

Behandling av ångestsyndrom

En systematisk litteraturöversikt

Volym 2

September 2005



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering

The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

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

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

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

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

Grafisk produktion av abc på mac
Tryckt av Elanders Infologistics Väst AB, Mölnlycke 2005
Rapportnr: 171/2 • ISBN 91-85413-05-4 • ISSN 1400-1403

Behandling av ångestsyndrom

En systematisk litteraturöversikt

Volym 2

Projektgrupp

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

Externa granskare

| | |
|------------------|-----------------|
| Fredrik Almqvist | Per Høglend |
| Alv A. Dahl | Raben Rosenberg |

Innehåll, Volym 2

| | |
|---|------------|
| SBU:s sammanfattning och slutsatser | 9 |
| 3. Psykologisk och farmakologisk behandling av specifika fobier | 37 |
| 4. Behandling av social fobi | 71 |
| 5. Psykologisk och farmakologisk behandling av tvångssyndrom (OCD) hos vuxna | 137 |
| 6. Behandling av posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) | 217 |
| 7. Behandling av generaliserat ångestsyndrom, GAD | 271 |
| 8. Behandling och förebyggande av ångestsyndrom hos barn och ungdomar | 353 |
| 9. Hälsoekonomiska aspekter | 429 |
| Appendix 1. Kvalitetsmall för granskning av studier om ångestsyndrom | 447 |
| Ordlista | 453 |
| Presentation av projektgruppen och externa granskare | 461 |
| Bindningar och jäv | 463 |

Innehållsförteckningen för Volym 1 återfinns på sid 465

SBU:s sammanfattning och slutsatser



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

SBU:s sammanfattning och slutsatser

Slutsatser

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

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

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

Specifik fobi

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

Social fobi

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

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

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

Tvångssyndrom

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

Posttraumatiskt stressyndrom, PTSD

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

Generaliserat ångestsyndrom

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

Behandling av barn och unga

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

Inledning

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

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

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

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

Uppdraget

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

Utvärderingen innefattade behandling av barn, ungdomar och vuxna med:

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

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

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

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

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

Faktaruta 1

Krav för evidensgradering av SBU:s slutsatser.

Evidensstyrka 1 – starkt vetenskapligt underlag

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

Evidensstyrka 2 – måttligt starkt vetenskapligt underlag

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

Evidensstyrka 3 – begränsat vetenskapligt underlag

Slutsatsen stöds av minst två studier med medelhögt bevisvärde.

Otillräckligt vetenskapligt underlag

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

Motsägande vetenskapligt underlag

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

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

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

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

Symtom/definitioner

Ångesttillstånd kan medföra panikattacker, fobier och tvångstankar/tvångshandlingar.

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

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

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

Diagnostik

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

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

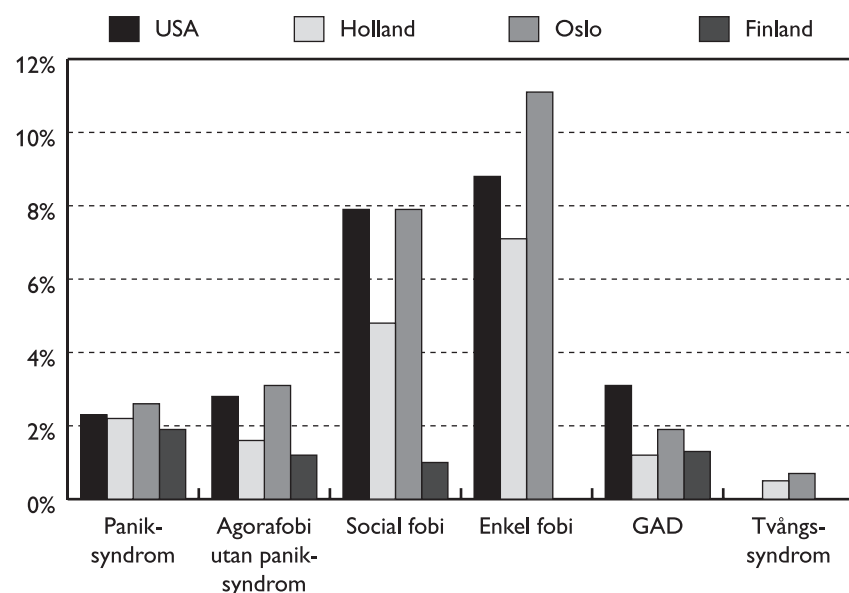
Vid värderingen av behandlingseffekter har därför hänsyn tagits till vilket diagnossystem som har använts och i vilken version.

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

Ångestsyndrom är vanliga

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

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

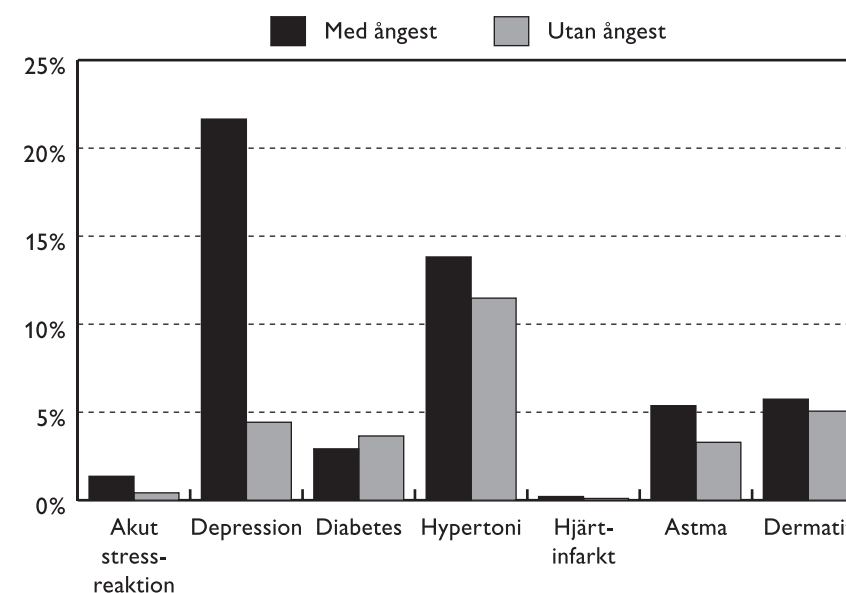


Figur 1 Förekomsten av ångestsyndrom (procent) hos vuxna (20–60 år) under ett år i USA (National Comorbidity Survey), Holland (Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study), Oslo (Kringlen m fl) och Finland (Health 2000 Study).

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

Samsjuklighet och överdödlighet

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



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

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

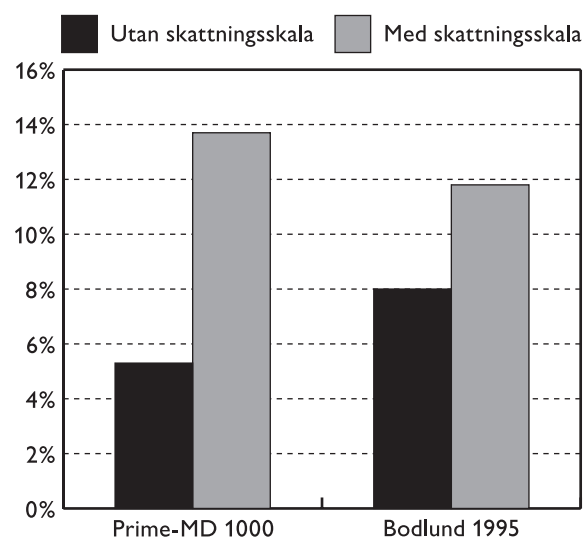
Kroppsliga sjukdomar som t ex hjärtbesvär, diarré, förstoppning, förhöjda blodfetter och astma är vanligare hos patienter med ångestsyndrom än hos normalbefolkningen (se Figur 2).

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

Var finns patienterna?

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

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



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

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

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

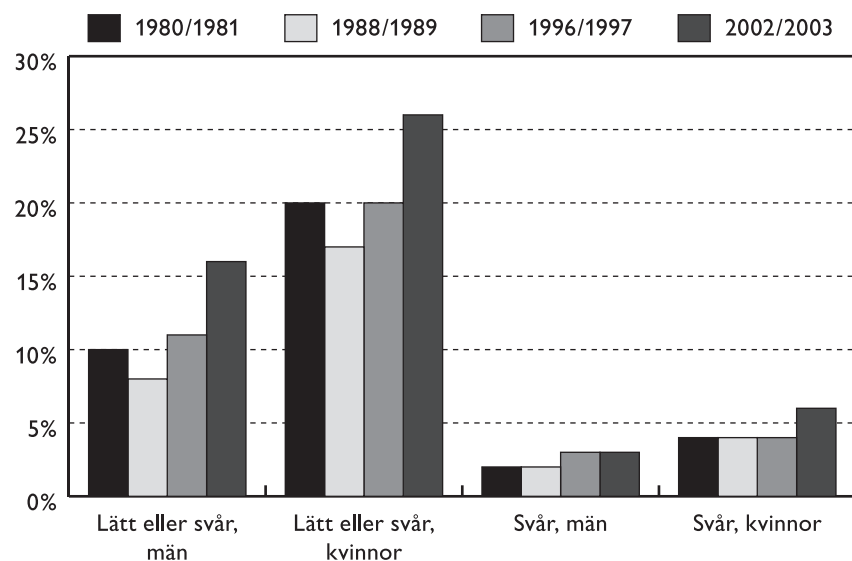
Ångestsjukdomarnas konsekvenser för samhället

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

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

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

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



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

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

Behandling av ångestsyndrom

Litteraturen omfattar i huvudsak behandling med läkemedel eller med psykoterapi.

Farmakologisk behandling

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

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

Psykoterapi

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

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

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

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

Effekt av olika behandlingsmetoder vid ångestsyndrom

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

Paniksyndrom

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

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

Paniksyndrom är dubbelt så vanligt hos kvinnor som hos män.

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

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

Specifik fobi

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

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

Social fobi

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

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

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

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

Tvångssyndrom (Obsessivt–kompulsivt syndrom)

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

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

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

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

Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)

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

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

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

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

Patienterna blir dock sällan helt återställda.

Generaliserat ångestsyndrom

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

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

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

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

Behandling av ångestsyndrom hos barn och unga

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

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

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

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

Behov av forskning

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

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

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

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

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

PTSD = posttraumatiskt stressyndrom
 GAD = generaliserat ångestsyndrom

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

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

PTSD = posttraumatiskt stressyndrom
GAD = generaliserat ångestsyndrom

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

| Ångest-syndrom | Kognitiv bete-ende-terapi, KBT | Bete-ende-terapi med exponering | Avslappning | Kognitiv terapi, KT | Psyko-dynamisk terapi | EMDR |
|------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------|---------------------|-----------------------|------|
| Panik-syndrom | 1 | 2 | 3 | | | |
| Specifika fobier | 1 | 1 | | | | |
| Social fobi | 1 | | | | | |
| Tvångs-syndrom | | 1 | | 3 | | |
| PTSD | 2 | 1 | | | | 2 |
| GAD | 2 | | | | | |

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

3. Psykologisk och farmakologisk behandling av specifika fobier

Slutsatser

- Det finns starkt stöd för att psykologiska behandlingar har säkerställd effekt (Evidensstyrka 1) medan det saknas stöd för en positiv effekt av läkemedelsbehandling mot specifika fobier.
- Det finns starkt stöd för en i stor utsträckning bestående effekt av exponering, modellinlärning och deltagande modellinlärning (Evidensstyrka 1).
- Vid fobier mot blod och skadesituationer finns begränsat stöd för att tillämpad muskelspänning har bäst effekt (Evidensstyrka 3).
- Det saknas kontrollerade studier av psykodynamisk behandling vid specifika fobier.

Introduktion

Fobi innebär rädsla mot bättre vetande. Vid en specifik fobi utlöser ett ofarligt föremål, en bestämd plats eller någon viss företeelse en oresonlig skräckreaktion, som individen inser vara överdriven. DSM-IV definierar fobi som ”en markerad och ihållande rädsla utlöst av närvaron eller antecipationen av en bestämd plats, företeelse eller situation” [3]. Rädslan är alltså överdriven eller oresonlig i den mening att individen själv vet att det fruktade, t ex en bild på en orm, inte innebär någon fara. ICD-10 har en mycket snarlik definition [2]. Skräcken måste vara associerad med funktionsnedsättning och subjektivt obehag för att diagnostiseras som en fobi. DSM-IV, liksom ICD-10, skiljer på fem olika specifika fobier: djurtyp (insekter och djur), naturkraftstyp (åska, vatten), blod-, injektions- och skadetyp (blod, operationer), situationstyp (hissar, tunnlar) och övriga typer [3]. DSM-III-R gjorde ingen distinktion inom grup-

pen enkla fobier, som specifik fobi då kallades [1]. De båda versionerna av den diagnostiska och statistiska manualen skiljer sig också i att DSM-IV uppmärksammar att rädsla kan utlösas både i närvaro av och av förväntan på något. Ängestkriteriet är striktare och mer väldefinierat i DSM-IV än DSM-III-R, dessutom görs differentialdiagnostiseringen mer stringent i DSM-IV.

De fem typerna av specifika fobier skiljer sig åt med avseende på debutålder [79], könssammansättning [29] och ackompanjerande fysiologiska reaktioner liksom med avseende på naturalförloppet. Som ett exempel är debutåldern lägre för djur- och blodfobier jämfört med höjdfobier. Situationsfobier tenderar att öka med tilltagande ålder medan djurfobier minskar med ökande ålder [29]. Det genetiska underlaget för djur- och situationsfobier är också olika eftersom individuella skillnader i djur-, blod- och skadefobier till en tredjedel är genetiskt styrda medan situationsfobier inte verkar ha ett lika tydligt genetiskt underlag [39]. Det finns ingen konsensus om de etiologiska mekanismerna men vetenskapliga teorier om uppkomstmekanismer inkluderar klassisk betingning, social modellinlärning, evolutionärt underlättad inlärning liksom förändrade receptor-, transport- och återupptagsmekanismer i det centrala nervsystemet.

Specifik fobi är ett vanligt förekommande tillstånd och har en hög samsjuklighet med andra psykiska störningar [45]. Enligt en amerikansk undersökning lider ungefär 10 procent av den amerikanska befolkningen av någon specifik fobi under sin livstid [45]. Könsskillnaderna är märkbara, med dubbelt så hög förekomst av många fobier hos kvinnor som hos män, medan höjd- och blod-/skadefobier visar de minsta, eller inga könsskillnader [29].

I slutet av 1950-talet utvecklade Wolpe systematisk desensibilisering, där föreställningar om det fruktade presenteras tillsammans med avslappningsinstruktioner, för att träna bort rädsla. Sedan dess har många forskargrupper och kliniker tillämpat metoden och sedan tidigt 1970-tal utgör den en accepterad standardmetod, som andra terapimetoder utvärderats mot [77]. Under 1960- och 1970-talen visade ett litet antal studier att hypnotiskt inducerad avspänning är att föredra jämfört med

muskelavspänning, medan andra inte kunde påvisa detta [50]. Under 1980- och 1990-talen återfanns ingen publicerad kontrollerad hypnosstudie. Litteraturen från 1980 och framåt innehåller ett drygt hundratal behandlingsstudier av starkt varierande kvalitet. Ett knappt sjuttiootal, som fyller grundläggande vetenskapliga kriterier gällande patienturval, studiedesign och statistisk metod presenteras i Tabell 1 (farmakologisk behandling) och Tabell 2 (psykologisk behandling). Ett sextiootal studier med psykologiska behandlingsmetoder och ett tiotal med farmakologiska behandlingsmetoder finns representerade.

Sökmetodik

Artiklar som redovisar effekter av farmakologisk eller psykologisk behandling på specifika fobier och som publicerades mellan 1980 och 2004 identifierades via sökningar i databaserna Medline, PsycInfo och The Cochrane Central Registry of Controlled Trials, Issue 2, 2004. Vid sökningen kombinerades "anxiety disorders", "phobia", "simple phobia" och "specific phobia" med "clinical trials" varefter de som avsåg specifika fobier valdes ut manuellt. Referenslistor användes för ytterligare beställningar. Studier från före 1980 exkluderades eftersom äldre studier ofta gjordes på studenter med problem av kliniskt tveksam grad samt att diagnostik och utvärderingsmetodik genomgående var bristfällig.

En mängd utvärderingsinstrument har använts för att värdera graden av förbättring. De omfattar allt ifrån systematiska intervjuer till skalor baserade på ett antal påståenden som besvaras med ja eller nej, eller skalor som besvaras med 5-, 7- eller 9-gradiga svarsalternativ liksom visuella analogskalor där symtomets intensitet graderas på en skala mellan 0–100 procent.

Effekten av farmakologisk behandling

Fyra placebokontrollerade studier har undersökt effekten av bensodiazepiner mot specifik fobi [13,30,66,69]. Endast en av dem såg en signifikant läkemedelseffekt, som dock inte kvarstod vid uppföljning efter åtta veckor [69]. Studierna inkluderar ett relativt litet antal patienter och har alla använt engångsdoser av preparatet. Två studier har undersökt effek-

ten av engångsdoser av betablockerare på flyg-, orm- samt spindelfobi men ingen kunde påvisa bättre resultat än placebo [18,27]. En studie visar likartade resultat av 26 veckors imipraminbehandling jämfört med placebo, där båda kombinerats med beteendeterapi [68,78]. Långtidsuppföljningen (10–16 år) lider av ett stort bortfall då bara 28 av de initialt 81 patienterna följdes upp [44].

I två studier, där patienter med tandläkarrädsla ingick, jämfördes anestesi med beteendeterapi [12] respektive lustgas med kognitiv beteendeterapi (KBT) och tillämpad avslappning [76]. Beteendeterapi var effektivare än anestesi, medan lustgas gav samma korttidseffekt som de båda psykologiska jämförelsebehandlingarna.

Flera läkemedelsstudier, förutom de refererade, har exkluderats då de blandar olika typer av patienter med ångestsyndrom, vilket gör det ogörligt att värdera effekten för de specifika fobierna separat. Av teoretiskt intresse är en studie på ett fåtal patienter med blandade specifika fobier där paroxetin visar bättre effekt än placebo [9].

Sammanfattningsvis finns alltså endast en publicerad studie som påvisar en positiv effekt av farmakologisk behandling på specifik fobi, och en av lustgasbehandling vid tandläkarfobi. De få farmakologiska studierna, är trots att de är placebokontrollerade, ofta små och använder dessutom, förutom i en av studierna, sannolikt för kort behandlingstid för att säkra slutsatser ska kunna dras [78].

Effekten av psykologisk behandling

I motsats till den farmakologiska litteraturen, som i huvudsak är placebokontrollerad, domineras den psykologiska litteraturen av jämförelser mellan aktiva behandlingar som inte alltid systematiskt värderas mot placebo utan vanligen mot väntelistekontroller. För vissa fobityper, t ex tandläkarfobi, finns dock placebokontrollerade studier publicerade före 1980 [67]. Alla studier som inte påvisar skillnader mellan aktiva behandlingar kan därför tolkas så att ospecifika, snarare än specifika behandlingseffekter föreligger.

Många patienter, åtminstone i psykoterapistudierna, är rekryterade via annons, vilket gör att det går att ifrågasätta representativiteten. De flesta studierna är små och få är placebokontrollerade. Biverkningsprofiler är nästan aldrig beskrivna. Uppföljningsprogram används ofta mellan behandlingsslut och årsuppföljningar, men effekterna av sådana program finns inte systematiskt utvärderade. Det är också få studier som kombinerar psykologiska och farmakologiska behandlingsmetoder. Intention-to-treat-analyser saknas oftast. Vid en-sessionsbehandlingar utan bortfall saknar det betydelse. I studier med färre än tio individer i behandlingsgrupperna kan även enstaka bortfall försvåra möjligheten att dra korrekta slutsatser.

I studierna på specifik fobi finns en övervikt av kvinnliga patienter, som är större än den dubblade förekomsten av specifik fobi hos kvinnor. Genomsnittsåldern ligger runt 30 år med en spridning från 18 till 65 år. Någon psykologisk eller farmakologisk behandlingsstudie som stratifierat analyser för t ex ålder eller kön har inte identifierats.

Litteraturen om psykologisk behandling av fobier fokuserar främst på effekter av exponering, deltagande modellinläring, kognitiv omstrukturering, avslappning och tillämpad avslappning i olika kombinationer. Vid *exponering* utsätter sig patienten för den fruktade situationen. Det kan ske stegvis, ofta parat med avslappning (systematisk desensibilisering) eller direkt (flooding eller implosion). I *deltagande modellinläring* visar terapeuten hur en fruktad situation kan handhas. *Kognitiv omstrukturering* syftar till att förändra patientens sätt att tänka på och relatera till en obehaglig situation. *Tillämpad avspänning* innebär träning i muskelavslappning för att uppnå ett avspänt tillstånd i belastande och stressande situationer medan *tillämpad spänning* är träning i muskelanspanning.

Exponering verkar fungera för samtliga studerade fobier. Längre behandling vid färre tillfällen ger bättre effekt än utspridd behandling vid flera tillfällen. Vissa studier visar att ett behandlingstillfälle i huvudsak kan ge samma resultat som flera. Litteraturen ger, med ett undantag, inget stöd för att någon fobi skulle behandlas signifikant effektivare av något annat än exponering. Undantaget utgörs av blodfobi, där spänning och tillämpad spänning i några studier gett bättre resultat än enbart exponering

[34,83,87,88]. Studierna är gjorda av en och samma forskargrupp och placebokontrollerade studier finns inte, varför slutsatsen är preliminär.

Det går inte att värdera huruvida terapeutkontakt är mer effektivt än enskild träning som utgår från skrivna manualer. Vissa centra påvisar ingen skillnad medan andra finner skillnader till fördel för terapeutkontakt. De få undersökningar som studerar om små eller stora behandlingsgrupper är mest effektivt, har en övervikt för att behandling enskilt eller i smågrupper är att föredra framför behandling i större grupper.

Sammantaget indikerar alltså litteraturen att mer kontakt med en terapeut leder till bättre behandlingsresultat jämfört med mer begränsad kontakt och att en viss kontakt är bättre än ingen alls. Om detta avspeglar specifika eller ospecifika behandlingseffekter, effekter av patienternas eller terapeuternas uppfattningar om, förväntningar på eller förtroende för olika behandlingsalternativ är oklart eftersom det inte är undersökt.

Förutom att exponering minskar fobisk rädsla verkar tanke och kognitiv omstrukturering kunna förbättra exponeringseffekten, men till mycket olika grad. Oberoende utvärderingar med t ex videoinspelningar av den givna terapin saknas i stort sett. Därför går det inte att värdera om skillnader i instruktioner och/eller samspelet mellan terapeut och patient skiljer sig åt mellan olika centra och om detta kan förklara skillnaderna.

Under senare år har man hävdade att ögonrörelseterapi (*EMDR; eye movement desensitization and reprocessing*) är en teknik som har stor potential för behandling av rädsla, speciellt posttraumatiskt stressyndrom. För specifika fobier finns dock inga kontrollerade studier som visar att EMDR skulle vara bättre än exponering och att ögonrörelserna fyller någon annan funktion än distraktion.

Individualiserad behandling

Det finns tre publicerade studier som jämfört om en behandling, skräddarsydd för att påverka den dominerande symtombilden, t ex fysiologiskt inriktad behandling för fysiologiska symtom och kognitiv behandling för kognitiva symtom, skulle vara att föredra [33,37,86]. Först kan man

konstatera att få studier visar att t ex tillämpad avslappning och kognitiv omstrukturering i sig främst påverkar fysiologi och kognitioner, vilket ju är en förutsättning för att testa hypotesen. För det andra finns inget vetenskapligt stöd för att en skräddarsydd behandling skulle ge ett bättre resultat än det omvända.

Under senare år har intresset för att använda virtuell (databaserad) verklighet för att behandla fobier ökat. Den publicerade forskningen är dock än så länge begränsad.

Verkningsmekanismer för behandlingseffekt

Totalt sett finns få placebokontrollerade studier av behandling av specifik fobi och dessa är utförda vid ett begränsat antal forskningscentra. Detta gör det svårt att värja sig från slutsatsen att delar av behandlingseffekten kan vara ospecifik. Kliniskt sett är detta kanske inte en störande omständighet, men för den som söker mekanismerna för effekterna av psykologisk behandling är det ett svårsmält faktum.

Det finns bara några få studier som attackerar frågan om psykologiska och/eller farmakologiska mekanismers mediering av fobibehandling. Tre studier antyder att aktivering av hjärnans endogena opioidsystem är en bidragande faktor till att exponeringsbehandling fungerar, eftersom blockad av de endogena opioidreceptorerna reducerar den rädslodämpande effekten av exponering [6,23,51].

Flera har undersökt om psykologisk behandling verkar via ökat självförtroende (self-efficacy), men vissa av undersökningarna har metodbrister och sammanblandar t ex graden av självförtroende med grad av exponering. Det gör att skillnader i självförtroende blir beroende av skillnader i exponering och då kan inga tillförlitliga slutsatser dras [7]. Man har också sökt pröva om inlärningsmekanismer som habituering och/eller av- och motbetingning kan förklara att rädslan minskar vid exponering.

Det föreligger alltså inte någon konsensus om de verksamma mekanismerna annat än att exponering fungerar och det är oklart inom vilka neurala eller hjärnmekanismer som detta opererar.

Tabell 1 Publicerade studier över farmakologisk behandling av specifika fobier.

| Författare År, referens | Diagnos Diagnosystem | Patient- antal | Behandling | Behandlingstid | Uppföljningstid | Resultat | Bevisvärde |
|----------------------------|---|-------------------|--|-----------------------------------|-----------------|---|------------|
| Benjamin 2000 [9] | Blandat DSM | 11 | 1. Paroxetin 20 mg 2. Placebo | 4 veckor | 0 | 1 > 2 | Medelhögt |
| Berggren 1984 [12] | Tandläkarfobi | 99 | 1. Beteendeterapi 2. Anestesi | Medel 6,3 veckor | 0 | 1 > 2 Stort bortfall för 2 | Lågt |
| Berggren 1986 [10] | Tandläkarfobi Uppföljning av ovanstående studie | 88 99 | 1. Beteendeterapi 2. Anestesi | Medel 6,3 veckor | 104 veckor | 1 > 2 | |
| Bernadt 1980 [13] | Orm- och spindelfobi | 22 | 1. Tolamolol 200 mg 2. Diazepam 10 mg 3. Placebo (överkorsningsstudie) | 1 dos per vecka per betingelse | | 2 > 1 = 3 | Lågt |
| Cameron 1987 [17] | Smådjursfobi DSM | 20 | 1. Alkohol 2. Placebo (vodka!) | 10 sessioner | 52 veckor | 1 < 2 | Lågt |
| Campos 1984 [18] | Flygfobi | 21 | 1. Timolol 2. Placebo | | | 1 = 2 | Lågt |
| Fagerström 1985 [27] | Blandade fobier | 14 | 1. Atenolol 2. Placebo | | | 1 = 2 | Lågt |
| Fredrikson 1995 [30] | Spindelfobi | 8 | 1. Diazepam 2. Placebo | | | 1 = 2 | Lågt |
| Sartory 1990 [66] | Ormfobi | 18 | 1. Diazepam 2. Placebo (överkorsningsstudie) | 2 testtillfällen | 0 | 1 ≥ 2 | Lågt |
| Thom 2000 [69] | Tandläkarfobi | 50 | 1. Midazolam 2. Stresshantering, imaginär exponering 3. Obehandlad kontroll | | 8 veckor | 1 = 2 > 3 efter behandling 2 > 1 = 3 vid upp- följning | Medelhögt |
| Wilhelm 1997 [73] | Flygfobi DSM-III-R | 28 | 1. 1 mg alprazolam + exponering 2. Placebo + exponering | 1 session | 1 vecka | 1 > 2 efter behandling 2 > 1 vid uppföljning | Medelhögt |
| Willumsen 2001 [76] | Tandläkarfobi | 62 | 1. Lustgas 2. Kognitiv beteende- terapi 3. Tillämpad avslappning | 10 veckor | 0 | 1 = 2 = 3 | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

| Författare År, referens | Diagnos Diagnosystem | Patient- antal | Behandling | Behandlingstid | Uppföljningstid | Resultat | Bevisvärde |
|---|---------------------------------|---------------------------------|--|-----------------------|------------------------|---|-------------------|
| Zitrin 1983 [78] Klein 1983 [40] | Blandat | 81 (41 med specifik fobi) | 1. Beteendeterapi + imipramin 150–300 mg 2. Beteendeterapi + placebo 3. Stödterapi + imipramin 150–300 mg | 26 veckor | 52 veckor | 1 = 2 (bara 1 & 2 blindade) Grupp 3 oblandad | Lågt |

Tabell 2 Publicerade studier över psykoterapeutisk behandling av specifika fobier.

| Författare År, referens | Diagnos Diagnosystem | Patient- antal | Behandling | Behandlingstid | Uppföljningstid | Resultat | Bevisvärde |
|--|---------------------------------------|--------------------------------------|--|-------------------------------|-----------------------|---|------------|
| Antony 2004 [4] | Spindelfobi DSM-IV | 60 | 1. Exponering med distraktion 2. Exponering | 2 timmar | | 1 = 2 | Lågt |
| Arntz 1993 [5] Lavy 1993 [43] | Spindelfobi DSM-III-R | 36 + 30 matchade kontroller | 1. Exponering + kognitiv stimulering (informa- tion om spindlars liv) 2. Exponering | 2,5 timmar | | 1 = 2 | Lågt |
| Beckham 1990 [8] | Flygfobi | 28 | 1. Stressinokulering 2. Väntelista | 5 sessioner + manual | ? | 1 = 2 | Lågt |
| Berggren 1984 [12] | Tandläkarfobi | 99 | 1. Beteendeterapi 2. Anestesi | Medel 6,3 veckor | 0 | 1 > 2 Stort bortfall för 2 | Lågt |
| Berggren 2000 [11] | Tandläkarfobi | 112 | 1. Avslappning 2. Kognitiv terapi (egen version) | | | 1 > 2 (ångest) 2 > 1 (genomgå tandbehandling) Större bortfall i grupp 1, ej ITT, ej blind effekt- bedömning | Lågt |
| Biran 1981 [14] | Höjd-, hiss-, mörkerfobi | 22 | 1. Exponering 2. Kognitiv omstrukturering | 5 sessioner 5 x 50 minuter | 26 veckor 4 veckor | 1 > 2 30% bortfall | Lågt |
| Booth 1992 [15] | Klaustrofobi | 48 | 1. Exponering 2. Introceptiv exponering 3. Kognitiv terapi 4. Väntelista | 3 sessioner | 6 veckor | 1 > 2 > 3 > 4 | Medelhögt |
| Bornas 2001 [16] | Flygfobi DSM-IV | 50 | 1. Datorbaserad exponering 2. 1 + avslappning 3. Väntelista | | 24 veckor | 1 > 2 > 3 Bevarad minsk- ning av flygrädsla i grupp 1 vid upp- följning | Högt |
| Chambless 1990 [19] | Specifik fobi och agorafobi DSM | 17 + 19 | 1. Utglesad exponering (spaced) 2. Koncentrerad exponering (massed) | 10 sessioner | 26 veckor | 1 ≥ 2 | Lågt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

| Författare År, referens | Diagnos Diagnosystem | Patient- antal | Behandling | Behandlingstid | Uppföljningstid | Resultat | Bevisvärde |
|----------------------------|--|--------------------------|--|---------------------------|---------------------|--|------------|
| Craske 1995 [20] | Blandade fobier 49 orm- eller spindelfobi 21 klaustrofobi | 94 (70 fullföljde) | 1. Exponering + avslappning 2. Exponering + förnekande av symtom | 2 sessioner | 4 veckor | 1 = 2 (orm, spindel) 2 > 1 (klaustrofobi) 1 = 2 (vid uppfölj- ning) | Lågt |
| De Jong 2000 [21] | Spindelfobi DSM-IV | 34 | 1. Exponering 2. Exponering + motkonditionering (god mat, musik) | 1 session | 1 år | 1 = 2 (efter behandling) 1 = 2 (vid uppföljning) | Lågt |
| De Jongh 1995 [22] | Tandläkarfobi | 52 | 1. Kognitiv terapi ("Cognitive restructuring") 2. Information 3. Väntelista | 1 session | 1 år | 1 > 2 = 3 (efter behandling) 1 = 2 (vid uppföljning) | Medelhögt |
| Egan 1981 [24] | Vattenfobi | 38 | 1. Systematisk desensibili- sering in vivo 2. Systematisk desensibili- sering i fantasin 3. Väntelista | 30 minuter | 0 | 1 > 2 = 3 | Medelhögt |
| Emmelkamp 1985 [25] | Höjdfobi DSM | 19 | 1. Exponering 2. Adaptivt tänkande + exponering | 60 minuter | 0 | 2 > 1 | Medelhögt |
| Emmelkamp 2002 [26] | Höjdfobi RDC | 33 | 1. Exponering i virtuell verklighet (dator) 2. Exponering | 3 sessioner | 24 veckor | 1 = 2 Bevarad effekt efter 24 veckor | Medelhögt |
| Fraser 2001 [28] | Spindelfobi DSM-III-R | 30 | 1. 3 sessioner dator- exponering 2. 6 sessioner dator- exponering | 3 eller 6 x 45 minuter | 4 veckor | 1 = 2 | Lågt |
| Getka 1992 [31] | Tandläkarfobi | 41 | 1. Kognitiv beteendeterapi 2. Halvautomatisk beteendeterapi 3. Positiv tandläkare 4. Väntelista | 6 x 1 timme | 52 veckor (brev) | 1 + 2 > 3 = 4 | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

| Författare År, referens | Diagnos Diagnosystem | Patient- antal | Behandling | Behandlingstid | Uppföljningstid | Resultat | Bevisvärde |
|----------------------------|--------------------------|-------------------|---|------------------------------|-----------------|---|------------|
| Götestam 2002 [32] | Spindelfobi DSM-III-R | 38 | 1. Exponering 2. Deltagande modell- inläring 3. Videoexponering | 2 timmar | 52 veckor | 1 = 2 = 3 (efter behandling) 1 ≥ 2 = 3 (uppföljning) | Medelhögt |
| Hellström 1995 [35] | Spindelfobi DSM | 52 | 1. 1 session exponering 2. Specifik manual hemma 3. Specifik manual på klinik 4. Generell manual hemma 5. Generell manual på klinik | 3–4 timmar under 3 veckor | 52 veckor | 1 > 3 > 2 = 4 = 5 uppföljning 1 = 3 > 2, 4, 5 | Medelhögt |
| Hellström 1996 [34] | Blodfobi DSM | 30 | 1. 5 sessioner tillämpad spänning 2. 1 session tillämpad spänning 3. 1 session spänning bara | 5 sessioner | 52 veckor | 1 > 2 < 3 uppföljning 1 = 2 = 3 | Lågt |
| Howard 1983 [36] | Flygfobi | 56 | 1. Systematisk desensibili- sering 2. Flooding 3. Implosion 4. Avslappning 5. Väntelista | 8 veckor | 1 vecka | 1 = 2 = 3 = 4 > 5 (78% vs 70%) (1 + 2 + 3 + 4) 4 vs 5 | Lågt |
| Kamphuis 2000 [38] | Klaustrofobi | 58 | 1. Exponering + terapeut- ledd hotvärdering 2. Exponering + kognitiv stressbelastning 3. Exponering + hot- värdering + kognitiv stress 4. Exponering | 1 session | | 1 = 2 = 3 = 4 Närmast en analog- studie (studenter som fick poäng för deltagandet) Låg power | Lågt |
| Krijn 2004 [41] | Höjdfobi DSM-IV | 37 | 1. Huvudmonterad "virtual reality"-hjälm 2. Multisensor-"virtual reality" 3. Väntelista | 3 x 1,5 timmar | 24 veckor | 1 = 2 > 3 (efter behandling) 10 patienter upp- levde ingen ångest i "virtual reality"- miljö | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

| Författare År, referens | Diagnos Diagnosystem | Patient- antal | Behandling | Behandlingstid | Uppföljningstid | Resultat | Bevisvärde |
|----------------------------|--|-------------------|--|----------------------|-----------------|--|------------|
| Ladouceur 1983 [42] | Hund- och kattfobi | 36 | 1. Deltagande modell- inläring + självinstruk- tion + korrektion 2. Deltagande modell- inläring + självinstruk- tion 3. Deltagande modell- inläring 4. Placebo | 8 x 1 timme | ? | 1 = 2 = 3 > 4 Låg power | Lågt |
| Maltby 2002 [46] | Flygfobi DSM-IV eller panik- syndrom med agorafobi undvikande av flygning | 45 | 1. "Virtual reality"- exponering 2. Psykologisk placebo (uppmärksamhet och stöd) | 5 x 50–90 minuter | | 1 = 2 Många förbättrades och vågade flyga även i kontrollgrupp Låg power | Medelhögt |
| Marshall 1985 [47] | Höjdfobi | 60 | 1. 3 BAT utan exponering 2. Brief 1 slut vid reduktion av ångestmax 3. Brief 2 slut vid 75% av max 4. Standard slut vid stor ångestreduktion 5. Förlängt + 1/3 av tiden till standard 6. Som 5 + "själprat" | ? | ? | 6 ≥ 5 ≥ 4 ≥ 1 = 2 + 3 | Lågt |
| McGlynn 1995 [49] | Ormfobi DSM | 16 | 1. Avspänning och kontroll 2. Avspänning, icke kontroll 3. Icke avspänning, kontroll 4. Icke kontroll, icke avspänning | 5 sessioner | 0 | 1 ≥ 2 > 3 = 4 | Lågt |
| McGlynn 1999 [48] | Ormfobi DSM-IV | 20 | 1. Avslappning och sedan exponering 2. Exponering | 8 sessioner | | 1 > 2 | Medelhögt |
| Minor 1984 [52] | Ormfobi (hög poäng på skala) | 26 | 1. Deltagande modell- inläring 2. Exponering i fantasin | | | 1 = 2 | Lågt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

| Författare År, referens | Diagnos Diagnosystem | Patient- antal | Behandling | Behandlingstid | Uppföljningstid | Resultat | Bevisvärde |
|----------------------------|--------------------------|---|--|----------------|-----------------|--|------------|
| Moore 1991 [55] | Tandläkarfobi | 143 | 1. Video + repetition 2. Väntelista | ? | ? | 1 > 2 | Medelhögt |
| Moore 1994 [54] | Tandläkarfobi | 98 + 45 i matchad kontrollgrupp | 1. Gruppdesensibilisering 2. Individuell desensibilisering | | 1 år | 1 > 2 (efter behandling) 2 > 1 vid uppföljning | Medelhögt |
| Moore 1996 [53] | Tandläkarfobi | 123 + 51 i matchad kontrollgrupp | 1. Hypnos 2. Kognitiv beteendeterapi – grupp 3. Kognitiv beteendeterapi – individuell | | 1 år | 1 = 2 = 3 (efter behandling) 2 > 1 = 3 vid uppföljning | Medelhögt |
| Moses 1985 [56] | Tandläkarfobi | 24 | 1. Undervisning 2. Stressinokulering + undervisning 3. Stressinokulering 4. Väntelista | 1 session | 1 vecka | 2 ≈ 1 ≈ 3 > 4 Låg power | Lågt |
| Muris 1997 [57] | Spindelfobi DSM-III-R | 24 | 1. EMDR 2. Exponering 3. Väntelista | 1 timme | 0 | 1 = 2 = 3 Låg power | Lågt |
| Mühlberger 2001 [58] | Flygfobi DSM-IV | 30 | 1. "Virtual reality"-grupp (5 exponeringar) 2. "Virtual reality" (1 exponering) + avslappning | 1 lång session | 12 veckor | 1 ≥ 2 även vid uppföljning | Lågt |
| Ning 1991 [59a] | Tandläkarfobi | 18 | 1. Koncentrerad exponering (massed) 2. Utglesad exponering (spaced) Systematisk desensibilisering + kognitiv omstrukturering | 4 sessioner | 0 | 1 = 2 | Lågt |
| O'Donohue 1993 [59b] | Spindelfobi | 38 | 1. Empirisk hypotestestning 2. Logisk analys 3. Väntelista | 3 sessioner | 0 | 1 = 2 > 3 | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

| Författare År, referens | Diagnos Diagnosystem | Patient- antal | Behandling | Behandlingstid | Uppföljningstid | Resultat | Bevisvärde |
|----------------------------|-----------------------------|-------------------|--|--|-----------------|---|------------|
| Pendleton 1983 [60] | Höjdfobi | 21 | 1. "Negative practice" 2. Systematisk desensibilisering 3. Avspänning 4. Väntelista | 6 x 45 minuter band | 0 | (1 = 2 > 3) > 4 | Lågt |
| Rentz 2003 [61] | Hundfobi DSM-IV | 82 | 1. Exponering i fantasin + aktiv copingträning 2. Exponering i fantasin 3. Exponering | 30 minuter | 4 veckor | 3 ≥ 2 > 1, men numeriska skillnader inte signifikanta Låg power | Lågt |
| Rothbaum 1995 [63] | Höjdfobi | 20 | 1. "Virtual reality"- exponering 2. Väntelista | 8 x 1 exponeringar | | 1 > 2 studenter, tveksam klinisk valör | Lågt |
| Rothbaum 2000 [62] | Flygfobi | 49 | 1. "Virtual reality"- exponering + ångesthantering 2. Exponering + ångesthantering 3. Väntelista | 8 exponeringar på 6 veckor | 24 veckor | 1 = 2 > 3 även vid uppföljning 93% flugit i båda experimentgrupperna | Högt |
| Rowe 1998 [64] | Spindelfobi | 31 | 1. Koncenterad exponering ("massed") 2. Gradvis utglesad exponering | 1. 4 exponeringar samma dag 2. 4 exponeringar under 1 vecka | 4 veckor | 1 > 2 (efter behandling) 2 > 1 vid uppföljning | Lågt |
| Sanderson 1992 [65] | Blandat (29 spindelfobi) | 58 | 1. EMDR 2. Exponering i fantasin | 1 session | 4 veckor | 1 = 2 även vid uppföljning | Medelhögt |
| Smith 1997 [68] | Spindelfobi DSM-III-R | 45 | 1. Relevant exponering med feedback 2. Relevant exponering utan feedback 3. Irrelevant med feedback | 3 x 45 minuter | 26–52 veckor | 1 = 2 = 3 Låg power | Medelhögt |
| Weir 1980 [70] | Ormfobi | 50 | 1. Systematisk desensibilisering med avspänning 2. Distraction 3. 1 + 2 4. Psykologisk placebo | 1 session | 4 veckor | 1 > 2 = 3 > 4 | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

| Författare År, referens | Diagnos Diagnosystem | Patient- antal | Behandling | Behandlingstid | Uppföljningstid | Resultat | Bevisvärde |
|----------------------------|-----------------------------|-------------------|---|---------------------------------|-----------------|--|------------|
| Wells 2003 [71] | Smådjursfobi DSM-IV | 35 | 1. EFT (en slags akupunkturinspirerad beröring i kombination med mental exponering) 2. Kontrollerad diafragmaandning (avslappning) | 30 minuter | 36 veckor | 1 > 2 även vid uppföljning. Den kanske första randomiserade kontrollerade studie som gjorts med en "new-age"-teknik | Medelhögt |
| Wiederhold 2002 [72] | Flygfobi DSM-IV | 30 | 1. "Virtual reality" – gradvis exponering + fysiologisk feedback 2. "Virtual reality" – gradvis exponering 3. Systematisk desensivering + exponering i fantasin | 8 x 45 minuter | 12 veckor | 1 = 2 > 3 vid uppföljning | Medelhögt |
| Wilhelm 1997 [73] | Flygfobi DSM-III-R | 28 | 1. 1 mg alprazolam + exponering 2. Placebo + exponering | 1 session | 1 veckor | Efter behandling: 1 > 2 vid uppföljning 2 > 1 | Medelhögt |
| Williams 1984 [74] | Höjd- eller bilkörningsfobi | 32 | 1. "Guided mastery" 2. Exponering 3. Väntelista | 3 sessioner | 0 | 1 > 2 > 3 | Medelhögt |
| Williams 1985 [75] | Höjdfobi | 44 | 1. Modellinläring + självförtroende 2. Systematisk desensivering (≈ exponering) 3. Väntelista | 1 session | 4 veckor | 1 > 2 > 3 | Medelhögt |
| Öst 1984 [87] | Blodfobi | 18 | 1. Exponering 2. Tillämpad avslappning | 9 x 1 timme | 26 veckor | Efter behandling: 1 > 2 vid uppföljning 1 = 2 | Medelhögt |
| Öst 1989 [88] | Blodfobi | 30 | 1. Tillämpad avslappning 2. Tillämpad spänning 3. 1 + 2 | 5, 9 respektive 10 sessioner | 26 veckor | 1 = 2 = 3 | Medelhögt |
| Öst 1991 [83] | Blodfobi DSM | 31 | 1. Exponering 2. Tillämpad spänning 3. Spänning | 5 sessioner | 52 veckor | 2 > 1 = 3 | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

| Författare År, referens | Diagnos Diagnossystem | Patient- antal | Behandling | Behandlingstid | Uppföljningstid | Resultat | Bevisvärde |
|----------------------------|--------------------------|-------------------|--|-------------------------------------|-----------------|---------------|------------|
| Öst 1992 [85] | Injektionsfobi DSM | 40 | 1. 1 session 2. 5 sessioner | 1 vs 5 sessioner | 52 veckor | 1 = 2 | Lågt |
| Öst 1996 [80] | Spindelfobi DSM | 42 | 1. Liten grupp (3–4) 2. Stor grupp (6–7) | 1 session | 52 veckor | 1 > 2 | Lågt |
| Öst 1997 [82] | Flygfobi | 28 | 1. 1 session 2. 5 sessioner exponering och omstrukturering | 1 vs 5 sessioner (3 vs 6 timmar) | 52 veckor | 1 = 2 | Lågt |
| Öst 1997 [84] | Spindelfobi DSM-IV | | 1. Direkt behandling 2. Direkt observation 3. Indirekt observation | 3 timmar | 52 veckor | 1 > 2 = 3 | Medelhögt |
| Öst 2001 [81] | Klaustrofobi DSM-IV | 40 | 1. 1 session exponering 2. 5 sessioner exponering 3. 5 sessioner kognitiv beteendeterapi 4. Väntelista | 1, 5 respektive 5 sessioner | 52 veckor | 1 = 2 = 3 > 4 | Medelhögt |

BAT = behavioral avoidance test (undvikande)

EMDR = eye movement desensitization restructuring

Referenser

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition Revised (DSM-III-R) ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.
2. The ICD-Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic Criteria for Research. Geneva, WHO; 1993.
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition (DSM-IV) ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
4. Antony MM, Barlow DH. Specific phobias. In: Barlow DH, editor. Anxiety and its Disorders. Second ed. New York: Guilford Press; 2004. p 380-417.
5. Arntz A, Lavy E. Does stimulus elaboration potentiate exposure in vivo treatment? Two forms of one-session treatment of spider phobia. Behaviour Psychotherapy 1993;21:1-12.
6. Arntz A, Merckelbach H, de Jong P. Opioid antagonist affects behavioral effects of exposure in vivo. J Consult Clin Psychol 1993;61:865-70.
7. Bandura A, Adams NE, Hardy AB, Howells GN. Tests of the generality of self-efficacy theory. Cognit Ther Res 1980;4: 39-66.
8. Beckham JC, Vrana SR, May JG, Gustafson DJ, Smith GR. Emotional processing and fear measurement synchrony as indicators of treatment outcome in fear of flying. J Behav Ther Exp Psychiatry 1990;21:153-62.
9. Benjamin J, Ben-Zion IZ, Karbofsky E, Dannon P. Double-blind placebo-controlled pilot study of paroxetine for specific phobia. Psychopharmacology (Berl) 2000; 149:194-6.
10. Berggren U. Long-term effects of two different treatments for dental fear and avoidance. J Dent Res 1986;65:874-6.
11. Berggren U, Hakeberg M, Carlsson SG. Relaxation vs. cognitively oriented therapies for dental fear. J Dent Res 2000;79:1645-51.
12. Berggren U, Linde A. Dental fear and avoidance: A comparison of two modes of treatment. J Dent Res 1984;63:1223-7.
13. Bernadt MW, Silverstone T, Singleton W. Behavioural and subjective effects of beta-adrenergic blockade in phobic subjects. Br J Psychiatry 1980;137: 452-7.
14. Biran M, Wilson GT. Treatment of phobic disorders using cognitive and exposure methods: a self-efficacy analysis. J Consult Clin Psychol 1981;49:886-99.
15. Booth R, Rachman S. The reduction of claustrophobia-I. Behav Res Ther 1992; 30:207-21.
16. Bornas X, Tortella-Feliu M, Llabrés J, Fullana MA. Computer-assisted exposure treatment for flight phobia: A controlled study. Psychother Res 2001;11:259-73.
17. Cameron OG, Liepman MR, Curtis GC, Thyer BA. Ethanol retards desensitisation of simple phobias in non-alcoholics. Br J Psychiatry 1987;150:845-9.
18. Campos PE, Solyom L, Koelink A. The effects of timolol maleate on subjective and physiological components of air travel phobia. Can J Psychiatry 1984;29:570-4.
19. Chambless DL. Spacing of exposure sessions in treatment of agoraphobia and simple phobia. Behav Ther 1990;21:217-29.
20. Craske MG, Mohlman J, Yi J, Glover D, Valeri S. Treatment of claustrophobias and snake/spider phobias: fear of arousal and fear of context. Behav Res Ther 1995;33: 197-203.
21. de Jong PJ, Vorage I, van den Hout MA. Counterconditioning in the treatment of spider phobia: effects on disgust, fear and valence. Behav Res Ther 2000;38:1055-69.
22. de Jongh A, Muris P, ter Horst G, van Zuuren F, et.al. One-session cognitive treatment of dental phobia: preparing dental phobics for treatment by restructuring negative cognitions. Behav Res Ther 1995; 33:947-54.
23. Egan KJ, Carr JE, Hunt DD, Adamson R. Endogenous opiate system and systematic desensitization. J Consult Clin Psychol 1988;56:287-91.
24. Egan S. Reduction of anxiety in aquaphobics. Can J Appl Sport Sci 1981; 6:68-71.
25. Emmelkamp PM, Felten M. The process of exposure in vivo: cognitive and physiological changes during treatment of acrophobia. Behav Res Ther 1985;23:219-23.
26. Emmelkamp PM, Krijn M, Hulsbosch AM, de Vries S, Schuemie MJ, van der Mast CA. Virtual reality treatment versus exposure in vivo: a comparative evaluation in acrophobia. Behav Res Ther 2002;40:509-16.
27. Fagerström KO, Hugdahl K, Lundström N. Effect of beta-receptor blockade on anxiety with reference to the three-systems model of phobic behavior. Neuropsychobiology 1985;13:187-93.
28. Fraser J, Kirkby KC, Daniels B, Gilroy L, et al. Three versus six sessions of computer-aided vicarious exposure treatment for spider phobia. Behav Change 2001;18:213-24.
29. Fredrikson M, Annas P, Fischer H, Wik G. Gender and age differences in the prevalence of specific fears and phobias. Behav Res Ther 1996;34:33-9.
30. Fredrikson M, Wik G, Annas P, Ericson K, Stone-Elander S. Functional neuroanatomy of visually elicited simple phobic fear: additional data and theoretical analysis. Psychophysiology 1995;32:43-8.
31. Getka EJ, Glass CR. Behavioral and cognitive-behavioral approaches to the reduction of dental anxiety. Behav Ther 1992;23:433-48.
32. Götestam KG. One session group treatment of spider phobia by direct or modelled exposure. Cognit Behav Ther 2002; 31:18-24.
33. Haug T, Brenne L, Johnsen BH, Berntzen D, et al. A three-systems analysis of fear of flying: a comparison of a consonant vs a non-consonant treatment method. Behav Res Ther 1987;25:187-94.
34. Hellström K, Fellenius J, Öst LG. One versus five sessions of applied tension in the treatment of blood phobia. Behav Res Ther 1996;34:101-12.
35. Hellström K, Öst LG. One-session therapist directed exposure vs two forms

- of manual directed self-exposure in the treatment of spider phobia. *Behav Res Ther* 1995;33:959-65.
36. Howard WA, Murphy SM, Clarke JC. The nature and treatment of fear of flying: A controlled investigation. *Behav Ther* 1983;14:557-67.
37. Jerremalm A, Jansson L, Öst LG. Individual response patterns and the effects of different behavioral methods in the treatment of dental phobia. *Behav Res Ther* 1986;24:587-96.
38. Kamphuis JH, Telch MJ. Effects of distraction and guided threat reappraisal on fear reduction during exposure-based treatments for specific fears. *Behav Res Ther* 2000;38:1163-81.
39. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The genetic epidemiology of phobias in women. The inter-relationship of agoraphobia, social phobia, situational phobia, and simple phobia. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:273-81.
40. Klein DF, Zitrin CM, Woerner MG, Ross DC. Treatment of phobias. II. Behavior therapy and supportive psychotherapy: are there any specific ingredients? *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:139-45.
41. Krijn M, Emmelkamp PM, Biemond R, de Wilde de Ligny C, Schuemie MJ, van der Mast CA. Treatment of acrophobia in virtual reality: the role of immersion and presence. *Behav Res Ther* 2004;42:229-39.
42. Ladouceur R. Participant modeling with or without cognitive treatment for phobias. *J Consult Clin Psychol* 1983;51:942-4.
43. Lavy E, van den Hout M, Arntz A. Attentional bias and spider phobia: conceptual and clinical issues. *Behav Res Ther* 1993;31:17-24.
44. Lipsitz JD, Mannuzza S, Klein DF, Ross DC, Fyer AJ. Specific phobia 10–16 years after treatment. *Depress Anxiety* 1999;10:105-11.
45. Magee WJ, Eaton WW, Wittchen HU, McGonagle KA, Kessler RC. Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:159-68.
46. Maltby N, Kirsch I, Mayers M, Allen GJ. Virtual reality exposure therapy for the treatment of fear of flying: a controlled investigation. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:1112-8.
47. Marshall WL. The effects of variable exposure in flooding therapy. *Behav Ther* 1985;16:117-35.
48. McGlynn FD, Moore PM, Lawyer S, Karg R. Relaxation training inhibits fear and arousal during in vivo exposure to phobia-cue stimuli. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1999;30:155-68.
49. McGlynn FD, Moore PM, Rose MP, Lazarte A. Effects of relaxation training on fear and arousal during in vivo exposure to a caged snake among DSM-III-R simple (snake) phobics. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1995;26:1-8.
50. McGuinness TP. Hypnosis in the treatment of phobias: a review of the literature. *Am J Clin Hypn* 1984;26:261-72.
51. Merluzzi TV, Taylor CB, Boltwood M, Gotestam KG. Opioid antagonist impedes exposure. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:425-30.
52. Minor SW, Leone C, Baldwin RT. A comparison of in-vivo and imaginal participant modeling. *J Clin Psychol* 1984;40:717-20.
53. Moore R, Abrahamsen R, Brodsgaard I. Hypnosis compared with group therapy and individual desensitization for dental anxiety. *Eur J Oral Sci* 1996;104:612-8.
54. Moore R, Brodsgaard I. Group therapy compared with individual desensitization for dental anxiety. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994;22:258-62.
55. Moore R, Brodsgaard I, Berggren U, Carlsson SG. Generalization of effects of dental fear treatment in a self-referred population of odontophobics. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1991;22:243-53.
56. Moses ANd, Hollandsworth Jr JG. Relative effectiveness of education alone versus stress inoculation training in the treatment of dental phobia. *Behav Ther* 1985;16:531-7.
57. Muris P, Merckelbach H. Treating spider phobics with eye movement desensitization and reprocessing: A controlled study. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 1997;25:39-50.
58. Mühlberger A, Herrmann MJ, Wiedemann GC, Ellgring H, Pauli P. Repeated exposure of flight phobics to flights in virtual reality. *Behav Res Ther* 2001;39:1033-50.
- 59a. Ning L, Liddell A. The effect of concordance in the treatment of clients with dental anxiety. *Behav Res Ther* 1991;29:315-22.
- 59b. O'Donohue W, Szymanski J. Change mechanisms in cognitive therapy of a simple phobia: logical analysis and empirical hypothesis testing. *J Rational-Emotive & Cognitive-Beh Ther* 1993;11:207-21.
60. Pendleton MG, Higgins RL. A comparison of negative practice and systematic desensitization in the treatment of acrophobia. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1983;14:317-23.
61. Rentz TO, Powers MB, Smits JA, Cogle JR, Telch MJ. Active-imaginal exposure: examination of a new behavioral treatment for cynophobia (dog phobia). *Behav Res Ther* 2003;41:1337-53.
62. Rothbaum BO, Hodges L, Smith S, Lee JH, Price L. A controlled study of virtual reality exposure therapy for the fear of flying. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:1020-6.
63. Rothbaum BO, Hodges LF, Kooper R, Opdyke D, et al. Effectiveness of computer-generated (virtual reality) graded exposure in the treatment of acrophobia. *Am J Psychiatry* 1995;152:626-8.
64. Rowe MK, Craske MG. Effects of an expanding-spaced vs massed exposure schedule on fear reduction and return of fear. *Behav Res Ther* 1998;36:701-17.
65. Sanderson A, Carpenter R. Eye movement desensitization versus image confrontation: a single-session crossover study of 58 phobic subjects. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1992;23:269-75.
66. Sartory G, MacDonald R, Gray JA. Effects of diazepam on approach, self-reported fear and psychophysiological responses in snake phobics. *Behav Res Ther* 1990;28:273-82.
67. Shaw DW, Thoresen CE. Effects of modelling and desensitization in reducing

- dentist phobia. *J Couns Psychol* 1974;21: 415-20.
68. Smith KL, Kirkby KC, Montgomery IM, Daniels BA. Computer-delivered modeling of exposure for spider phobia: relevant versus irrelevant exposure. *J Anxiety Disord* 1997;11:489-97.
69. Thom A, Sartory G, Jhoren P. Comparison between one-session psychological treatment and benzodiazepine in dental phobia. *J Consult Clin Psychol* 2000;68: 378-87.
70. Weir RO, Marshall WL. Relaxation and distraction in experimental desensitization. *J Clin Psychol* 1980;36:246-52.
71. Wells S, Polglase K, Andrews HB, Carrington P, Baker AH. Evaluation of a meridian-based intervention, Emotional Freedom Techniques (EFT), for reducing specific phobias of small animals. *J Clin Psychol* 2003;59:943-66.
72. Wiederhold BK, Jang DP, Gevirtz RG, Kim SI, Kim IY, Wiederhold MD. The treatment of fear of flying: a controlled study of imaginal and virtual reality graded exposure therapy. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2002;6:218-23.
73. Wilhelm FH, Roth WT. Acute and delayed effects of alprazolam on flight phobias during exposure. *Behav Res Ther* 1997;35:831-41.
74. Williams SL, Dooseman G, Kleinfield E. Comparative effectiveness of guided mastery and exposure treatments for intractable phobias. *J Consult Clin Psychol* 1984;52: 505-18.
75. Williams SL, Turner SM, Peer DF. Guided mastery and performance desensitization treatments for severe acrophobia. *J Consult Clin Psychol* 1985;53:237-47.
76. Willumsen T, Vassend O, Hoffart A. A comparison of cognitive therapy, applied relaxation, and nitrous oxide sedation in the treatment of dental fear. *Acta Odontol Scand* 2001;59:290-6.
77. Wolpe J. Psychotherapy by reciprocal inhibition. Los Angeles: Stanford University Press; 1958.
78. Zitrin CM, Klein DF, Woerner MG, Ross DC. Treatment of phobias. I. Comparison of imipramine hydrochloride and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40: 125-38.
79. Öst LG. Age of onset in different phobias. *J Abnorm Psychol* 1987;96:223-9.
80. Öst LG. One-session group treatment of spider phobia. *Behav Res Ther* 1996;34: 707-15.
81. Öst LG, Alm T, Brandberg M, Breitholtz E. One vs five sessions of exposure and five sessions of cognitive therapy in the treatment of claustrophobia. *Behav Res Ther* 2001;39:167-83.
82. Öst LG, Brandberg M, Alm T. One versus five sessions of exposure in the treatment of flying phobia. *Behav Res Ther* 1997;35:987-96.
83. Öst LG, Fellenius J, Sterner U. Applied tension, exposure in vivo, and tension-only in the treatment of blood phobia. *Behav Res Ther* 1991;29:561-74.
84. Öst LG, Ferebee I, Furmark T. One-session group therapy of spider phobia: direct versus indirect treatments. *Behav Res Ther* 1997;35:721-32.
85. Öst LG, Hellstrom K, Kaver A. One versus five sessions of exposure in the treatment of injection phobia. *Behav Ther* 1992;23:263-82.
86. Öst LG, Johansson J, Jerremalm A. Individual response patterns and the effects of different behavioral methods in the treatment of claustrophobia. *Behav Res Ther* 1982;20:445-60.
87. Öst LG, Lindahl IL, Sterner U, Jerremalm A. Exposure in vivo vs applied relaxation in the treatment of blood. *Behav Res Ther* 1984;22:205-16.
88. Öst LG, Sterner U, Fellenius J. Applied tension, applied relaxation, and the combination in the treatment of blood phobia. *Behav Res Ther* 1989;27: 109-21.

4. Behandling av social fobi

Slutsatser

- Det finns starkt stöd för att behandling med läkemedel och kognitiv beteendeterapi har effekt vid social fobi (Evidensstyrka 1).
- Det finns starkt stöd för korttidseffekt av fluvoxamin, sertralin, paroxetin, venlafaxin och escitalopram (Evidensstyrka 1).
- Det finns måttligt stöd för effekt av fenelzin och moklobemid (Evidensstyrka 2).
- Det finns begränsat stöd för effekt av klonazepam (Evidensstyrka 3).
- Det finns starkt stöd för effekt av kognitiv beteendeterapi (Evidensstyrka 1).
- Kombinationsbehandling ger inga ytterligare vinster jämfört med vardera behandlingen given för sig (Evidensstyrka 2).
- Behandlingstidens längd och långtidseffekterna av olika behandlingar är otillräckligt studerade.

Bakgrund

Beteendeterapi – beskrivningen av social fobi som en specifik fobi

När det amerikanska diagnosystemet DSM-III publicerades 1980 introducerades diagnosen social fobi som en tydligt definierad kategori [1]. De diagnostiska kriterier man presenterade byggde på tidigare beskrivningar av den brittiske psykiatrikern Isaac Marks [92,93]. Han hade genom sitt arbete med beteendeterapi kommit i kontakt med patienter

som hade fobier. Erfarenheterna av den behandlingsformen ledde honom till slutsatsen att exponering var den avgörande komponenten i all psyko-terapeutisk behandling av fobier [95]. För att utforma behandlingssessioner där huvudkomponenten är exponering ligger det nära till hands att välja ut patienter som har svårigheter i några få och välavgränsade situationer. I överensstämmelse härmed beskrevs social fobi som en relativt specifik fobi. Om ångest och undvikande gällde de flesta sociala situationer och därmed kom att prägla individens sociala interaktion över huvud taget, kategoriserades de i DSM-III som en fobisk personlighetsstörning (APD).

MAO-hämmare – beskrivningen av generaliserad social fobi

Under slutet av 1970-talet fick intresset för monoaminoxidashämmande läkemedel (MAO-hämmare) en renässans. MAO-hämmare begränsar nerbrytningen av bl a noradrenalin och serotonin och ökar därigenom tillgängligheten av dessa signalsubstanser i hjärnan. Många beskrev kliniska effekter som tycktes skilja sig från dem man kunnat se vid behandling med tricykliska antidepressiva läkemedel, bl a en anmärkningsvärd effekt på överdriven känslighet för andras kritik [78,79,116]. MAO-hämmare prövades därför också mot social fobi och tedde sig då effektiva också mot generaliserad social ångest [82].

I linje med detta kritiserades DSM-III:s sätt att göra åtskillnad mellan en mer begränsad social fobi och en mer generaliserad fobisk personlighetsstörning [80]. Kritiken ledde 1987 till en ny definition av social fobi som presenterades i den reviderade diagnosmanualen, DSM-III-R, där en generaliserad form av social fobi beskrevs och betecknades som vanlig [2].

Vad är det som behandlas?

Definitionen av social fobi har utformats och ändrats allt eftersom olika behandlingsmetoder introducerats. Därmed har sannolikt ganska varierande patientgrupper kommit att selekteras till olika studier. De studier som inkluderat patienter enligt DSM-III skulle, om de diagnostiska kriterierna följts, ha exkluderat patienter med fobisk personlighetsstörning,

vilket ofta är detsamma som generaliserad social fobi enligt DSM-III-R och DSM-IV. Eftersom den generaliserade formen av social fobi tycks dominera, blir värdet av studier som inkluderats enligt DSM-III svårbedömt.

Före 1980 förekom studier av ”scenskräck” och behandling med beta-blockerare. Hypotesen var att man skulle kunna uppnå positiva perifera effekter. Patienterna skulle slippa att drabbas av hjärtklappning och darrighet och borde då få mindre obehag i situationer då de skulle uppträda inför andra. I vad mån försökspersonerna i dessa studier hade besvär som skulle uppfylla de diagnostiska kriterierna för social fobi enligt DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV [4] eller ICD-10 [3] vet vi inte idag.

När studierna begränsade sig till några få symtom, som hjärtklappning och darrighet, underlät man att beskriva den kliniska betydelsen av dessa. Med den senare utvidgningen av begreppet social fobi tycks intresset för specifika symtom ha minskat. Symtom som rodnad, darrighet och beteendehämning betraktades ursprungligen som relativt grundläggande komponenter i genansreaktionen [34]. Senare kom de att uppfattas som mer ospecifika och sekundära [120]. I de första beskrivningarna av social fobi tas en del specifika reaktioner och situationer upp, men senare har sådana iakttagelser kommit ur fokus.

Vad är det som mäts?

I läkemedelsstudier har Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) [82] och The Clinical Global Impression Scale (CGI) [52] blivit de två viktigaste skalorna. Att studierna använder samma mätinstrument har fördelen att studierna kan jämföras med varandra. En nackdel är att studiernas protokoll tenderar att upprepa tidigare svagheter och okritiskt acceptera de mätmetoder som tidigare använts.

När LSAS används som intervju-baserad skattning ska patienten gradera sina besvär under den senaste tidsperioden genom att uppskatta graden av ångest och undvikande i 24 preciserade sociala situationer. Dessa situationer är emellertid ofta mångtydiga och många blir aldrig aktuella för patienten under den period som de skattas. Mest tydligt gäller

det fråga 21 – ”Trying to pick up someone”. Många svarar här att de är gifta eller sambo. Instruktionen är då att man ska be patienten att ändå föreställa sig hur han eller hon skulle reagera vid ett försök att ragga. Patienten kan då antingen försöka känna efter hur själva fantasin påverkar (vilket är något annat än verkliga situationer) eller också jämföra den tänkta situationen med andra verkliga situationer och gissa sig till ett svar. Men vad är det för obehag patienten ska fantisera kring? Skuld-känslor kring otrohet eller risken att avvisas? Hur patienter gör när de svarar på sådana frågor är det ingen som undersökt. Klart är att principen att eftersträva skattningar så nära en verklig situation som möjligt inte tillämpas. Värdet av skattningar med hjälp av LSAS blir därmed osäkert. Man vet inte i vad mån de avspeglar den sociala ångest och det sociala undvikande som i realiteten besvärat patienten. Liebowitz och medarbetare har dock fortsatt att försöka validera skalan [57] och den har översatts till bl a spanska och franska och har även validerats i självskattningsformat [13,46,109].

I vissa situationer kan CGI (Clinical Global Impression) vara ett mer adekvat instrument. Det är enkelt och relativt tydligt – ”väldigt mycket bättre, mycket bättre, obetydligt bättre, oförändrat” osv. Men eftersom man inte har någon kontroll över vad som lett till sådana helhetsomdömen, blir skalan ytterst subjektiv. Skattningen görs dessutom som regel efter skattningen med hjälp av LSAS och påverkas därmed av den. Allmänna utsagor av det slag som CGI avspeglar påverkas också lätt av de motiv som finns i själva intervjusituationen, t ex artighet och önskemål kring den fortsatta kontakten. Det blir osäkert i vilken grad skalan avspeglar en verklig förbättring. En studie talar dock för att förändringar i CGI ger en rimlig bild av förbättringar av den sociala funktionen [168].

I psykoterapistudierna används en mängd olika typer av skalor och metoder för skattningar. De bäst validerade är Social Phobia and Anxiety Inventory (SPAI), Social Interaction and Anxiety Scale (SIAS) samt Social Phobia Scale (SPS) [22,29]. Av de publicerade resultaten är det oftast svårt att utläsa graden av förbättring. Information ges om i vilken utsträckning man funnit statistiskt signifikanta skillnader mellan de grupper som studerats, medan man inte får reda på i vilken utsträckning förändringarna varit kliniskt betydelsefulla. Också enkla uppskattningar

av andelen som svarat på behandlingen saknas i de flesta rapporterna. Där sådan information finns angiven har den tagits med i de tabeller som avslutar avsnittet.

I många studier definieras behandlingssvar som ”mycket”, eller ”väldigt mycket bättre” enligt CGI. I en del studier används definitionen ”påtagligt eller måttligt förbättrad”, vilket kan tolkas som ett något lägre krav. Definitionen av behandlingssvar kan variera kraftigt. Kravet sattes anmärkningsvärt högt i en studie av Gelernter och medarbetare (under genomsnittet för normalbefolkningen enligt ”the Social Phobia Subscale of the Fear Questionnaire”) [49] och anmärkningsvärt lågt i en studie av Martins och medarbetare (en minst 25-procentig reduktion av poängsumman enligt Davidson Brief Social Phobia Scale) [96]. Ställs kraven mycket högt, kan responsfrekvensen te sig orealistiskt låg och en kliniskt relevant förbättring kan rubriceras som non-respons. Ställs kraven lågt, kan högst ordinära spontanförlopp rubriceras som respons och placeboresultatet te sig anmärkningsvärt gott.

Metodasppekter

Patientselektionen

I behandlingsstudier är det alltid önskvärt att de som deltar är representativa för verkliga patienter. Relativt få söker emellertid hjälp för social fobi, och de flesta som gör det, söker för ett annat tillstånd, t ex depression. I studier vill man emellertid ha patienter med ”rena” sociala fobier. Man vill veta att det är det som man behandlar, och därför utesluter man som regel patienter med depressioner och annan samexisterande sjuklighet. Det blir därmed svårt att rekrytera lämpliga patienter och de flesta som deltar i större studier är annonsrekryterade.

I början av 1990-talet var det lätt att rekrytera patienter på det sättet. De flesta hade relativt handikappande social fobi och hade tidigare aldrig provat någon av de behandlingsmetoder som kommit att ses som effektiva. Därefter har social fobi uppmärksamats i medierna och användningen av serotoninpåverkande antidepressiva läkemedel har ökat påtagligt. Man kan därför vänta sig att det successivt blir allt svårare att

rekrytera patienter som lämpar sig för behandlingsstudier. Visserligen har studieprotokollen blivit mer precisa vad gäller diagnostik och regler för inklusion och exklusion, men ökade svårigheter att rekrytera patienter tenderar att skapa selektionsmekanismer som man har dålig kontroll över. Patientgrupperna riskerar därmed att ha besvär och svårigheter som inte motsvarar prototypen för social fobi.

Patientselektionen diskuteras sällan i de studier som publicerats, och inte i någon rapport har en sådan diskussion varit detaljerad. Eftersom selektionsproblemet kan leda till både falska negativa och falska positiva resultat är denna brist betydelsefull. Ser man på andelen som svarar på placebo har denna grupp ökat över tid i studier av patienter med depression och med tvångssyndrom. Bilden från de nyare studierna av social fobi är inte lika entydig.

Med den definition av social fobi som används i DSM-III-R är livstidsprevalensen högre än 10 procent, naturligtvis med mycket varierande svårighetsgrad och oklar gräns till normalitet [44,47,70,113,152]. Den generaliserade formen av social fobi, som präglas av svårare symtom än en social fobi som är begränsad till några få sociala situationer, är vanligare i kliniska material än i den allmänna befolkningen [150]. Andelen generaliserad social fobi i en patientgrupp kan således användas som ett mått på klinisk relevans. Bland patienter som inkluderas i läkemedelsstudier tycks en större andel ha den generaliserade formen av social fobi än bland dem som inkluderas i psykoterapistudier men ofta saknas uppgifter. I den allmänna befolkningen är social fobi vanligare bland kvinnor än bland män, medan det i kliniska material ofta är betydligt fler män än kvinnor. Kanske är en hög andel män kännetecknande för grupper med mer uttalade besvär [115]. För att ge en bild av studiernas patienturval har uppgifter om andelen generaliserad social fobi och könsfördelningen redovisats i tabellerna.

Randomisering

Jämförelsen mellan behandlingsgrupp och kontrollgrupp kräver randomisering för att vara meningsfull. Vid placebokontrollerade läkemedelsstudier är det relativt lätt att genomföra en randomisering, men

vid psykoterapistudier, där någon utdelning av tabletter inte sker, torde risken för brott mot randomiseringen vara större. Trots detta har ingen av de studier som refereras nedan beskrivit hur randomiseringen gått till.

Blindning eller oberoende effektbedömare

I psykoterapistudier är möjligheten att skapa en kontrollbehandling av placebokaraktär en betydande svårighet. Heimberg och medarbetare har utformat en sådan (Educational–Supportive Group Therapy) och den tycks ha varit lika trovärdig som den kognitiva beteendeterapi som skulle undersökas [56]. För läkemedelsstudier är placebometoden väletablerad, men graden av trovärdighet undersöks som regel inte. Undantaget är en studie där kognitiv beteendeterapi (KBT) jämförs med fenelzin [60].

Underlag för effektberäkning (intention-to-treat)

I nästan alla psykoterapistudier och i ett antal läkemedelsstudier baseras de statistiska analyserna enbart på de patienter som fullföljt behandlingen. Om responsfrekvensen beräknas enligt intention-to-treat (ITT), dvs tar med alla som påbörjat behandlingen, kan responsfrekvensen förvisso bli låg, men man undviker då att räkna bort de patienter som dragit sig ur därför att de märkt att de inte förbättrats eller fått oacceptabla biverkningar. För att undvika sådana effekter är de frekvenssiffror som anges i denna genomgång, om de beräknats på dem som fullföljt behandlingen, omräknade till svarsfrekvensen bland alla som påbörjade behandling.

Läkemedelsbehandling

Läkemedelsstudierna dominerades, under större delen av 1990-talet, av studier av klassiska MAO-hämmare (fenelzin) och reversibla MAO-A-hämmare (brofaromin och moklobemid). Under de senaste åren har rapporterna kommit att gälla i första hand selektiva serotoninupptags-hämmare (SSRI).

Klassiska MAO-hämmare

Under 1950- och 1960-talen ifrågasattes effekten av MAO-hämmare vid behandling av depressioner [31,101]. Redan 1959 beskrev emellertid West och Dally anmärkningsvärt positiva effekter av iproniazid vid behandling av ”atypiska” depressioner och fobiska ångesttillstånd [162]. Bland annat fenelzin kom därför relativt tidigt att prövas vid behandling av fobier [79,106,116,130,151]. Interpersonell sensitivitet sågs som ett karakteristiskt drag i atypiska depressioner, vilket bidrog till initiativet av Liebowitz och medarbetare att pröva fenelzin vid social fobi [81]. I en första, öppen studie karakteriserades samtliga 11 redovisade patienter som responders (uttalad eller måttlig förbättring). Fyra randomiserade studier vilka samtliga visade signifikant större effekt av fenelzin än av placebo redovisas i Tabell 1 [49,60,84,161].

RIMA, reversibla hämmare av MAO-A

Risken för hypertensiva reaktioner på tyraminrikt kostintag är betydligt mindre vid behandling med reversibla hämmare av monoaminoxidas typ A (RIMA) än vid behandling med klassiska irreversibla och oselektiva hämmare av MAO. Huruvida RIMA ger ett spektrum av behandlingseffekter som påminner om de klassiska MAO-hämmarnas är ännu inte klart dokumenterat.

Läkemedelsföretaget CIBA-Geigy syntetiserade redan på 1970-talet *brofaromin* (Tabell 2) som förutom att vara en RIMA också hämmade serotoninupptaget. Substansen har huvudsakligen studerats vid social fobi. Eftersom utvecklingstiden blev så lång att patenträttigheterna inte längre kunde försvaras beslöt företaget 1993 att upphöra med preparatet. Då hade två studier vid social fobi avslutats medan en fick avbrytas i förtid. Dessa redovisades i tre publikationer [42,90,155]. Samtliga tre studier visade en effekt som var signifikant större än den av placebo.

Det finns sex placebokontrollerade studier på *moklobemid* och de finns sammanfattade i Tabell 3 [5,108,110,123,136,161].

Svarsfrekvenserna, baserade på alla som randomiserats, har varierat mellan 18 procent och 54 procent i studierna. Från en av studierna rap-

porterades en respons på 82 procent efter 16 veckors behandling. Författarna räknade då bara med dem som fullföljt, vilket ter sig mindre lämpligt eftersom uppenbara icke-responders togs ur studien efter åtta veckors behandling. Som tänkbara förklaringar till den relativt låga behandlingseffekten anges rekrytering av mer svårbehandlade patienter, problem sammanhängande med det stora antalet centra och prövare i mycket stora studier och att moklobemid skulle vara ett mindre effektivt preparat än t ex fenelzin. Ett stort patientantal gör det lättare att undvika att små behandlingseffekter missas, men kan också medföra organisatoriska problem.

Studien av Versiani och medarbetare hade tre alternativ med fenelzin (n=26), moklobemid (n=26) och placebo (n=26) [161]. I jämförelse med övriga studier, visar denna mycket uttalade positiva effekter av behandling med moklobemid. De responsiffror som ibland refereras är emellertid högre än vad som kan utläsas av rapporten. Efter en veckas behandling exkluderades fem moklobemidpatienter sedan de klassificerats som icke-responders (oförändrade eller försämrade) och i början av nästa behandlingsfas lämnade ytterligare fyra studien av olika skäl som inte var biverkningar. Efter denna fas klassificerades 14 moklobemidpatienter som responders (mycket eller väldigt mycket förbättrade). Responsiffran $14/17 = 82$ procent för moklobemid angavs i artikeln (responsiffran var 91 procent för fenelzin och 43 procent för placebo).

Någon ITT-analys gjordes inte men ITT-värdet går att räkna fram till $14/26 = 54$ procent för moklobemid (73 procent för fenelzin och 12 procent för placebo). I en del referat av studien uppges att andelen responders vid 8 veckor var 96 procent för fenelzin, 81 procent för moklobemid och 23 procent för placebo. I rapporten uppgavs dock inga sådana responsiffror. Referaten tycks utgå från att alla patienter som togs med i fas II var responders. Uppenbarligen inkluderades patienter som var minimalt förbättrade i fas II och sådana brukar inte betecknas som responders.

I ”The international Multicenter Clinical Trial Group on Moclobemide in Social Phobia” fanns tre grupper med moklobemid 600 mg/dag (n=193), moklobemid 300 mg/dag (n=191) och placebo (n=194) [5].

Studien genomfördes vid 35 centra i 13 länder men inte i USA. Av de 578 randomiserade patienterna fullföljde 445 (77 procent) de planerade 12 veckorna. ITT-analys utfördes. Frekvensen responders (mycket eller väldigt mycket förbättrade) var för respektive grupp 47 procent, 41 procent och 34 procent. Skillnaden mellan 600 mg och placebo men inte mellan 300 mg och placebo var statistiskt signifikant. Vid vecka 12 skattades 20 procent i 600 mg-gruppen som väldigt mycket förbättrade.

Studien av Noyes och medarbetare omfattade totalt 583 personer som påbörjade en veckas placebobehandling [108]. Av dessa randomiserades sedan 523. De 506 som fullföljde minst en skattning utgjorde underlaget för effektberäkning. Studien hade fem grupper som behandlades med placebo (n=85) eller moklobemid i doserna 75 mg (n=84), 150 mg (n=86), 300 mg (n=86), 900 mg/dag (n=83) och genomfördes vid 13 centra i USA. Bortfallet var 158 av 506 (31 procent). Orsakerna till bortfall skilde sig inte mellan behandlingsgrupperna.

Efter 12 veckor hade ingen av patientgrupperna med moklobemid förbättrats signifikant mer än placebo. Andelen patienter som skattades som mycket eller väldigt mycket förbättrade var högst i den grupp som fått moklobemid 900 mg/dag (35 procent), men inte signifikant högre än i placebogruppen (33 procent). Mellan fjärde och åttonde veckan hade gruppen med 900 mg/dag högst andel responders. Av dem som fullföljde 12 veckors behandling hade emellertid placebogruppen större andel responders.

För frekvensen ITT-patienter som var åtminstone mycket förbättrade fann man en signifikant ($p < 0,05$) relation till doserna moklobemid (linjär regression) vid vecka 8 men inte vid vecka 12. Resultaten från LSAS visade ett signifikant bättre utfall för 900 mg/dag än för placebo. Ingen annan moklobemiddos var signifikant bättre än placebo vid vecka 12.

Svårighetsgraden av den sociala fobin tycktes inte påverka utfallen vid jämförelsen mellan moklobemid- och placebogrupperna. Den höga placeboresponsen i studien (33 procent) och det höga bortfallet (31 procent) skapar osäkerhet. Författarna avslutar diskussionen med att påpeka att data om moklobemids effekt vid social fobi inte är entydiga.

En mindre studie omfattade sammanlagt 82 patienter som påbörjade en veckas inledande placebobehandling [123]. Av dessa randomiserades sedan 78 patienter (40/38). Efter åtta veckor skattades 7/40 (17,5 procent) moklobemidpatienter och 5/37 (13,5 procent) placebopatienter som mycket eller väldigt mycket förbättrade enligt CGI. Skillnaden var inte statistiskt signifikant.

En välgjord, men liten studie, jämförde moklobemid med placebo och KBT [110]. Moklobemid var inte effektivare än placebo, till skillnad från KBT. Slutligen fann man i en nyligen publicerad större studie att moklobemid var klart effektivare än placebo, även vid samtidig annan ångestsjukdom [136].

Av visst intresse är en öppen, men randomiserad, studie där 71 patienter behandlades med moklobemid eller citalopram, men utan placebogren [12]. Nästan tre av fyra svarade på behandlingarna utan några skillnader i effekt eller biverkningar. Behandlingstiden var åtta veckor och inga långtidsdata har redovisats.

Tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA)

Kontrollerade studier av effekten av klomipramin eller andra tricykliska antidepressiva läkemedel vid social fobi saknas.

Selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI)

Intresset för selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI) för att behandla social fobi har kommit via fallrapporter och senare öppna studier. Antagandet att TCA är relativt ineffektiva vid social fobi torde ha bidragit till att den eventuella effekten av SSRI uppmärksammas sent. Sammanlagt har nu 18 placebokontrollerade studier med SSRI-preparat eller venlafaxin publicerats.

Fluvoxamin

Sammanlagt fem randomiserade placebokontrollerade studier har publicerats [36,135,138,156,163]. Dessa finns redovisade i Tabell 4. Den första studien omfattade endast 30 patienter vilka behandlades med 150 mg/dag

eller placebo [156]. Bortfallet var lågt och effekten var signifikant större av fluvoxamin än av placebo bland dem som fullföljde. I en andra studie ingick 92 patienter, varav 86 ingick i ITT-analysen [135]. Även här sågs en signifikant större effekt av fluvoxamin.

De två senast publicerade studierna använde en depåberedning av fluvoxamin som för närvarande inte finns i Sverige [36,163]. Båda studierna var stora och välgjorda och visade på statistiskt signifikanta och kliniskt relevanta effekter. Däremot var bortfallet pga biverkningar stort, mellan 25 och 30 procent. I en fortsättningsstudie av dem som svarat på behandling kvarstod eller ökade effekten av fluvoxamin [138].

Sertralin

Efter en placebokontrollerad överkorsningsstudie med endast 12 inkluderade patienter som publicerades 1995 [67], har tre större placebokontrollerade studier publicerats där man i samtliga funnit signifikant effekt av aktivt läkemedel [23,87,154]. Studierna finns redovisade i Tabell 5.

Den första studien var av överkorsningstyp med sertralin 50–200 mg/dag (medeltal 134 mg/dag) och placebo [67]. Mellan behandlingsperioderna på vardera tio veckor låg en placeboperiod på två veckor. Skillnaderna i behandlingsresultat var statistiskt signifikanta. Författarna diskuterade nackdelarna med studiens uppläggning:

- effekter i period 1 kan hänga med till period 2 (överföringseffekter)
- den sammanlagda behandlingstiden (tio veckor placebo – två veckor wash-out – tio veckor sertralin) innebar ökad risk för att spontanförloppet sammanblandas med behandlingseffekt
- det låga antalet patienter gav en låg statistisk styrka.

I en andra studie inkluderades 204 patienter och endast en exkluderades från ITT-analysen [154]. Sertralindoserna varierade mellan 50 och 200 mg/dag (medeltal 147 mg/dag).

I en fortsättningsstudie randomiserades de som svarat på behandling till att antingen fortsätta med sertralin eller att få placebo [153]. Återinsjuknandena var signifikant fler i placebogrupperna, men utan några tecken på att detta berodde på utsättningsreaktioner.

En tredje akutstudie skiljer sig från de typiska genom att ha genomförts i primärvården [23]. Behandlingen genomfördes av allmänläkare i Norge och Sverige. Ursprungligen rekryterades 448 patienter men 61 av dessa uteslöts av olika skäl före randomisering. Av de 387 inkluderade patienterna behandlades 196 (98 i sertralingruppen och 98 i placebogrupperna) också med beteendeterapi (exponering). Behandlingsresultatet för de patienter som fick beteendeterapi skilde sig inte från det bland övriga patienter. Sertralin gav signifikant större effekt än placebo. Sertralindosen varierade mellan 50 och 150 mg/dag.

Slutligen har en stor studie med svårt socialfobiska patienter publicerats [87]. Även i denna grupp fick man en signifikant effekt av sertralin.

Genomgående är bortfallet pga biverkningar måttligt i sertralinstudierna, sällan över 10 procent.

Paroxetin

Hela sju placebokontrollerade studier har publicerats [8,9,14,77,86,133,134]. Av dessa är en fortsättningsstudie [137] och i en annan jämförs paroxetin även med venlafaxin [9]. Studierna finns redovisade i Tabell 6. I samtliga studier var paroxetin i doserna 20–50 mg signifikant effektivare än placebo och likvärdigt med venlafaxin. Efter framgångsrik akutbehandling var fortsatt paroxetinbehandling signifikant effektivare än placebo för att förhindra återinsjuknanden [137]. Bortfall pga biverkningar var vanligare än i sertralinstudierna, men inte lika vanliga som med fluvoxamin.

Fluoxetin

Två mindre studier har jämfört fluoxetin med placebo [30,73]. Effekten var inte skild från placebo i någon av dessa, se Tabell 7. Fluoxetin var jämförbart med kognitiv beteendeterapi och båda terapierna var över-

lägsna placebo i ytterligare en studie. Denna studie är utförligare beskriven i avsnittet om psykoterapier, se Tabell 18.

Citalopram och escitalopram, se Tabell 8

En öppen men randomiserad studie har publicerats med citalopram, se Tabell 8 [12]. Två randomiserade placebokontrollerade studier med escitalopram har publicerats. I den ena jämfördes tre doser (5 mg, 10 mg och 20 mg) escitalopram med 20 mg paroxetin och placebo [74]. Efter att ha behandlats med placebo under en vecka inkluderades 839 patienter. En ITT-analys utfördes efter 12 veckor. Skillnaden i LSAS var då signifikant gentemot placebo för all aktiv behandling utom citalopram 10 mg.

Studiens storlek (47 centra i 11 länder) leder till frågor om hur man kontrollerat kvalitén i prövningen (diagnostik, skattning, följsamhet etc). En del av de resultat som redovisas, t ex en ovanligt hög placeborespons, 66 procent efter 24 veckor, leder till liknande frågor. Mot den bakgrunden är det anmärkningsvärt att författarna inte diskuterar och analyserar de svagheter som kan ha funnits i studien.

Den andra studien inkluderade 358 patienter [66]. Patienterna randomiserades till placebo (n=177) eller escitalopram (n=181). Escitalopramdosen kunde höjas till 20 mg/dag. Efter 12 veckor var medeldosen 17,6 mg/dag. Förbättringen, mätt som förändringen av totalpoäng LSAS, var större i escitalopramgruppen. Skillnaden var statistiskt signifikant även för övriga effektmått. Författarna diskuterar den relativt höga placeboresponsen som är en svaghet med studien och påpekar att stora studier tycks kunna bidra till både hög placeborespons och högt bortfall.

Venlafaxin

Rickels och medarbetare jämförde venlafaxin med placebo i en studie på 261 patienter med social fobi [117]. ITT-analysen visade att venlafaxin var signifikant bättre än placebo både vad gäller totalpoäng i LSAS och antalet som svarade på behandlingen (mätt som CGI-S). En svaghet med studien är det stora bortfallet, 100 patienter, vilket motsvarar 37 procent. Andelen som avbröt pga biverkningar var 16 procent i venla-

faxingruppen och 5 procent i placebogrupper. Författarna noterade att en anmärkningsvärt hög andel, 13 procent, avvek utan att uppge orsak.

Två större studier har jämfört venlafaxin med paroxetin och placebo [9,88]. I båda studierna var venlafaxin och paroxetin likvärdiga i effekt och biverkningar och båda var signifikant effektivare än placebo, se Tabell 9.

Buspiron

I två placebokontrollerade studier sågs ingen skillnad mellan dem som behandlats med buspiron och placebo [28,157]. Det kan invändas att dosen 30 mg/dag som användes var väl låg, men något starkt samband mellan dos och effekt har aldrig visats. Studierna redovisas i Tabell 10.

Betablockerare

Studierna finns sammanfattade i Tabell 11.

Betablockerares förmåga att minska kroppsliga stressymtom i samband med offentliga framträdanden testades under 1970- och 1980-talen. Minskad hjärtklappning, darrighet och nervositet rapporterades.

Atenolol passerar bara i ringa grad blod-hjärnbarriären och kan därför tänkas påverka enbart perifera komponenter i den sociala ångestreaktionen, som hjärtklappningen och darrigheten, och därmed bara indirekt ångestens psykiska komponenter. Tidiga öppna studier var lovande, men senare placebokontrollerade studier har varit negativa [84,149]. Det bör emellertid påpekas att dessa studier inte formulerat någon hypotes om perifera effekter och inte utformats för att testa någon sådan hypotes.

En randomiserad studie med *propranolol* har identifierats [43]. De 16 patienterna behandlades med social färdighetsträning. De randomiserades till placebo eller propranolol med syftet att reducera patienternas vilopuls till högst 60 slag/minut. Propranololdoserna varierade mellan 160 och 320 mg/dag. Två patienter i vardera gruppen avbröt medicine-

ringen. Patienterna förbättrades signifikant enligt skattning av social ångest, men utan skillnad mellan de två grupperna.

Bensodiazepiner

Studierna finns redovisade i Tabell 12.

Klonazepam

I en tidig studie jämfördes klonazepambehandlade patienter med en obehandlad kontrollgrupp [107]. Patienterna förbättrades betydligt mer i klonazepamgruppen. I en andra studie ingick 75 patienter vilka randomiserades till klonazepam 0,5–3 mg/dag, medeltal 2,4 mg/dag, eller placebo [35]. Effekten var signifikant större av klonazepam. I en uppföljning efter två år av 56 av de 75 patienter som ingick i den randomiserade studien fann man bestående förbättring i gruppen som behandlats i tio veckor med klonazepam [144].

En randomiserad utsättningsstudie efter öppen långtidsbehandling med klonazepam fann måttliga utsättningsymtom i gruppen som randomiserats till placebo [32]. I en jämförelse mellan klonazepam och kognitiv terapi sågs inga skillnader i effekt efter 12 veckors behandling [111]. Några uppföljningsdata har inte publicerats. En studie jämförde kombinationen paroxetin och klonazepam med enbart paroxetin utan att finna några skillnader i effekt [128].

Alprazolam

En randomiserad studie har identifierats [49]. Studien hade fyra behandlingsgrupper med kognitiv beteendeterapi (n=20), fenelzin (n=15), alprazolam (n=15, medeldos 4,2 mg/dag) och placebo (n=15). De tablettbehandlade (n=45), fick också instruktioner om att exponera sig för fobiska stimuli. Av de 65 som randomiserades fullföljde 58 varav 13 med alprazolam och 15 med placebo. Av alprazolampatienterna karakteriserades 5/13 = 38 procent som responders (omräknat enligt ITT, 33 procent).

Ovanstående studier på klonazepam och alprazolam är korttidsstudier och det finns ett påtagligt behov av att studera effekten med långtidsmedicinering. Det motiveras också av den betydande risken att utveckla

ett beroende som längre tids behandling med bensodiazepiner är förenat med.

Andra typer av preparat

En mycket liten studie jämförde det antipsykotiska preparatet olanzapin med placebo [17]. Man fick likväl signifikanta skillnader, men några egentliga slutsatser om preparatets värde och säkerhet vid social fobi kan inte dras.

Gabapentin, ett antiepileptiskt medel med okänd verkningsmekanism har prövats vid social fobi [112]. Till studien rekryterades 82 patienter vilka inledde med en veckas placebobehandling. Av dessa randomiserades 69 patienter till behandling med gabapentin eller placebo. Socialfobiska symtom, skattade med LSAS, minskade signifikant mer i gabapentingruppen än i placebogruppen. Resultaten försvagas av att 38 respektive 49 procent av deltagarna inte fullföljde studien.

Sammanfattande kommentarer angående läkemedelsstudierna

Fenelzin ansågs länge vara det effektivaste medlet. Men att, som man länge antog, MAO-hämmare generellt skulle vara effektiva har tätt sig allt mer osäkert eftersom vissa större studier med moklobemid inte visat större effekt än av placebo. De sjunkande responsiffrorna för moklobemid kan delvis bero på metodologiska problem i stora multicenterstudier där patientrekryteringen lätt blir mindre omsorgsfull än önskvärt.

Slutresultatet av denna genomgång blir att det, bland de preparat som är godkända vid social fobi i Sverige, främst är paroxetin, sertralin, fluvoxamin, escitalopram och venlafaxin som har en stark dokumentation. Trots det betydande antalet läkemedelsstudier har man inte lyckats utröna vilka farmakologiska effekter som är verksamma vid behandling av social fobi. En väsentlig fråga är om alla läkemedel som är effektiva vid behandling av depressioner också är effektiva vid behandling av social fobi. Är t ex noradrenalinupptagshämmare, som fungerar vid depressionsbehandling men inte vid behandling av tvångssyndrom, effektiva?

En subgrupp av patienter med social fobi har besvär av lättutlöst darrighet. Frågan är om de kan vara hjälpta av betablockerare. Studierna med betablockerare, som är negativa, har inte lagts upp för att testa en sådan hypotes. De har istället prövats på patienter där vi inte vet i vad mån de har eller inte har besvär som kan väntas svara på behandling med betablockerare. Värdet av dessa studier är därför begränsat.

Psykoterapier

De psykoterapimetoder som studerats vid social fobi kan betecknas som beteendeterapier, kognitiva terapier eller integrerad kognitiv beteendeterapi.

Beteendeterapier

Avslappningstekniker

Systematisk desensibilisering (SD) utvecklades på 1950-talet och var fram till 1970-talet den dominerande beteendeterapeutiska metoden för behandling av fobier [166]. Patienten fick först lära sig muskelavslappning och skulle därefter förena den positiva upplevelsen av avslappningen med fantasibilder av successivt allt svårare fobiska situationer. Den teoretiska utgångspunkten var att Pavlovs teori om betingning kunde förklara uppkomsten av irrationell ångest [159,160] och att SD skulle betinga ett motsatt reaktionsmönster [165]. Avslappningen ansågs sålunda vara en fundamental komponent i avbetingningen [166].

SD har framför allt prövats vid specifika fobier. Fyra studier gäller social ångest [53,97,129,148]. På grund av osäker diagnostik, små behandlingsgrupper och/eller avsaknad av effektskillnader, samtidigt som man inte haft någon kontrollgrupp, kan man inte dra några egentliga slutsatser från studierna.

Intresset för SD försvann sedan den teoretiska grunden (klassisk betingning) tett sig ohållbar. Att behandla social fobi med enbart avslappning uppfattades också som ineffektivt – metoden har prövats i två studier [7,10]. Det är emellertid svårt att dra slutsatser av dem eftersom patientgrupperna var för små för att kunna visa eventuella effektskillnader.

Metoder att tillämpa avslappning som anpassningsteknik har utvecklats [50,64] och har prövats vid behandling av social fobi [63,65,169]. Användningen av små behandlingsgrupper, avsaknad av effektskillnader mellan behandlingsgrupperna och/eller användningen av väntelistekontroller gör emellertid slutsatserna mycket osäkra.

Social färdighetsträning (Social Skills Training – SST)

Social Skills Training utvecklades under 1960-talet och byggde på antagandet att många psykiatriska tillstånd är förorsakade av låg social kompetens, bl a en oförmåga att se situationer ur andras synvinkel [147]. Sociala färdighetsbrister antogs leda till svårigheter att hantera sociala situationer och därmed social ångest [11]. Hypotesen ställdes mot hypotesen om betingning, enligt vilken den irrationella sociala ångesten driver fram det sociala undvikandet.

Vid SST övas olika sociala delmoment och färdigheter som ögonkontakt och röstläge genom rollspel och hemläxor. Terapeuten ska fungera som modell och ge korrigerande feedback och social förstärkning. Social färdighetsträning vid social fobi utgår från hypotesen att de patienter som har en generaliserad social fobi saknar de färdigheter som krävs för social interaktion och att metoden därför borde vara förstahandsbehandling vid generaliserad social fobi.

Sammanlagt har tio studier av SST vid social fobi publicerats [33,43,53,97,103,104,129,141,142,164]. Tre av dem saknade tillfredsställande diagnostik. I sju andra sågs ingen skillnad jämfört med annan behandling, samtidigt som acceptabel kontrollgrupp saknades. I en större studie jämfördes SST med kognitiv terapi enligt Ellis [104]. Totalt ingick 74 patienter som randomiserats till de båda behandlingsformerna. Behandlingen skedde i grupp och omfattade åtta behandlingstillfällen som var två och en halvtimme långa. Man såg inga skillnader i effekt. Vid uppföljning 14 månader senare av 59 patienter hade förbättringen kvarstått för flertalet i båda grupperna [105]. Det kan dock vara så att en försämring inträffat hos de 15 patienter man inte kunde följa upp.

Exponering

På 1950-talet föreslogs en beteendeterapeutisk teknik (flooding eller implosion therapy), som tycktes vara motsatsen till systematisk desensibilisering [91]. Patienten skulle förmås att uppleva fobiska stimuli och fobisk rädsla så länge som möjligt utan att fly från situationen. Sådan långvarig exponering tycktes släcka ut ångesten [61]. Flooding utfördes först huvudsakligen som exponering i fantasin, senare som exponering in vivo där den senare formen tycktes vara mer effektiv [95].

På 1970-talet började bl a Marks att se exponering som den verksamma ingrediensen i all psykoterapi som fungerade vid behandling av fobier [94]. Program för renodlad exponeringsbehandling utformades. Den genomfördes till en början tillsammans med terapeut, men kom senare att allt mer präglas av självexponering efter en manual och kompletterad med dagbok.

Ett betydande antal studier av exponering vid social fobi har påträffats och granskats [6,7,10,23,26,27,41,68,99,103,129,149,164]. Dessa finns redovisade i Tabell 13. I flertalet var patientgrupperna små och övertygande effektskillnader kunde inte påvisas. I hälften av studierna användes väntelistekontroller. Också andra metodologiska brister bidrog till exkluderingen. Endast fyra studier bedöms kunna inkluderas [7,23,41,149].

I två små tidiga studier jämfördes exponering med avslappning [41] eller något som kallades självinstruktionsträning som psykologiska placebo-behandlingar [7]. Exponering gav bättre resultat än placebo och var likvärdigt med kognitiv terapi.

En tredje studie jämförde tre alternativ: exponering i fantasin och in vivo (flooding, n=26), atenolol (n=25, se avsnittet om betablockerare) och placebo (n=21) [149]. Bara patienter som fullföljde (n=21/21/20) redovisades. Omräknat enligt ITT klassificerades 50 procent i floodinggruppen och 29 procent i placebogruppen som responders. Studien undersökte ett stort antal effektparametrar. Eftersom skillnaderna inte alltid var signifikanta måste resultaten tolkas med försiktighet.

En nordisk primärvårdsstudie undersökte om allmänläkare med hjälp av korta manualbundna interventioner som kompletterades med skrivet material och instruktioner till patienter om hemuppgifter kunde nå bättre resultat än med enbart läkemedelsbehandling [23]. Patienterna i en sertralinstudie randomiserades till exponeringsbehandling eller vanligt omhändertagande där några instruktioner om exponering inte gavs. I gruppen exponering plus placebo betecknades 33 procent som responders jämfört med 24 procent i den rena placebogruppen. Skillnaden mellan de två grupperna var inte statistiskt signifikant för någon av de primära effektvariablerna.

Att studera effekten av renodlad exponering har kommit att te sig allt mer problematisk [50]. Klassisk exponering är svår att genomföra vid social fobi [25]. De ångestskapande momenten i sociala situationer är ofta kortvariga och präglas av kognitiva element såsom rädslan för andras negativa värderingar. Patienters undvikande är dessutom ofta subtilt. Metoder att exponera utvecklades utifrån antagandet att en utsläckning av ångestreaktionen skedde utan att involvera patientens medvetna kognitiva strategier. Men sedan det rapporterats att de flesta patienter med social fobi använt tekniker som rationell inre monolog eller avledning redan före behandlingen, har det spekulerats kring att också psykoterapier som inte utformats för att vara kognitiva, skulle vara effektiva genom att de stimulerar patienter att öka sin användning av sådana kognitiva strategier [26].

Kognitiva terapier

Behaviorismen dominerade länge psykologisk forskning och förnekade det meningsfulla i att studera människors subjektiva upplevelser [158]. En brytning med det synsättet påbörjades under 1950-talet under inflytande av informationsteori, artificiell intelligens och lingvistik. Kognitiva teorier om hur social ångest utvecklas och vidmakthålls började formuleras och olika kognitiva behandlingstekniker utvecklades [16,18,19,20,40,68,122].

Rational Emotive Therapy (RET) [40] och dess modifikation
Rational Restructuring (RR) [50,65]
Cognitive Restructuring (CR) – en kombination av RET och RR [98]
Anxiety Management Training (AMT) [26,143]
Self-Instructional Training (SIT) [41,63,102]
Interpersonal Cognitive Problem-Solving Skills Training (ICPS) [131]
Becks Cognitive Therapy (CT) [21].

Figur 1 Exempel på kognitiva tekniker.

Det ”kognitiva” inslaget i social fobi uppfattades som mer omfattande än i andra fobier [92,100]. Vid specifika fobier ter sig reaktionen relativt omedveten och enkel, en flyktig identifiering av t ex en spindel utlöser en automatisk reaktion av ångest och undvikande. Vid social fobi ter sig det medvetet kognitiva inslaget mer påtagligt. Lögonfallande är t ex patientens förväntningar, ambitioner, självbild, fokuseringen av uppmärksamheten på det egna beteendet, föreställningen om andras eventuella negativa värderingar, försöken att motverka obehagen med ifrågasättande av de egna negativa föreställningarna, och försök att rikta uppmärksamheten mot annat.

De kognitiva metoder som utvecklades, inriktades på att lära patienten att identifiera sina negativa tankar, ifrågasätta dem, och skapa ett förhållningssätt för mer positiva och ändamålsenliga reflektioner. De olika kognitiva terapimetoderna har prövats vid social fobi och rapporterats i nio studier [38,41,63,65,99,104,121,132,146]. På grund av oklar diagnostik, användandet av väntelistekontroller och/eller avsaknad av effektskillnad i jämförelser med andra psykoterapier, vars effektivitet man inte känner, kan man från sju av studierna inte dra några slutsatser om metodens effektivitet. Återstår två placebokontrollerade studier [132,146]. Dessa finns sammanställda i Tabell 14.

Den första studien omfattade 60 annonsrekryterade patienter med generaliserad social fobi [146]. I en första fas fick patienterna efter randomisering individuell behandling med kognitiv omstrukturering (n=32) eller ”associative therapy” (n=28), som bestod av fria associationer och betecknades som placebobehandling. Exponeringsinslag undveks och patienterna uppmanades att inte förändra sitt sätt att leva under behandlingen. Endast resultaten från dem som fullföljde analyserades (n=32 och n=23). Behandlingsmetoderna skattades av patienterna som lika trovärdiga, men kognitiv omstrukturering var effektivare än placebo i att minska den sociala fobins svårighetsgrad.

Den andra studien jämförde kognitiv terapi individuellt och i grupp med patienter på väntelista [132]. Man fann betydligt större effekt av individuell behandling, men studien har betydande oklarheter kring randomiseringen och har lågt bevisvärde.

I de flesta av de studier som avsett att pröva effektiviteten av kognitiv terapi uppmanades patienterna att exponera sig för socialfobiska situationer. Endast i en studie förekom inte sådana direkta instruktioner [41]. Frågan är om det i kognitiv terapi är möjligt att undvika direkta eller indirekta instruktioner om exponering. Om man försöker att aktivt rensa bort exponeringsaspekten tvingas terapeuten undvika att beröra konkreta fobiska situationer och patientens testningar av sådana situationer. En sådan teknik skulle knappast godkännas som kognitiv terapi. För att studera effekten av en kognitiv teknik kan man undersöka om den ger någonting utöver enbart exponering om den kombineras med exponering.

Två tekniker som följer på varandra, kognitiv terapi och exponering

I två studier har man undersökt kombinationen av kognitiv terapi och beteendeterapi genom att låta en behandlingsperiod med renodlad kognitiv terapi föregå eller följa en behandlingsperiod med renodlad exponeringsbehandling, se Tabell 15 [33,146].

I den första studien ingick de patienter (n=55) som fullföljt fas 1 i den studie som redovisats i avsnittet om kognitiva terapier. De behandlades i en andra fas med exponering in vivo och som hemläxa [146]. Kognitiva aspekter berördes inte med patienterna. Av 32 patienter som tidigare behandlats med kognitiv restrukturering fullföljde 22. Av 23 patienter som tidigare behandlats med placebo fullföljde 21. Bara de som fullföljde togs med i analysen. Båda grupperna förbättrades med en trend till större förbättring i placebogruppen.

Förbättringen efter kognitiv restrukturering och exponering skilde sig inte från den efter placebo och exponering. Kognitiv terapi tycks alltså inte öka effekten av exponering när behandlingsformerna ges i olika faser.

Den andra studien gav behandling som åtta en-timmes sessioner kognitiv terapi enligt Beck samt social färdighetsträning under sex sessioner om två timmar vardera [33]. Kontrollgruppen fick en halvtimmes stödterapi vid sex tillfällen (ST) där konkreta råd inte fick ges, dvs betydligt mindre behandlingstid än kognitiv beteendeterapi (KBT)-gruppen. Tolv patienter avbröt behandlingen (fem från KBT-gruppen, sju från ST-gruppen). Tolv av de 27 som fullföljde KBT betecknades som förbättrade, jämfört med 2 av de 28 som fullföljde ST. Svagheter med studien är att skattningarna inte utfördes blint och att ITT-analys inte gjordes.

Integrerad KBT

Kognitiv terapi och exponeringsbehandling som integrerats till KBT har prövats, i regel genomförd som gruppbehandling [26,62,65,69,99,98,103,119,125,124,142]. Av dessa redovisas nedan de studier som har sådan kvalitet att några slutsatser kan dras. Studierna finns sammanfattade i Tabell 16.

I en studie randomiserades 45 patienter till exponering + ångesthanteringsträning (Anxiety Management Training, AMT) eller exponering + placebobehandling med fria associationer eller väntelista [26]. Gruppen som fick AMT förbättrades mer än den som fick placebo enligt skalorna Fear of Negative Evaluation och Social Avoidance and Distress.

Skillnaden mellan grupperna var liten vad gäller fobins svårighetsgrad och graden av socialt undvikande. Tilltron till behandlingen med AMT var större än tilltron till behandlingen med placebo, varför det är svårt att avgöra i vilken utsträckning positiva förväntningar eller innehållet i AMT orsakat skillnaden.

I en annan studie randomiserades 51 patienter till antingen exponering (n=26) eller integrerad KBT (som kognitiv behandlingsteknik användes kognitiv restrukturering, n=25) [98]. Bara de som fullföljde studien analyserades. KBT var effektivare än exponering. Frekvensen stor eller mycket stor förbättring angavs till 95 procent för KBT och 56 procent för exponering. Här tycktes således kombinerad behandling vara bättre än enbart exponering. Men av detta kan man inte dra slutsatser om mekanismerna. Det kognitiva tillägget kan t ex ha bidragit genom att effektivare motivera patienterna till exponeringen.

Två studier av samma forskargrupp har undersökt patienter med antingen generaliserad eller avgränsad social fobi (rädsla för att röda) [125,124]. Man har också redovisat uppföljningsdata [126,127]. Man fann att exponering var lika effektiv som integrerad behandling och att individuell behandling var lika effektiv som i grupp. Effekterna kvarstod efter två år. Jämförelsegruppen stod på väntelista vilket försvagar tillförlitligheten.

En annan studie syftade till att pröva om tillägget av kognitiv terapi till beteendeterapi med exponering gav bättre behandlingsresultat än enbart exponering [119]. Man randomiserade 71 patienter till exponering in vivo och kognitiv terapi (n=24), enbart exponering (n=24) eller väntelista (n=23). Förbättringen i behandlingsgrupperna var signifikant större än den i väntelistegruppen. Däremot sågs inte någon statistiskt signifikant skillnad mellan de två behandlingsgrupperna.

I en öppen studie undersökte man om den kognitiva beteendeterapi som använts i forskningssammanhang kunde användas i kliniskt rutinbruk [89]. Totalt studerades 217 patienter vid fyra tyska kliniker och man uppnådde likartade resultat som i de kontrollerade studierna.

Integrerade terapier med placebojämförelser (Tabell 17)

Utifrån ett antal nyare psykologiska teorier om social ångest [20,24,75, 140] har Heimberg och medarbetare utvecklat en KBT-variant i gruppformat vid social fobi, CBGT [55,56,58,59]. Behandlingsprogrammet, som är strukturerat och manualbaserat, försöker integrera en mängd aspekter av social fobi och är avsett för grupper på sex patienter och två terapeuter. Terapin omfattade tolv sessioner som gavs en gång per vecka under två och en halv timme.

CBGT har utvärderats i två placebokontrollerade studier. I den första studien ingick sammanlagt 49 patienter med DSM-III social fobi (patienter med fobisk personlighetsstörning, APD, exkluderades) [56]. Patienterna delades in i åtta behandlingsgrupper, vilka senare randomiserades till behandlingsmetod (CBGT eller psykoterapi-placebo). Placebo innebar utbildning i social fobi samt stödsamtal i grupp. I CBGT-gruppen slutade fem patienter före uppföljande utvärdering, i placebogruppen fyra patienter. Analysen gällde dem som fullföljde (n=20 i vardera gruppen). CBGT var effektivare än placebo.

Den andra studien drevs vid två centra. Vid det ena randomiserades 69 patienter för behandling med CBGT eller attention-placebo i grupp [60]. Bland dem som fullföljde klassificerades 21 (75 procent) av 28 CBGT-patienter och 9 (35 procent) av 26 placebobehandlade patienter som responders. Baserat på alla som randomiserats motsvarar detta 58 procent respektive 27 procent. Skillnaderna i behandlingsresultat var statistiskt signifikanta. I det andra centret behandlades patienterna med fenelzin eller placebo (se ovan). Resultaten från dessa två centra jämfördes med varandra (se nedan).

Ytterligare en studie som undersöker effekten av integrerad terapi har identifierats. Studien var fyrramad med KBT (n=20), fenelzin (n=15), alprazolam (n=15) och placebo-tabletter (n=15) [49]. Det finns ingen information om hur randomiseringen gått till, mer än att de patienter som hänvisades till KBT framför allt var de som rekryterades i början av studien. Det är således tveksamt om en korrekt randomisering faktiskt genomfördes. De tablettbehandlade fick också instruktioner om att

exponera sig för fobiska stimuli. Placebogruppen kontrollerades således inte för exponeringskomponenten i KBT.

Av de 65 randomiserade patienterna fullföljde 58 varav 17 behandlades med KBT och 15 med placebo. Av KBT-patienterna karakteriserades $4/17 = 24$ procent som responders (omräknat enligt ITT, 20 procent). Frekvensen responders var densamma i placebogruppen. Definitionen av respons var emellertid sträng på ett sätt som missgynnade KBT-gruppen och placebogruppen gavs instruktioner om exponering, vilket är en av ingredienserna i KBT.

Psykodynamiska metoder

En studie har identifierats där 40 patienter randomiserades till en manualbunden psykodynamisk gruppterapi eller till psykologisk placebo (placebo-gruppterapi enligt Heimbergs protokoll) [72]. Samma terapeut genomförde både den psykodynamiska terapin och kontrollbehandlingen vilket kan leda till en omedveten bias, något som författarna själva påpekar. Behandlingen varade i 12 veckor och fem patienter i vardera gruppen avbröt i förtid. Någon ITT-analys gjordes inte, utan resultaten redovisas endast för de 30 patienter som fullföljde hela behandlingen. LSAS totalpoäng förbättrades för båda grupperna men gruppen som fick psykodynamisk terapi förbättrades i högre grad. För övriga resultatmått, dvs HAM-A och CGI var grupperna likvärdiga. Studien och presentationen av den har stora brister varför denna studie har lågt bevisvärde.

Jämförelser mellan läkemedelsbehandling och psykoterapi

Tio studier har identifierats, se Tabell 18 [23,30,37,48,49,54,60,85,110, 111]. Av de läkemedel som ingått har sertralin, fluoxetin, fenelzin och klonazepam visat bättre behandlingsresultat än placebo. I studien av Heimberg och medarbetare jämfördes i ett center fenelzin med placebo och i ett annat CBGT med attention-placebo [60]. Efter 12 veckor var både fenelzin och CBGT mer effektivt än placebo. Den standardiserade effektstorleken var högre (0,71, 0,58 respektive 0,69 för olika valda skalor) för fenelzin än för CBGT (0,44, 0,10 respektive 0,31). Respon-

ders i fenelzinggruppen (65 procent) betecknades också generellt som mer förbättrade än responders i CBGT-gruppen (58 procent).

En annan studie jämförde CBGT med klonazepam (1 mg/dag–4 mg/dag) utan placebogrupp [111]. Randomiseringen är inte beskriven. I studien ingick 45 patienter varav 76 procent hade en generaliserad social fobi. Bortfallet var stort; 25 procent avbröt behandlingen med KBT och 40 procent behandlingen med klonazepam. ITT-analysen visade ingen skillnad mellan grupperna.

I den nordiska primärvårdsstudien fann man ingen skillnad mellan exponering och placebo och ingen kombinationsvinst av sertralin och exponering jämfört med enbart sertralin [23]. I en studie som omfattade 60 patienter jämfördes KBT med fluoxetin i kombination med självexponering. KBT var mer effektivt, speciellt i början av studien medan effekten av fluoxetin och självexponering ökade vartefter studien pågick [30].

Davidson och medarbetare jämförde effekterna av fluoxetin, kognitiv beteendeterapi och kombinationsbehandling i en placebokontrollerad studie [37]. Den kognitiva beteendeterapi, CCBT, var en modifiering av Heimberg CGBT. Den bestod av social färdighetsträning, exponering och kognitiv restrukturering. Effekten mättes med BSPS (Brief Social Phobia Scale) och CGI-S. Den sociala förmågan utvärderades i ett rollspel som videofilmades. Resultatet efter 14 veckor var att samtliga behandlingsoptioner var signifikant mer effektiva än placebo, med en förbättring på 15–24 procent jämfört med placebo. Kombinationsbehandlingen var alltså inte mer effektiv än fluoxetin eller CCBT givet som monoterapi. Liksom i Heimbergs studie satte effekten av läkemedlet in snabbare än av psykoterapi.

Det är värt att notera att inga studier har jämfört de bäst dokumenterade läkemedlen och någon psykoterapiform.

Metaanalyser av psykoterapistudier

Taylor har utfört en metaanalys av 42 psykoterapistudier där jämförelsegrupper använts [145]. Han jämförde graden av förändring från studiestart till avslutningen av studierna. I väntelistegrupperna (n=6) skedde i medeltal en lätt försämring. I övriga grupper; placebo (n=6), exponering (n=8), kognitiv terapi (n=5), kognitiv terapi och exponering (n=12) och social färdighetsträning (n=5) sågs förbättringar som var större än i väntelistegrupperna ($p < 0,05$). Endast grupperna som behandlats med kognitiv terapi och exponering visade en förbättring som var signifikant överlägsen placebogruppernas ($p < 0,05$).

Gould och medarbetare har gjort en metaanalys av psykoterapier och läkemedelsbehandlingar bl a för att jämföra behandlingsformerna med varandra [51]. Endast studier som hade en kontrollgrupp som inte fick någon specifik behandling accepterades. Författarna fann högre effektstorlek för psykoterapier (0,74) än för läkemedelsbehandling (0,62), men skillnaden är inte signifikant. Ett observandum är att psykoterapistudierna oftast använde väntelistekontroller, medan läkemedelstudierna använde placebo. Det går därför inte att dra några slutsatser om olika behandlingsformers relativa värde från metaanalysen.

Den senaste och metodologiskt bästa metaanalysen av studier på både psykoterapi och läkemedel publicerades år 2001 [45]. I denna fann man numeriskt, men inte statistiskt, bättre effekt av kombinationen exponering och kognitiv omstrukturering än av social färdighetsträning, kognitiv restrukturering utan exponering och av tillämpad avslappning.

I en systematisk genomgång av främst den psykologiska behandlingslitteraturen konstaterar Heimberg och medarbetare att det inte finns några säkra skillnader mellan olika kognitiva beteendeterapier och att behandlingseffekterna ofta är otillräckliga [118].

Sammanfattande kommentar angående psykoterapistudierna

Försöken att mäta effekten av psykoterapier vid social fobi har ofta haft sin utgångspunkt i antagandet att den begränsade symtomatologin har en specifik orsak (t ex betingning, ogynnsamma kognitiva grundantaganden eller bristande sociala färdigheter), eller att en specifik komponent i behandlingen är avgörande för behandlingsresultatet (t ex exponeringen för fruktade situationer). Olika terapimetoder har därför jämförts med varandra i försök att finna en diagnosspecifik behandling och för att identifiera den specifika komponenten i en effektiv behandling. Marknadsföringsambitioner kan också ha påverkat uppläggningsen i en del fall [76]. I 28 studier användes 80 behandlingsgrupper för jämförelser av effekterna. På detta sätt lyckades man inte visa att någon form av psykoterapi är bättre än någon annan. Det kan naturligtvis ha funnits effektskillnader mellan behandlingsmetoderna, men studierna var för svaga för att kunna påvisa sådana skillnader. Patientgrupperna var för små och även andra brister i metoderna fanns.

Klassificeringen av psykoterapier är också problematisk och bidrar mindre än man antagit till förståelsen av vad det är för mekanismer som kan ge behandlingseffekter. Exponering är svår att genomföra utan att påverka patienters kognitioner på ett sätt som liknar kognitiv terapi och kognitiv terapi är svår att genomföra utan att stimulera patienten till att exponera sig mer för sociala situationer. Det renodlade i behandlingsmetoderna är som regel skenbart.

Användandet av väntelistepatienter som kontrollgrupper är ett återkommande problem. Placering på väntelista kan vidmakthålla negativa förväntningar och t o m öka graden av demoralisering och kan inte kontrollera för de ospecifika effekter som själva patientrollen medför. Eftersom de flesta studier inte kunnat visa några effektskillnader mellan behandlingsgrupperna och man inte haft någon acceptabel kontrollgrupp, kan man inte dra någon slutsats om eventuell behandlingseffekt. I de flesta studier är det inte uppenbart att patienterna förbättrats mer än vad som kan förväntas av normala fluktuationer i den sociala fobins svårighetsgrad. Det är en påtaglig svaghet att många studier inte redovisar hur stor andel av patienterna som fått en kliniskt relevant förbättring.

Svårigheterna har lett till en något friare inställning till behandlingsmetoderna och den dominerande åsikten har blivit att behandlingen måste utformas med en bredd av integrerade komponenter.

Kirurgisk behandling, sympatektomi

Retrospektiva fallserier beskriver minskade besvär av ansiktsrodnad som utlösts av sociala situationer och minskad rädsla för andras uppmärksamhet. Flera prospektiva öppna studier har publicerats [39,114,167]. Kontrollerade studier saknas.

Farmakologiska behandlingar

Tabell 1 Placebokontrollerade studier av fenelzin.

| Författare År, referens | Patientantal (prep/placebo) | Män Kvinnor | Behandlingstid | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|--------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------|-------------|------------|
| Gelernter 1991 [49] | 65 (15/15) | 24 41 | 12 veckor | 60% respektive 20% responders | | Lågt |
| Liebowitz 1992 [84] | 85 (25/26) | 51 23 | 8 veckor | 55% respektive 21% responders | | Medelhögt |
| Versiani 1992 [161] | 78 (26/26/26) | ? | 8 + 8 veckor | 73% respektive 12% responders | Ej ITT | Lågt |
| Heimberg 1998 [60] | 64 (31/33) | 36 28 | 12 veckor | 65% respektive 33% responders | | Högt |

Tabell 2 Placebokontrollerade studier med brofaromin.

| Författare År, referens | Patientantal (prep/placebo) | Män Kvinnor | Behandlingstid | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|--------------------------------|----------------|----------------|--|---|------------|
| van Vliet 1992 [155] | 30 (15/15) | 9 21 | 12 veckor | 85% responders brofaromin, 13% responders placebo | Samma protokoll som i Fahlén 1995 [42] | Medelhögt |
| Fahlén 1995 [42] | 77 (37/40) | 45 32 | 12 veckor | 78% respektive 23% responders | | Medelhögt |
| Lott 1997 [90] | 102 (52/50) | 62 40 | 10 veckor | 50% respektive 19% responders | | Medelhögt |

Tabell 3 Placebokontrollerade studier med moklobemid.

| Författare År, referens | Patientantal (prep/placebo) | Män Kvinnor | Behandlingstid | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|--|--------------------------------|----------------|----------------|--|--|------------|
| Versiani 1992 [161] | 78 (26/26/26) | ? | 8 + 8 veckor | 54% respektive 12% responders | Ej ITT | Lågt |
| The International Multicenter Clinical Trial Group on Moclobemide in Social Phobia 1997 [5] | 578 (193/194) | 329 249 | 12 veckor | 47% respektive 34% responders vecka 12 | | Högt |
| Noyes 1997 [108] | 506 (83/85) | 290 216 | 12 veckor | 35% respektive 33% responders vecka 12 och 900 mg | | Högt |
| Schneier 1998 [123] | 77 (40/37) | 46 31 | 8 + 8 veckor | 18% respektive 14% responders vecka 8 | | Medelhögt |
| Oosterbaan 2001 [110] | 82 (28/27/27) | 48 34 | 15 veckor | KBT > moklobemid = placebo. Uppföljning efter 8 veckor + 15 månader. Efter 15 månader hade många fått ytterligare psykologisk behandling | Låg power | Medelhögt |
| Stein 2002 [136] | 377 (188/189) | 204 180 | 12 veckor | 43% respektive 30% responders | Samma effekt vid samtidig annan ångestsjukdom | Högt |

Tabell 4 Placebokontrollerade studier med fluvoxamin.

| Författare År, referens | Patientantal (prep/placebo) | Män Kvinnor | Behandlingstid | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|--------------------------------|----------------|----------------|--|---|------------|
| van Vliet 1994 [156] | 30 (16/14) | 13 17 | 12 veckor | 44% respektive 7% responders | | Medelhögt |
| Stein 1999 [135] | 92 (48/44) | 59 43 | 12 veckor | 43% respektive 23% responders | | Medelhögt |
| Davidson 2004 [36] | 279 (139/140) | 179 100 | 12 veckor | 34% respektive 17% responders | Stort bortfall pga biverkningar – ca 30% | Medelhögt |
| Westenberg 2004 [163] | 300 (149/151) | 143 157 | 12 veckor | 37% respektive 28% symtom- minskning | Multicenter, många skattnings- skalor, samskattningsresultat? 26% avbröt fluvoxamin pga biverkningar | Medelhögt |
| Stein 2003 [138] | 109 (56/53) | 58 51 | 12 veckor | Viss fortsatt förbättring på fluvoxamin | Fortsättningsstudie med respon- ders i Westenberg 2004 | Medelhögt |

Tabell 5 Placebokontrollerade studier med sertralin.

| Författare År, referens | Patientantal (prep/placebo) | Män Kvinnor | Behandlingstid | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|--|--------------------------------|----------------|----------------|---|--|------------|
| Katzelnick 1995 [67] | 12 (6/6) | 8 4 | 10 + 10 veckor | 50% respektive 9% responders | Överkorsningsstudie | Lågt |
| Van Ameringen 2001 [154] | 204 (135/69) | 114 90 | 20 veckor | 53% respektive 29% responders | 12% avbröt pga biverkningar | Medelhögt |
| Walker 2000 [153] Fortsättning av Van Ameringen 2001 [154] | 50 (25/25) | | 24 veckor | 4% återfall på sertralin respektive 36% på placebo. Ej tendens till tidiga återfall | Preventionsstudie. Randomiserade till antingen sertralin eller placebo | Medelhögt |
| Blomhoff 2001 [23] | 387 (194/193) | 153 234 | 24 veckor | 40% respektive 24% responders | Ej blinda effektbedömare av de subgrupper som också behandla- des med exponering | Medelhögt |
| Liebowitz 2003 [87] | 205/196 | Ca 60% 40% | 12 veckor | 47% respektive 26% responders | Svår form av social fobi. Ca 8% avbröt sertralin pga biverkningar | Högt |

Tabell 6 Placebokontrollerade studier med paroxetin.

| Författare År, referens | Patientantal (prep/placebo) | Män Kvinnor | Behandlingstid | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|-------------------------------|--|----------------|----------------|---|--|------------|
| Stein 1998 [133] | 183 (91/92) | 81 106 | 12 veckor | 55% respektive 24% responders | 15% bortfall pga biverkningar | Medelhögt |
| Allgulander 1999 [8] | 92 (44/48) | 48 44 | 12 veckor | 70% respektive 8% responders | | Medelhögt |
| Baldwin 1999, 2000 [14,15] | 290 (139/151) | 133 157 | 12 veckor | 66% respektive 32% responders | 7% avbröt pga biverkningar | Medelhögt |
| Liebowitz 2002 [86] | 384 (97 pat 20 mg/ 95 pat 40 mg/ 97 pat 60 mg/ 95 placebo) | 225 159 | 12 veckor | 40–45% responders respektive 30% i placebogruppen | 15–20% större bortfall pga biverkningar i paroxetingrup- perna | Medelhögt |
| Stein 2002 [137] | 323 (162/161) | 128 195 | 24 veckor | 14% återfall respektive 39% återfall. Ingen tendens till tidiga återfall på placebo | Responders som randomiserades till antingen fortsatt paroxetin eller placebo | Högt |
| Allgulander 2004 [9] | 434 (129/128/132) | 228 206 | 12 veckor | 69% responders venlafaxin, 64% paroxetin, 37% placebo | Höga doser venlafaxin och paroxetin. Måttligt bortfall pga biverkningar | Högt |
| Lepola 2004 [77] | 370 (186/184) | 185/185 | 12 veckor | 57% respektive 30% responders | Mycket få bortfall pga biverk- ningar. Paroxetin gavs i en långverkande tablettform | Högt |

Tabell 7 Placebokontrollerade studier med fluoxetin.

| Författare År, referens | Patientantal (prep/placebo) | Män Kvinnor | Behandlingstid | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|--------------------------------|----------------|--------------------------|---|--|------------|
| Kobak 2002 [73] | 60 (30/30) | 35 25 | 14 veckor | Fluoxetin = placebo | Låg power | Medelhögt |
| Clark 2003 [30] | 60 (20/20/20) | Ej redovisat | 16 veckor + 12 veckor | KBT > fluoxetin + självexponering = placebo + självexponering | Effekt av fluoxetin + självexponering ökade under andra delen av studien | Medelhögt |

KBT = kognitiv beteendeterapi

Tabell 8 Placebokontrollerade studier med escitalopram.

| Författare År, referens | Patientantal (prep/placebo) | Män Kvinnor | Behandlingstid | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|--|----------------|----------------|--|-------------|------------|
| Lader 2004 [74] | Placebo: 166 Escitalopram 5 mg: 167 Escitalopram 10 mg: 167 Escitalopram 20 mg: 170 Paroxetin 20 mg: 169 | 394 445 | 24 veckor | Placebo: 50% Escitalopram 5 mg: 69% Escitalopram 10 mg: 66% Escitalopram 20 mg: 71% Paroxetin 20 mg: 72% | | Medelhögt |
| Kasper 2005 [66] | Placebo: 177 Escitalopram: 181 | 195 163 | 12 veckor | Placebo: 39% Escitalopram: 54% | | Högt |

Tabell 9 Placebokontrollerade studier med venlafaxin och paroxetin.

| Författare År, referens | Patientantal (prep/placebo) | Män Kvinnor | Behandlingstid | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|--------------------------------|----------------|----------------|--|---|------------|
| Allgulander 2004 [9] | 434 (129/128/132) | 228 206 | 12 veckor | 69% responders venlafaxin, 64% paroxetin, 37% placebo | Höga doser venlafaxin och paroxetin. Måttligt bortfall pga biverkningar | Högt |
| Liebowitz 2005 [88] | 440 | 248 192 | 12 veckor | Venlafaxin 58,6% Paroxetin 62,5% Placebo 36,1% | 26% bortfall. I venlafaxin- och paroxetin- grupperna var bortfallet pga biverkningar 14% | Högt |
| Rickels 2004 [117] | 261 (126/135) | 150 111 | 12 veckor | Venlafaxin 50% Placebo 34% | 38% bortfall. Bortfall pga biverkningar: Venlafaxin: 16% Placebo: 5% | Medelhögt |

Tabell 10 Placebokontrollerade studier med buspiron.

| Författare År, referens | Patientantal (prep/placebo) | Män Kvinnor | Behandlingstid | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|--------------------------------|----------------|----------------|------------------------------|---|------------|
| Clark 1991 [28] | 29 | | 6 veckor | Inga signifikanta skillnader | Låg power. Ej generaliserad form av social fobi | Lågt |
| van Vliet 1997 [157] | 30 (15/15) | 19 11 | 12 veckor | 7% respektive 7% responders | | Lågt |

Tabell 11 Placebokontrollerade studier med betablockerare.

| Författare År, referens | Patientantal (prep/placebo) | Män Kvinnor | Behandlingstid | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|--------------------------------|----------------|----------------|-----------------------|-------------|------------|
| Liebowitz 1992 [84] | 74 (28/28) | 51 23 | 8 veckor | Atenolol = placebo | | Medelhögt |
| Turner 1994 [149] | 72 (25/21) | 28 44 | 12 veckor | Atenolol = placebo | | Medelhögt |
| Falloon 1981 [43] | 16 (8/8) | 10 6 | 4 veckor | Propranolol = placebo | | Lågt |

Tabell 12 Placebokontrollerade studier med bensodiazepiner.

| Författare År, referens | Patientantal (prep/placebo) | Män Kvinnor | Behandlingstid | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|------------------------------------|---|------------------------|-----------------------|---|---|-------------------|
| Munjack 1990 [107] | 23 | | 8 veckor | Klonazepam > placebo | | Medelhögt |
| Davidson 1993 [35] | 75 (39/36) | 43 32 | 10 veckor | 78% respektive 20% responders | | Medelhögt |
| Sutherland 1996 [144] | 50 2-års uppföljning av Davidson [35] | | | Effekten av klonazepam kvarstod hos en stor del av patienterna | | Medelhögt |
| Gelernter 1991 [49] | 65 (15/15) | 24 41 | 12 veckor | 33% respektive 20% responders | Redovisning av den del av studien där alprazolam jämfördes med placebo | Medelhögt |
| Seedat 2004 [128] | 28 (14/14) | 22 6 | 10 veckor | 79 respektive 43% responders, men ingen signifikant skillnad | Tillägg till paroxetin. Inga utsättningssymtom under 10 veckors uppföljning. Låg power | Lågt |

Psykologiska behandlingar

Tabell 13 Kontrollerade studier av exponering (placebo eller väntelista).

| Författare År, referens | Patientantal (exp/placebo) | Män Kvinnor | Behandlingstid | Resultat | Uppföljning | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|-------------------------------|----------------|-------------------------------|---|------------------------------------|---|------------|
| Emmelkamp 1985 [41] | 34 (31) (11/10/10) | 11 23 | 6 behandlingar | Exponering = kognitiv terapi (Ellis) > självinstruktionsträning (psykologisk placebo) | 4 veckor | Låg power | Lågt |
| Al-Kubaisy 1992 [7] | 24 (8/8/8) | Ej redovisat | 6 behandlingar under 8 veckor | Terapeutstött exponering = egenexponering > avslappning | 18 veckor Bestående förbättring | Blandad patientgrupp, men social fobi separat redovisad | Lågt |
| Turner 1994 [149] | 72 (26/21) | 28 44 | 20 gånger under 12 veckor | Flooding > placebo 50% respektive 29% responders | | | Lågt |
| Blomhoff 2001 [23] | 179 (91/88) | ? | 8 x 20 minuter | Inga signifikanta skillnader av tillägg till sertralinbehandling | | | Medelhögt |

Tabell 14 Placebokontrollerade studier av kognitiv beteendeterapi.

| Författare År, referens | Patientantal (exp/placebo) | Män Kvinnor | Behandlingstid | Resultat | Uppföljning | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|-------------------------------|----------------|----------------|--|--|-------------------------------------|------------|
| Taylor 1997 [146] | 60 (32/28) | 26 34 | 8 x 1,5 timme | Kognitiv restrukturering > placebo | | | Medelhögt |
| Stangier 2003 [132] | 71 (24/26/21) | 36 35 | 12–15 timmar | Individuell-KBT ≥ grupp-KBT = väntelista | 24 veckor Individuell-KBT > grupp-KBT | Tveksam randomisering och blindning | Lågt |

KBT = kognitiv beteendeterapi

Tabell 15 Kontrollerade studier av två tekniker som följer på varandra, kognitiv terapi och exponering.

| Författare År, referens | Patientantal (exp/placebo) | Män Kvinnor | Behandlingstid | Resultat | Uppföljning | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|-------------------------------|----------------|---|---|-------------|--|------------|
| Taylor 1997 [146] | 55 (32/23) | Ej redovisat | 8 x 2 timmar | Kognitiv restrukturering + exponering = placebo + exponering | | | Medelhögt |
| Cottraux 2000 [33] | 67 (32/35) | 27 40 | 8 x 1 timme + 6 x 2 timmar. Kontrollbehandling 6 x 0,5 timme | KBT > stödterapi | | Nästan sju gånger mer omfattande KBT än kontroll- behandling. Ej oberoende bedömare | Lågt |

KBT = kognitiv beteendeterapi

Tabell 16 Jämförande studier av integrerad exponering och kognitiv beteendeterapi.

| Författare År, referens | Patientantal (exp/placebo) | Män Kvinnor | Behandlingstid | Resultat | Uppföljning | Kommentarer | Bevisvärde |
|---------------------------------------|-------------------------------|----------------|--------------------------------|--|---|--|------------|
| Butler 1984 [26] | 45 (15/15) | 26 19 | 7 x 60 minuter | Exponering + AMT ≈ exponering + placebo | | | Lågt |
| Mattick 1988 [98] | 51 (25/26) | 24 27 | 6 x 2 timmar | KBT > exponering | | | Medelhögt |
| Mattick 1989 [99] | 43 (11/11/11/10) | 23 20 | 6 x 2 timmar | Exponering = KBT > kognitiv terapi = väntelista | 12 veckor KBT > exponering = kognitiv terapi | Välgjord men låg power. Ca 70% gene- raliserad social fobi | Medelhögt |
| Scholing 1993a, 1996a [124,126] | 73 | 33 40 | 12 veckor – 16 behandlingar | Exponering = kognitiv terapi ⇒ sedan expo- nering = integrerad terapi (KBT). Grupp = individ | Effekter kvarstående efter 12 veckor och 18 månader | Generaliserad social fobi | Medelhögt |
| Scholing 1993b, 1996b [125,127] | 30 | 33 40 | 12 veckor – 16 behandlingar | Exponering = kognitiv terapi ⇒ sedan expo- nering = integrerad terapi (KBT). Grupp = individ | Effekter kvarstående efter 12 veckor och 18 månader | Specifik social fobi (rodnad, svettningar) | Medelhögt |
| Hope 1995 [62] | 40 (14/11/15) | 20 20 | 12 veckor | Exponering > grupp- KBT > väntelista | 24 veckor svag kvarstående effekt | Ganska svag akut- effekt | Lågt |
| Mersch 1995 [103] | 34 (17/17) | 23 11 | 14 veckor – 16 timmar | Exponering = RET + SST + exponering | 12 veckor kvar- stående effekter | Låg power | Medelhögt |
| Salaberría 1998 [119] | 71 (24/24) | 37 34 | 8 x 2,5 timme | KBT – grupp = exponering – grupp > väntelista | 24 veckor kvar- stående effekter | | Medelhögt |
| Klinger 2004 [71] | 36 (18/18) | 17 19 | | KBT = exponering i virtuell verklighet (dator) | | Matchade grupper, ej randomisering | Lågt |

AMT = anxiety management training
KBT = kognitiv beteendeterapi
RET = rational emotive therapy
SST = social skills training

Tabell 17 Placebokontrollerade studier av integrerade psykoterapier.

| Författare År, referens | Patientantal (exp/placebo) | Män Kvinnor | Behandlingstid | Resultat | Uppföljning | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|-------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------|-------------|------------|
| Heimberg 1990 [56] | 49 (25/24) | 27 22 | 12 veckor = 12 x 2 timmar | 75% respektive 40% responders | | | Medelhögt |
| Gelernter 1991 [49] | 65 (20/15) | 24 41 | 12 veckor | 20% respektive 20% responders | | | Lågt |
| Heimberg 1998 [60] | 69 (36/33) | 31 38 | 12 veckor = 12 x 2,5 timme | 58% respektive 27% responders | | | Högt |

Tabell 18 Jämförelser mellan eller kombinationer av farmaka och psykoterapier.

| Författare År, referens | Patientantal (exp/placebo) | Män Kvinnor | Behandlingstid | Resultat | Uppföljning | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|---|----------------|----------------|---|-------------|---|------------|
| Gelernter 1991 [49] | 65 | 24 41 | 12 veckor | Fenelzin > alprazolam = KBT = placebo + självxponering | | Låg power | Lågt |
| Heimberg 1998 [60] | 133 | | | Fenelzin ≥ GCBT (grupp-KBT enligt Heimberg) > placebo = psykologiskt stöd | | | Högt |
| Liebowitz 1999 [85] | Fortsättningsstudie av Heimberg 1998 [60] | | 24 + 24 veckor | Fortsättning fenelzin ≥ GCBT. Tendens till fler återfall efter avslutad fenelzin | | Mycket intressant studieuppläggning. Endast patienter som svarat på akut- behandling ingick | Medelhögt |
| Otto 2000 [111] | | | 12 veckor | Klonazepam = KBT | | | Lågt |
| Blomhoff 2001 [23] | 387 (194/193) | 153 234 | 24 veckor | 40% svarade på sertralin mot 24% på KBT | | Ej blinda effektbedö- mare av de sub- grupper som också behandlades med exponering | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 18 fortsättning

| Författare År, referens | Patientantal (exp/placebo) | Män Kvinnor | Behandlingstid | Resultat | Uppföljning | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|--|----------------|--------------------------|--|---|--|----------------------------|
| Haug 2003 [54] | 1-års uppföljning av Blomhoff; 328 patienter deltog. | | | Fortsatt förbättring i exponeringsgrupp, tendens till försämring i sertralingrupp, även om samtidig exponering | 52 veckor efter avslutad behandling | Behandlande läkare bedömde patienterna, vid sidan av självskattning | Medelhögt |
| Oosterbaan 2001 [110] | 82 (28/27/27) | 48 34 | 15 veckor | KBT > moklobemid = placebo. 65% responders mot 25% på moklobemid och placebo | 8 veckor + 15 månader. Efter 15 månader hade många fått ytterligare psykologisk behandling | Låg power | Medelhögt |
| Furmark 2002 [48] | 18 (6/6/6) | | 9 veckor | Citalopram ≤ KBT | | Primärt inte en behandlingsstudie | Lågt (som terapistudie) |
| Clark 2003 [30] | 60 (20/20/20) | Ej redovisat | 16 veckor + 12 veckor | KBT > fluoxetin + själveponering = placebo + själveponering | Effekt av fluoxetin + själveponering ökade under andra delen av studien | | Medelhögt |
| Davidson 2004 [37] | 295 | 137 | 14 veckor | GCBT = fluoxetin = GCBT + fluoxetin > placebo | Effekten av GCBT ökade med tiden | | Högt |

KBT = kognitiv beteendeterapi

Referenser

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1980.
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd revised ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.
3. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders, diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993.
4. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
5. The International Multicenter Clinical Trial Group on Moclobemide in Social Phobia. Moclobemide in social phobia. A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997;247:71-80.
6. Alden L. Short-term structured treatment for avoidant personality disorder. *J Consult Clin Psychol* 1989;57:756-64.
7. Al-Kubaisy T, Marks I, Logsdail S, Marks M, et al. Role of exposure homework in phobia reduction: a controlled study. *Behav Ther* 1992;23:599-621.
8. Allgulander C. Paroxetine in social anxiety disorder: a randomized placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:193-8.
9. Allgulander C, Mangano R, Zhang J, Dahl AA, et al. Efficacy of Venlafaxine ER in patients with social anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison with paroxetine. *Hum Psychopharmacol* 2004;19:387-96.
10. Alström JE, Nordlund CL, Persson G, Harding M, et al. Effects of four treatment methods on social phobic patients not suitable for insight-oriented psychotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 1984;70:97-110.
11. Argyle M, Trower P, Bryant B. Explorations in the treatment of personality disorders and neuroses by social skills training. *Br J Med Psychol* 1974;47:63-72.
12. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Unal A. Efficacy of citalopram and moclobemide in patients with social phobia: some preliminary findings. *Hum Psychopharmacol* 2002;17:401-5.
13. Baker SL, Heinrichs N, Kim HJ, Hofmann SG. The Liebowitz social anxiety scale as a self-report instrument: a preliminary psychometric analysis. *Behav Res Ther* 2002;40:701-15.
14. Baldwin D, Bobes J, Stein DJ, Scharwachter I, et al. Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder. Randomised, double-blind, placebo-controlled study. Paroxetine Study Group. *Br J Psychiatry* 1999;175:120-6.
15. Baldwin DS. Clinical experience with paroxetine in social anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15 Suppl 1: S19-24.
16. Bandura A. Principles of behavior modification. New York: Holt, Rinehart & Winston; 1969.
17. Barnett SD, Kramer ML, Casat CD, Connor KM, et al. Efficacy of olanzapine in social anxiety disorder: a pilot study. *J Psychopharmacol* 2002;16:365-8.
18. Beck AT. Cognitive therapy, nature and relation to behavior therapy. *Behav Ther* 1970;1:184-200.
19. Beck AT. Cognitive therapy and the emotional disorders. Madison: International Universities Press; 1975.
20. Beck AT, Emery G. Anxiety disorders and phobias. A cognitive perspective. New York: Basic Books; 1985.
21. Beck AT, Rush A, Show B, Emery G. Cognitive Therapy of Depression. New York: Guilford; 1979.
22. Beidel DC, Turner SM, Cooley MR. Assessing reliable and clinically significant change in social phobia: validity of the social phobia and anxiety inventory. *Behav Res Ther* 1993;31:331-7.
23. Blomhoff S, Haug TT, Hellstrom K, Holme I, et al. Randomised controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia. *Br J Psychiatry* 2001; 179:23-30.
24. Buss AH. Self-consciousness and social anxiety. San Francisco: Freeman; 1980.
25. Butler G. Exposure as a treatment for social phobia: some instructive difficulties. *Behav Res Ther* 1985;23:651-7.
26. Butler G, Cullington A, Munby M, Amies P, Gelder M. Exposure and anxiety management in the treatment of social phobia. *J Consult Clin Psychol* 1984;52: 642-50.
27. Cappe RF, Alden LE. A comparison of treatment strategies for clients functionally impaired by extreme shyness and social avoidance. *J Consult Clin Psychol* 1986; 54:796-801.
28. Clark DB, Agrad WS. The assessment and treatment of performance anxiety in musicians. *Am J Psychiatry* 1991;148:598-605.
29. Clark DB, Feske U, Masia CL, Spaulding SA, et al. Systematic assessment of social phobia in clinical practice. *Depress Anxiety* 1997;6:47-61.
30. Clark DM, Ehlers A, McManus F, Hackmann A, et al. Cognitive therapy versus fluoxetine in generalized social phobia: a randomized placebo-controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:1058-67.
31. Cole CE, Patterson RM, Craig JB, Thomas WE, et al. A controlled study of efficacy of iproniazid in treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1959;1:513-8.
32. Connor KM, Davidson JR, Potts NL, Tupler LA, et al. Discontinuation of clonazepam in the treatment of social phobia. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:373-8.
33. Cottraux J, Note I, Albuissou E, Yao SN, et al. Cognitive behavior therapy versus supportive therapy in social phobia: a randomized controlled trial. *Psychosom* 2000;69:137-46.
34. Darwin C. The expression of the emotions in man and animals (1872, 1889). Third ed. London, Harper Collins. 1998.
35. Davidson JR, Potts N, Richichi E, Krishnan R, et al. Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:423-8.

36. Davidson J, Yaryura-Tobias J, DuPont R, Stallings L, et al. Fluvoxamine-controlled release formulation for the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:118-25.
37. Davidson JRT, Foa EB, Huppert JD, Keefe FJ et al. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy and placebo in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:1005-1013.
38. DiGiuseppe R, McGowan L, Sutton-Simon K, Gardner F. A comparative outcome study of four cognitive therapies in the treatment of social anxiety. *Journal of Rational-Emotive and Cognitive-Behavior Therapy* 1990;8:129-46.
39. Drott C, Claes G, Olsson-Rex L, Dalman P, et al. Successful treatment of facial blushing by endoscopic transthoracic sympathectomy. *Br J Dermatol* 1998;138: 639-43.
40. Ellis A. Reason and emotion in psychotherapy. New York: Stuart; 1962.
41. Emmelkamp PM, Mersch PP, Vissia E, van der Helm M. Social phobia: a comparative evaluation of cognitive and behavioral interventions. *Behav Res Ther* 1985;23: 365-9.
42. Fahlén T, Nilsson HL, Borg K, Humble M, Pauli U. Social phobia: the clinical efficacy and tolerability of the monoamine oxidase -A and serotonin uptake inhibitor brofaromine. A double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:351-8.
43. Falloon IR, Lloyd GG, Harpin RE. The treatment of social phobia. Real-life rehearsal with nonprofessional therapists. *J Nerv Ment Dis* 1981;169:180-4.
44. Faravelli C, Zucchi T, Viviani B, Salmoria R, et al. Epidemiology of social phobia: a clinical approach. *Eur Psychiatry* 2000;15:17-24.
45. Fedoroff IC, Taylor S. Psychological and pharmacological treatments of social phobia: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:311-24.
46. Fresco DM, Coles ME, Heimberg RG, Liebowitz MR, et al. The Liebowitz Social Anxiety Scale: a comparison of the psychometric properties of self-report and clinician-administered formats. *Psychol Med* 2001;31:1025-35.
47. Furmark T, Tillfors M, Everz P, Marteinsdottir I, et al. Social phobia in the general population: prevalence and sociodemographic profile. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999;34:416-24.
48. Furmark T, Tillfors M, Marteinsdottir I, Fischer H, et al. Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:425-33.
49. Gelernter CS, Uhde TW, Cimboic P, Arnkoff DB, et al. Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:938-45.
50. Goldfried MR, Decenteceo ET, Weinberg L. Systematic rational restructuring as a self-control technique. *Behav Ther* 1974;24:7-54.
51. Gould RA, Buckminster S, Pollack MH, Otto MW, Liang Y. Cognitive behavioral and pharmacological treatment for social phobia, a meta-analysis. *Clin Psychol Sci Pract* 1997;4:291-306.
52. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-revised. Rockville, Maryland: US Dept of Health, Education and Welfare Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch; 1976. Report No: DHEW Publ No ADM 76-338.
53. Hall R, Goldberg D. The role of social anxiety in social interaction difficulties. *Br J Psychiatry* 1977;131:610-5.
54. Haug TT, Blomhoff S, Hellström K, Holme I, et al. Exposure therapy and sertraline in social phobia: I-year follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;182:312-318.
55. Heimberg RG, Barlow DH. New developments in cognitive-behavioral therapy for social phobia. *J Clin Psychiatry* 1991;52 Suppl:21-30.
56. Heimberg RG, Dodge CS, Hope DA, Kennedy CR, et al. Cognitive behavioral group treatment for Social Phobia: Comparison with a credible placebo control. *Cognit Ther Res* 1990;14:1-23.
57. Heimberg RG, Horner KJ, Juster HR, Safren SA, et al. Psychometric properties of the Liebowitz Social Anxiety Scale. *Psychol Med* 1999;29:199-212.
58. Heimberg RG, Juster HR. Treatment of social phobia in cognitive-behavioral groups. *J Clin Psychiatry* 1994;55 Suppl:38-46.
59. Heimberg RG, Juster HR, Hope DA, Mattia JI. Cognitive-behavioral group treatment, description, case presentation, and empirical support. In: Stein MB, editor. *Social phobia, clinical and research perspectives*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1995. p 293-321.
60. Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Schneier FR, et al. Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1133-41.
61. Hogan RA, Kirchner JH. Preliminary report of the extinction of learned fears via short term implosive therapy. *J Abnorm Psychol* 1967;72:106-9.
62. Hope DA, Heimberg RG, Bruch MA. Dismantling cognitive-behavioral group therapy for social phobia. *Behav Res Ther* 1995;33:637-50.
63. Jerremalm A, Jansson L, Öst LG. Cognitive and physiological reactivity and the effects of different behavioral methods in the treatment of social phobia. *Behav Res Ther* 1986;24:171-80.
64. Jerremalm A, Johansson J, Öst L-G. Tillämpad avslappning som själv-kontroll-teknik vid sociala fobier. *Nordisk Tidskrift för Beteendeterapi* 1980;9:35-43.
65. Kanter NJ, Goldfried MR. Relative effectiveness of rational restructuring and self-control desensitization in the reduction of interpersonal anxiety. *Behav Ther* 1979; 10:472-90.
66. Kasper S, Stein DJ, Loft H, Nil R. Escitalopram is effective and well tolerated in the treatment of social anxiety disorder: a randomised, placebo-controlled, flexible-dose study. *Br J Psych* 2005: 222-6.
67. Katzelnick DJ, Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, et al. Sertraline for social phobia: a double-blind, placebo-controlled

- crossover study. *Am J Psychiatry* 1995;152:1368-71.
68. Kelly GA. *The psychology of personal constructs*. New York: Norton; 1955.
69. Kendrick MJ, Craig KD, Lawson DM, Davidson PO. Cognitive and behavioral therapy for musical-performance anxiety. *J Consult Clin Psychol* 1982;50:353-62.
70. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
71. Klinger E, Légeron P, Roy S, Chemin I, et al. Virtual Reality exposure in the treatment of Social Phobia. In: Riva G, Botella C, Légeron P, Optale G, editors. *Cybertherapy. Internet and Virtual Reality as an Assessment and Rehabilitation Tool for Clinical Psychology and Neuroscience*. Amsterdam: IOS Press; 2004. p 91-120.
72. Knjiznik DZ, Kapczinski F, Chachamovich E, Margis R, Eizirik C. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26:77-81.
73. Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Katzelnick DJ. Fluoxetine in social phobia: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:257-62.
74. Lader M, Stender K, Bürger V, Nil R. Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed dose study. *Depression and Anxiety* 2004;19:241-8.
75. Leary MR, Atherton SC. Self-efficacy, social anxiety, and inhibition in interpersonal encounters. *J Soc Clin Psychol* 1986;4:256-67.
76. Leary MR, Kowalski RM. *Social Anxiety*. New York: The Guilford Press; 1995.
77. Lepola U, Bergtholdt B, St Lambert J, Davy KL, Ruggiero L. Controlled-release paroxetine in the treatment of patients with social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:222-9.
78. Liebowitz M, Klein D. Hysteroid dysphoria. *Psychiatric Clinics of North America*. 1979;2:555-75.
79. Liebowitz MR, Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, Harrison W, Rabkin J, et al. Phenelzine v imipramine in atypical depression. A preliminary report. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:669-77.
80. Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, Klein DF. Social phobia. Review of a neglected anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:729-36.
81. Liebowitz MR, Fyer AJ, Gorman JM, Campeas R, Levin A. Phenelzine in social phobia. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6:93-8.
82. Liebowitz M. Social phobia. *Modern Problems in Pharmacopsychiatry* 1987;22:141-73.
83. Liebowitz MR, Schneier F, Campeas R, Gorman J, Fyer A, Hollander E, et al. Phenelzine and atenolol in social phobia. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:123-5.
84. Liebowitz MR, Schneier F, Campeas R, Hollander E, et al. Phenelzine vs atenolol in social phobia. A placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:290-300.
85. Liebowitz MR, Heimberg RG, Schneier FR, Hope DA, et al. Cognitive-behavioral group therapy versus phenelzine in social phobia: long-term outcome. *Depress Anxiety* 1999;10:89-98.
86. Liebowitz MR, Stein MB, Tancer M, Carpenter D, et al. A randomized, double-blind, fixed-dose comparison of paroxetine and placebo in the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:66-74.
87. Liebowitz MR, DeMartinis NA, Weihs K, Lønborg PD, et al. Efficacy of sertraline in severe generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:785-92.
88. Liebowitz MR, Gelenberg AJ, Munjack D. Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder 2005; 62:190-8.
89. Lincoln TM, Rief W, Hahlweg K, Frank M, et al. Effectiveness of an empirically supported treatment for social phobia in the field. *Behav Res Ther* 2003;41:1251-69.
90. Lott M, Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Katz RJ, et al. Brofaromine for social phobia: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:255-60.
91. Malleon N. Panic and phobia, possible method of treatment. *Lancet* 1959;1:225-7.
92. Marks IM. *Fears and Phobias*. London: Heinemann; 1969.
93. Marks IM. The classification of phobic disorders. *Br J Psychiatry* 1970;116:377-86.
94. Marks IM. *Behaviour therapy. Reduction of fear: towards a unifying theory*. *Can Psychiatr Assoc J* 1973;18:9-12.
95. Marks IM. *Fears, phobias, and rituals*. New York: Oxford University Press; 1987.
96. Martins E, Pigot T, Bernstein S, Doyle B, et al. Sertraline in the treatment of patients with social phobia. *Anxiety* 1995;1:291-7.
97. Marzillier JS, Lambert C, Kellett J. A controlled evaluation of systematic desensitisation and social skills training for socially inadequate psychiatric patients. *Behav Res Ther* 1976;14:225-38.
98. Mattick RP, Peters L. Treatment of severe social phobia: effects of guided exposure with and without cognitive restructuring. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:251-60.
99. Mattick R, Peters L, Clarke JC. Exposure and cognitive restructuring for social phobia: a controlled study. *Behav Ther* 1989;20:3-23.
100. Mattick RP, Page A, Lampe L. Cognitive and behavioral aspects. In: Stein MB, editor. *Social phobia, clinical and research perspectives*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1995. p 189-227.
101. Medical Research Council. *Clinical trial treatment of depressive illness*. *Br Med J* 1965;881-6.
102. Meichenbaum D. *Cognitive behavior modification*. New York: Plenum Press; 1977.
103. Mersch PP. The treatment of social phobia: the differential effectiveness of

- exposure in vivo and an integration of exposure in vivo, rational emotive therapy and social skills training. *Behav Res Ther* 1995;33:259-69.
104. Mersch PP, Emmelkamp PM, Bogels SM, van der Sleen J. Social phobia: individual response patterns and the effects of behavioral and cognitive interventions. *Behav Res Ther* 1989;27:421-34.
105. Mersch PP, Emmelkamp PM, Lips C. Social phobia: individual response patterns and the long-term effects of behavioral and cognitive interventions. A follow-up study. *Behav Res Ther* 1991;29:357-62.
106. Mountjoy CQ, Roth M, Garside RF, Leitch IM. A clinical trial of phenelzine in anxiety depressive and phobic neuroses. *Br J Psychiatry* 1977;131:486-92.
107. Munjack DJ, Baltazar PL, Bohn PB, Cabe DD, Appleton AA. Clonazepam in the treatment of social phobia: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 1990;51 Suppl:35-40; discussion 50-3.
108. Noyes R, Jr, Moroz G, Davidson JR, Liebowitz MR, et al. Moclobemide in social phobia: a controlled dose-response trial. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:247-54.
109. Oakman J, Van Ameringen M, Mancini C, Farvolden P. A confirmatory factor analysis of a self-report version of the Liebowitz Social Anxiety Scale. *J Clin Psychol* 2003;59:149-61.
110. Oosterbaan D, van Balkom AJ, Spinhoven P, van Oppen P, et al. Cognitive therapy versus moclobemide in social phobia: a controlled study. *Clinical Psychology and Psychotherapy* 2001;8:263-73.
111. Otto MW, Pollack MH, Gould RA, Worthington JJ, 3rd, et al. A comparison of the efficacy of clonazepam and cognitive-behavioral group therapy for the treatment of social phobia. *J Anxiety Disord* 2000; 14:345-58.
112. Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, Janney CA, Katelnick DJ, Weisler RH et al. Treatment of social phobia with gabapentin, a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1999, 51 (9 suppl) 55-61.
113. Pelissolo A, Andre C, Moutard-Martin F, Wittchen HU, Lepine JP. Social phobia in the community: relationship between diagnostic threshold and prevalence. *Eur Psychiatry* 2000;15:25-8.
114. Pohjavaara P, Telaranta T, Vaisanen E. The role of the sympathetic nervous system in anxiety: Is it possible to relieve anxiety with endoscopic sympathetic block? *Nord J Psychiatry* 2003;57:55-60.
115. Pollard CA, Henderson JG. Four types of social phobia in a community sample. *J Nerv Ment Dis* 1988;176:440-5.
116. Quitkin F, Rifkin A, Klein DF. Monoamine oxidase inhibitors. A review of antidepressant effectiveness. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:749-60.
117. Rickels K, Mangano R, Khan A. A double-blind, placebo-controlled study of a flexible dose of venlafaxine ER in adult outpatients with generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:488-96.
118. Rodebaugh TL, Holaway RM, Heimberg RG. The treatment of social anxiety disorder. *Clin Psychol Rev* 2004; 24:883-908.
119. Salaberría K, Echeburúa E. Long-term outcome of cognitive therapy's contribution to self-exposure in vivo to the treatment of generalized social phobia. *Behav Modif* 1998;22:262-84.
120. Schachter S, Singer J. Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. *Psychol Rev* 1962;69:379-99.
121. Schelver SR, Gutsch KU. The effects of self-administered cognitive therapy on social-evaluative anxiety. *J Clin Psychol* 1983;39:658-66.
122. Schlenker BR, Leary MR. Social anxiety and self-presentation: a conceptualization and model. *Psychol Bull* 1982;92: 641-69.
123. Schneier FR, Goetz D, Campeas R, Fallon B, et al. Placebo-controlled trial of moclobemide in social phobia. *Br J Psychiatry* 1998;172:70-7.
124. Scholing A, Emmelkamp PM. Exposure with and without cognitive therapy for generalized social phobia: effects of individual and group treatment. *Behav Res Ther* 1993;31:667-81.
125. Scholing A, Emmelkamp PM. Cognitive and behavioural treatments of fear of blushing, sweating or trembling. *Behav Res Ther* 1993;31:155-70.
126. Scholing A, Emmelkamp PM. Treatment of fear of blushing, sweating, or trembling. Results at long-term follow-up. *Behav Modif* 1996;20:338-56.
127. Scholing A, Emmelkamp PM. Treatment of generalized social phobia: results at long-term follow-up. *Behav Res Ther* 1996; 34:447-52.
128. Seedat S, Stein MB. Double-blind, placebo-controlled assessment of combined clonazepam with paroxetine compared with paroxetine monotherapy for generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:244-8.
129. Shaw P. A comparison of three behaviour therapies in the treatment of social phobia. *Br J Psychiatry* 1979;134:620-3.
130. Solyom C, Solyom L, LaPierre Y, Pecknold J, Morton L. Phenelzine and exposure in the treatment of phobias. *Biol Psychiatry* 1981;16:239-47.
131. Spivack G, Platt JJ, Shure MB. The problem solving approach to adjustment. San Francisco: Jossey-Bass; 1976.
132. Stangier U, Heidenreich T, Peitz M, Lauterbach W, Clark DM. Cognitive therapy for social phobia: individual versus group treatment. *Behav Res Ther* 2003;41: 991-1007.
133. Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard RB, Pitts CD, et al. Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder): a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:708-13.
134. Stein DJ, Berk M, Els C, Emsley RA, et al. A double-blind placebo-controlled trial of paroxetine in the management of social phobia (social anxiety disorder) in South Africa. *S Afr Med J* 1999;89:402-6.
135. Stein MB, Fyer AJ, Davidson JR, Pollack MH, et al. Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1999;156:756-60.

136. Stein DJ, Cameron A, Amrein R, Montgomery SA. Moclobemide is effective and well tolerated in the long-term pharmacotherapy of social anxiety disorder with or without comorbid anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:161-70.
137. Stein DJ, Versiani M, Hair T, Kumar R. Efficacy of paroxetine for relapse prevention in social anxiety disorder: a 24-week study. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1111-8.
138. Stein DJ, Westenberg HG, Yang H, Li D, Barbato LM. Fluvoxamine CR in the long-term treatment of social anxiety disorder: the 12- to 24-week extension phase of a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:317-23.
139. Sten DJ, Kasper K, Andersen EW, Nil R, Lader M. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: analysis of efficacy for different clinical subgroups and symptom dimensions. *Depress Anxiety* 2004;20:175-81.
140. Stopa L, Clark DM. Cognitive processes in social phobia. *Behav Res Ther* 1993;31:255-67.
141. Stravynski A, Arbel N, Bounader J, Gaudette G, et al. Social phobia treated as a problem in social functioning: a controlled comparison of two behavioural group approaches. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102:188-98.
142. Stravynski A, Marks I, Yule W. Social skills problems in neurotic outpatients. Social skills training with and without cognitive modification. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:1378-85.
143. Suinn RM, Richardson F. Anxiety management training, a nonspecific behaviour therapy program for anxiety control. *Behav Ther* 1971:498-510.
144. Sutherland SM, Tupler LA, Colket JT, Davidson JR. A 2-year follow-up of social phobia. Status after a brief medication trial. *J Nerv Ment Dis* 1996;184:731-8.
145. Taylor S. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for social phobia. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1996;27:1-9.
146. Taylor S, Woody S, Koch WJ, McLean P, et al. Cognitive restructuring in the treatment of social phobia. Efficacy and mode of action. *Behav Modif* 1997;21: 487-511.
147. Trower P, Bryant B, Argyle M. Social skills and mental health. London: Methuen; 1978.
148. Trower P, Yardley K, Bryant B, Shaw P. The treatment of social failure, a comparison of anxiety reduction and skills acquisition procedures on two social problems. *Behav Modif* 1978;2:41-60.
149. Turner SM, Beidel DC, Jacob RG. Social phobia: a comparison of behavior therapy and atenolol. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:350-8.
150. Turner SM, Beidel DC, Townsley RM. Social phobia: a comparison of specific and generalized subtypes and avoidant personality disorder. *J Abnorm Psychol* 1992;101: 326-31.
151. Tyrer P, Candy J, Kelly D. A study of the clinical effects of phenelzine and placebo in the treatment of phobic anxiety. *Psychopharmacologia* 1973;32:237-54.
152. Wacker, HR., Müllejans R, Klein K, Battegay R. Identification of cases of anxiety disorders and affective disorders in the community according to the ICD-10 and DSM-III-R using the composite international diagnostic interview (CIDI). *Int J Meth Psychiatr Res* 1992;2:91-100.
153. Walker JR, Van Ameringen MA, Swinson R, Bowen RC, et al. Prevention of relapse in generalized social phobia: results of a 24-week study in responders to 20 weeks of sertraline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:636-44.
154. Van Ameringen MA, Lane RM, Walker JR, Bowen RC, et al. Sertraline treatment of generalized social phobia: a 20-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158:275-81.
155. van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG. Psychopharmacological treatment of social phobia: clinical and biochemical effects of brofaromine, a selective MAO-A inhibitor. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992;2:21-9.
156. van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG. Psychopharmacological treatment of social phobia; a double blind placebo controlled study with fluvoxamine. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;115: 128-34.
157. van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG, Pian KL. Clinical effects of buspirone in social phobia: a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 1997;58:164-8.
158. Watson J. Behaviorism. New York: Norton; 1930.
159. Watson J, Morgan J. Emotional reactions and psychological experimentation. *Am J Psychology* 1917;28:163-74.
160. Watson JB, Rayner R. Conditioned emotional reactions. *Journal of Experimental Psychology* 1920;3:1-14.
161. Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, Alves AB, et al. Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenelzine. *Br J Psychiatry* 1992;161:353-60.
162. West ED, Dally PJ. Effects of iproniazid in depressive syndromes. *Br Med J* 1959;15(5136):1491-4.
163. Westenberg HG, Stein DJ, Yang H, Li D, Barbato LM. A double-blind placebo-controlled study of controlled release fluvoxamine for the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:49-55.
164. Wlazole Z, Schroeder-Hartwig K, Hand I, Kaiser G, Munchau N. Exposure in vivo vs social skills training for social phobia: long-term outcome and differential effects. *Behav Res Ther* 1990;28: 181-93.
165. Wolpe J. Experimental neurosis as learned behavior. *Br J Psychology* 1952;43: 243-68.
166. Wolpe J. Psychotherapy by reciprocal inhibition. Stanford, CA: Stanford University Press; 1958.
167. Yilmaz EN, Dur AH, Cuesta MA, Rauwerda JA. Endoscopic versus transaxillary thoracic sympathectomy for primary axillary and palmar hyperhidrosis and/or facial blushing: 5-year-experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10:168-72.

168. Zaider TI, Heimberg RG, Fresco DM, Schneier FR, Liebowitz MR. Evaluation of the clinical global impression scale among individuals with social anxiety disorder. *Psychol Med* 2003;33:611-22.

169. Öst LG, Jerremalm A, Johansson J. Individual response patterns and the effects of different behavioral methods in the treatment of social phobia. *Behav Res Ther* 1981;19:1-16.

5. Psykologisk och farmakologisk behandling av tvångssyndrom (OCD) hos vuxna

Slutsatser

- Det finns starkt stöd för effekt av läkemedel och psykologisk behandling vid tvångssyndrom (Evidensstyrka 1). Effekten är oftast ofullständig och symtom kvarstår (Evidensstyrka 1).
- Det finns starkt stöd för att klomipramin, sertralin, paroxetin, fluoxetin och fluvoxamin har en akut effekt på såväl tvångshandlingar som tvångstankar (Evidensstyrka 1). Citalopram har ett måttligt stöd för effekt (Evidensstyrka 2). Det finns måttligt stöd för att effekten kvarstår så länge behandlingen pågår, men de flesta återfår sina symtom när behandlingen avbryts (Evidensstyrka 2). Det finns måttligt stöd för att symtomlindringen medför en förbättrad funktion i arbete och på fritid (Evidensstyrka 2).
- Det finns starkt stöd för att beteendeterapi (exponering plus responsprevention) har effekt, framför allt mot tvångshandlingar (Evidensstyrka 1). Det finns måttligt stöd för att effekten kvarstår i upp till två år (Evidensstyrka 2).
- Det finns 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.
- Det finns begränsat stöd för att enbart kognitiv terapi har effekt (Evidensstyrka 3).

Introduktion

Tvångssyndrom (Obsessive-Compulsive Disorder, OCD) räknas till ångestsyndromen. För diagnosen tvångssyndrom krävs förekomst av tvångstankar eller tvångshandlingar, men i flertalet fall förekommer både och [42b]. Tvångstankarna leder till oro, känsla av att det inte blev ”precis rätt”, ångest och inte sällan äckelkänslor, medan tvångshandlingarna, som är tidskrävande och frustrerande, kan inskränka arbets- eller studieförmågan och även spolia relationer till närstående.

Typen av tvångstankar och tvångshandlingar varierar påtagligt men flertalet patienter har en symtombild som främst präglas av antingen a) smittskräck och tvätttvång, b) kontrolleringstvång och tvångstankar, c) symmetri och ordnande eller d) samlartvång [11,99]. Ett uttalat magiskt tänkande (påtaglig vidskepelse) är ofta påfallande [140] och flertalet patienter tror, åtminstone i viss mån, att det skrämmande innehållet i tvångstankarna kan bli verklighet [42b]. Tvångshandlingar utförs för att mildra tvångstankarna eller för att det måste kännas ”precis rätt”. Symtomen leder till ett stort lidande och inte sällan sekundära depressioner. Patienterna söker inte hjälp förrän efter många års sjukdom, sannolikt pga skamkänslor och rädsla för att genomgå behandling.

Epidemiologi och förlopp

Mellan 1 och 3 procent av befolkningen har tvångssyndrom och tillståndet är bland vuxna vanligare hos kvinnor [13,121,179]. Av de som insjuknar före vuxen ålder har närmare hälften symtom före 15 års ålder och cirka hälften förblir plågade av sjukdomen som vuxna [101,164]. Tics (ryckningar och läten) förekommer hos cirka en fjärdedel av patienterna.

Sjukdomsförloppet är vanligen kroniskt, men med bättre och sämre perioder. I en svensk långtidsuppföljning av i stort sett obehandlade patienter med tvångssyndrom hade 58 procent fortfarande påtagliga tvångssymtom efter mer än 40 år [153]. Patienter med en tidig debutålder vid insjuknandet, hade sämre prognos än de som insjuknade i vuxen ålder. Det var särskilt markant för män. Magiskt tänkande och förekomst av tvångshandlingar befanns också utgöra negativa faktorer för sjukdomsförloppet på lång sikt.

Litteratursökning

Litteratur söktes i databaserna Medline (från 1966 t o m 2004), Embase och PsycLit (från 1974 t o m 2004) samt i databaserna i Cochrane Library, Issue 1, 2004 och kompletterades med manuell granskning av referenslistor. I datasökningarna användes sökorden ”obsessive-compulsive disorder” kombinerat med ”controlled clinical trial”, ”randomized controlled trial”, ”meta-analysis”, ”random allocation”, ”double-blind method”, ”single-blind method” eller ”placebo”. Sammantaget erhöles över 1 000 titlar och efter genomläsning av sammanfattningarna har cirka 200 artiklar granskats i detalj.

Utvärderingsinstrument/skattningsskalor

Leyton Obsessional Inventory (LOI)

Denna skala består av 69 påståenden (items), svarsalternativ ja eller nej, varefter ”motstånd” och ”störning” graderas från 0–3. I sin ursprungliga form baserades skalan på ett tidsödande kortsystem [25]. Flera kortare eller enklare varianter av skalan har publicerats [5,38,144,154]. Skalan anses brista i validitet, reliabilitet och känslighet för förändring [49].

Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory (MOCI)

Detta är en självskattningsskala med 30 påståenden och svarsalternativ sant/falskt [66]. Maximalt kan 30 poäng uppnås. Skalan används oftast i psykoterapistudier. Dess reliabilitet och validitet anses visserligen god, men skalan har kritiserats för att den brister i att påvisa en förbättring av läkemedelsbehandling och inte heller täcker in tillräckligt många enskilda tvångssymtom.

The Padua Inventory

Denna självskattningsskala utgörs av 60 påståenden, uppdelade på fyra delskalor: kontroll, smitta, kontrolleringsbeteenden/impulser och oro [150,161,174]. Varje påstående kan graderas från 0–4 så att maximal poäng är 240. Graden av förbättring är svår att följa, särskilt vid

lindrigare former av tvångssyndrom [46]. Skalan har använts i flera psykoterapistudier.

The Padua Inventory-Revised

Detta är en självskattningsskala utvecklad från the Padua Inventory. Den består av 41 påståenden uppdelade på 5 subskalor: impulser, tvättritua-ler, kontrollbehov, grubbel, och precision. Varje fråga kan besvaras med 0 = inga symtom till 4 = svåra symtom så att maximalt 164 poäng kan uppnås. Dess validitet, reliabilitet och känslighet för förändring anses tillfredsställande [177,178].

Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS)

Y-BOCS är en klinikerskattning som består av en omfattande checklista och slutligen 10 frågor för bedömning av tvångssyndromets omfattning och svårighetsgrad [53,52]. Ytterligare nio frågor finns i originalversionen. Frågorna ställs i en strukturerad intervju och varje fråga graderas från 0–4, där 0 = inga symtom och 4 = svåra symtom, dvs slutpoängen varierar mellan 0 och 40. För att patienter ska inkluderas i behandlingsstudier krävs ofta ett minimum av 16–20 poäng. Skalans känslighet för förändring är god och den anses som ”the Golden standard”. Skalan har använts i flertalet läkemedelsstudier sedan 1990 och på senare år även i psykologiska studier. Även en självskattningsvariant av Y-BOCS finns publicerad [10].

The National Institute of Mental Health Global Obsessive Compulsive Scale (NIMH-GOCS)

Denna globala skala består av 15 nivåer där klinikern gör en samlad bedömning av patientens sjukdomsgrad och funktionsnivå [76]. Dess validitet och reliabilitet anses god.

Clinical Global Impression-improvement (CGI-improvement)

Skalan anger graden av förbättring vid behandling och används som ett kompletterande mått i många behandlingsstudier [62]. Graderingen är utomordentligt enkel men samtidigt kliniskt meningsfull; 1 = väldigt mycket förbättrad, 2 = mycket förbättrad, 3 = lite förbättrad, 4 = oförändrad, 5 = lite försämrad, 6 = mycket försämrad, 7 = väldigt mycket försämrad.

Läkemedelsbehandling

Läkemedel har jämförts med placebo i en rad studier på tvångssyndrom. Studierna som genomfördes på 1980-talet var små och omfattade patientgrupper som inte tidigare hade prövat en verksam läkemedelsbehandling för sitt tillstånd. Få av patienterna förbättrades av placebo och flertalet fullföljde studierna. Blindningen, dvs om patienten och läkaren var helt ovetande om huruvida patienten fick medicin eller sockerpiller, kan diskuteras när det gäller klomipramin [107]. Anledningen är att klomipramin, särskilt i högre doser, brukar ge upphov till märkbara biverkningar som t ex muntorrhet. Det bör dock poängteras att andra tricykliska antidepressiva läkemedel, vilka inte har en hämmande effekt på serotoninåterupptaget, men som ger upphov till lika mycket biverkningar som klomipramin, har mycket liten eller ingen effekt på tvångssyndrom i kontrollerade studier [7,50,100,166].

På senare tid har selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI) jämförts mot placebo. I studierna som publicerats under 1990-talet, har visserligen patientantalet varit stort, men patienterna har förbättrats i betydligt mindre omfattning. Detta avspeglas såväl i minskningen av Y-BOCS-poäng som i Clinical Global Impression-improvement-skalan (CGI-improvement). Det stora patientantalet bidrar till att skillnaderna mellan grupperna når signifikans. Svagheten med senare års studier är dels ett stort bortfall, dels en hög placeborespons. Nyare läkemedel förefaller inte heller vara lika effektiva som klomipramin. Det kan tänkas bero på att de patienter, som inte har förbättrats av tidigare behandlingsförsök, deltar i nya studier, medan patienter som redan har fått god hjälp av ett läkemedel inte är motiverade att byta preparat för att delta i en ny studie.

Det skulle också kunna bero på att senare års stora studier har medfört svårigheter att rekrytera tillräckligt många patienter med tvångssyndrom. Det förefaller som om patienter med lättare symtom eller kortare sjukdomshistoria utgjort en större andel i senare års studier. Lindrigt sjuka patienter kan förväntas bli förbättrade av placebo i en större omfattning än svårt sjuka patienter.

För att få en rättvis bild av SSRI:s effekt har SSRI jämförts direkt med klomipramin, som är referensläkemedlet i detta sammanhang. Studierna är, i likhet med flertalet läkemedelsstudier, så kallade ”intention-to-treat”-studier (ITT). Det innebär att om en patient avbryter behandlingen i förtid kommer resultatet ändå vägas in i slutanalysen. Detta medför att om klomipraminbehandlade patienter avbryter i förtid, t ex pga biverkningar vilka uppkommit innan läkemedlet har hunnit uppnå full effekt, kommer klomipramin att verka mindre effektivt än det egentligen är. Därför är det väsentligt att undersöka om antalet patienter som avbryter behandlingen i förtid är lika stort i klomipramin- som i SSRI-gruppen. Annars är resultaten från de två behandlingsgrupperna inte helt jämförbara. Det rekommenderas att resultat i vetenskapliga studier ska presenteras som ITT-analys [102]. Den bör då helst kompletteras med information om de patienter som fullföljer behandlingen (”completers”) då båda analyserna ger viktig information. En completeranalys är särskilt viktig i de fall då betydligt fler patienter har avbrutit i förtid i den ena behandlingsgruppen än i den andra. En completeranalys innebär ju att man endast redovisar resultatet på de som slutfört studien, den ideala effekten påverkas då inte av alla dem som avbrutit i förtid.

Klomipramin

Klomipramin är ett så kallat antidepressivt läkemedel och hämmar upptaget av såväl serotonin som noradrenalin. Preparatet har antikolinerga effekter, vilka kan orsaka besvärande biverkningar i form av muntorrhet, förstoppning och viktuppgång. I högre doser finns också risk för kramper. Biverkningarna utgör ofta ett hinder för långtidsbehandling, särskilt med högre doser [61,89]. Klomipramin var det första läkemedlet som visade en effekt på tvångssyndrom [21] och fyndet har bekräftats i flera omfattande studier [61,89].

Placebokontrollerade studier med klomipramin är sammanställda i Tabell 1. Den första placebokontrollerade studien med klomipramin publicerades 1980 [166]. Här randomiserades 24 patienter till antingen klomipramin, placebo eller ett noradrenergt verkande läkemedel (desipramin). Endast klomipramin var signifikant effektivare än placebo. Vid en öppen uppföljning efter ett till fyra år av 15 av de patienterna som fortsatt med klomipramin, framkom att behandlingseffekten bibehölls.

Två stora klomipraminstudier har genomförts i USA på sammanlagt 501 patienter, från 21 olika centra [61,89]. I multicenterstudierna ingår flera studier som publicerats separat [59,67,85]. I Katz och medarbetares studie exkluderades 18 patienter som bedömdes som deprimerade (> 17 poäng på Hamiltonskalan). Patienterna hade inte tidigare behandlats med klomipramin (eller andra serotoninupptagshämmare). Doseringen av klomipramin översteg 200 mg dagligen för flertalet patienter och minst 100 mg dagligen krävdes för att patienterna skulle få fortsätta att delta i studien efter den första månadens behandling. Klomipraminets överlägsna effekt i jämförelse med placebo blev uppenbar redan efter två veckors behandling (ITT-analys). Doser över 250 mg/dag rekommenderades inte pga risk för epileptiska kramper.

En liten brittisk studie fann att klomipramin hade effekt i så pass låga doser som 75 mg dagligen [124]. Fyndet stöds av en öppen så kallad utsättningsstudie av Ravizza och medarbetare [143]. Här randomiserades 43 patienter som behandlats med klomipramin med god effekt under sex månader, till att antingen (1) fortsätta med 150 mg klomipramin dagligen, (2) halvera dosen till 75 mg dagligen eller (3) upphöra med behandlingen. Under den tvååriga uppföljningstiden återföll 10 av 13 (77 procent) av de patienter som hade upphört med behandlingen, medan endast 4 av 15 (27 procent) som medicinerades med 75 mg klomipramin återföll. Återfallsfrekvensen är i samma nivå som för gruppen som fortsatte med oförändrad dos, dvs 150 mg klomipramin dagligen. En liknande, men dubbelblind studie som endast pågick under tre månader, visade likartade resultat [125].

Klomipraminets effekt vid tvångssyndrom är oberoende av om patienten lider av en samtidig depression eller inte [61,75]. Behandlingseffekten

kommer vanligen redan under andra behandlingsveckan [61] och förbättringen fortsätter sedan under ytterligare ett par månaders tid [85]. När behandlingen upphör återvänder i regel symtomen [135,166]. Något säkert samband mellan plasmakoncentrationen av klomipramin och klinisk effekt har inte påvisats, även om vissa forskargrupper har funnit en lägsta effektiv nivå [159,165]. I en studie fann man att en hög plasmakoncentration av klomipramin, men inte av dess metabolit N-desmetylklomipramin, hade samband med en effektivare behandlingseffekt [112].

Intravenös behandling med klomipramin kan ge effekt vid svårbehandlade tvångssyndrom om patienten inte har förbättrats av tablettbehandling [39,96]. Efter en period med intravenös klomipraminbehandling kan fortsatt tablettbehandling bibehålla effekten.

Långtidsstudier med klomipramin

Efter en tio veckors behandlingsstudie, beskriven ovan, följde en dubbelblind långtidsbehandling med klomipramin (lägsta dos 100 mg/dag) eller placebo, under ytterligare 42 veckor [89]. Åttiotvå procent (110) av patienterna som hade behandlats med klomipramin och 11 procent (14) av dem som hade behandlats med placebo, inkluderades men endast 110 respektive 12 personer deltog. Sjuttiofyra procent av de klomipraminbehandlade patienterna och samtliga i placebogruppern avbröt i förtid. Trots det stora bortfallet kunde man urskilja en trend mot fortsatt förbättring i behandlingsgruppen under långtidsstudien, medan placebogruppern inte förbättrades (ITT). Besvärade biverkningar angavs som främsta orsak till att patienterna avbröt behandlingen i klomipramingruppen, medan bristande effekt var den främsta orsak till avbrott i placebogruppern.

Flera öppna långtidsstudier med klomipramin har publicerats [101,135,143]. I en öppen långtidsuppföljning av 85 patienter som behandlades med klomipramin eller andra serotoninupptagshämmare under minst ett år, förbättrades 87 procent åtminstone i någon mån (> 25 procent minskning i Y-BOCS) [131].

Sammanfattningsvis har klomipramin visat sig vara effektivt i en dosering mellan 75 mg och 250 mg dagligen [15,61,124]. Flera studier har

talat för ett samband mellan plasmakoncentration och klinisk effekt [76,112,158,159]. Cirka 60 procent av patienterna får en god effekt av klomipramin, förutsatt att patienterna inte tidigare har genomgått behandlingsförsök med andra serotoninupptagshämmare [61]. Effekten kommer i regel tidigt under behandlingen, ökar successivt under ett par månaders tid och kvarstår vanligen så länge som behandlingen pågår. Intravenös behandling kan ge effekt i terapirefraktära fall. Klomipramin är verksamt vid tvångssyndrom oavsett om patienten är deprimerad eller inte. Biverkningar vid hög dosering begränsar klomipraminets användbarhet.

Selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI)

De så kallade selektiva serotoninupptagshämmarna (SSRI) utvecklades för behandling av depressioner, men man kunde tidigt visa att de också var användbara vid tvångssyndrom. De selektiva serotoninupptagshämmarna introducerades på 1980- och 1990-talet och förefaller ge upphov till färre besvärade biverkningar än klomipramin. SSRI har undersökts i flera kontrollerade studier mot placebo (se Tabell 2).

Citalopram

En dubbelblind multicenterstudie undersökte effekten av citalopram i doserna 20, 40 och 60 mg mot placebo [122]. Fyrahundraen patienter randomiserades och 338 fullföljde en 12 veckors behandling. Tiden innan citalopram visade effekt berodde på doseringen. Effekten av 40–60 mg citalopram skilde sig från placebo efter tre veckors behandling, medan skillnaden syntes först efter nio veckor vid dosen 20 mg/dag. Citalopram var effektivare än placebo i samtliga doseringar (ITT-analys), enligt en global skattning (CGI-improvement-skalan) och vad avser en absolut minskning på Y-BOCS-skalan. Sextio mg citalopram befanns vara effektivare än 20 mg. Sextio procent ansågs vara mycket eller väldigt mycket förbättrade, medan hela 37 procent förbättrades lika mycket av placebo, enligt posterpresentationen av samma studie. Motsvarande data har inte presenterats i artikeln. Depression var en negativ prediktor. Ingen långtidsstudie med citalopram har ännu publicerats.

Fluoxetin

En multicenterstudie från 1993 jämförde fluoxetin i doserna 20, 40 eller 60 mg mot placebo [123]. Tjugo mg fluoxetin var inte effektivare än placebo medan fluoxetin i doserna 40–60 mg dagligen hade en större effekt än placebo (ITT-analys) enligt en global skattningsskala (CGI-improvement-skalan), men inte enligt Y-BOCS-skalan. För de som fullföljde studien var fluoxetin signifikant effektivare än placebo. Att fluoxetinbehandlingen gav så pass tveksam effekt kan bero på en relativt hög placeborespons, vilket innebar att var fjärde patient som behandlades med placebo förbättrades avsevärt. En annan orsak skulle kunna vara att en åtta veckors behandlingsstudie var för kort. Mot detta talar att de patienter som förbättrades under denna åtta veckors studie, fortsatte med behandlingen under ytterligare 16 veckor, under dubbelblinda förhållanden. Fluoxetingruppen förbättrades inte ytterligare, i jämförelse med placebogrupperna.

I en 13 veckors multicenterstudie var fluoxetin i doseringen 20, 40 och 60 mg signifikant effektivare än placebo enligt ITT-analys, men det förelåg ingen statistisk skillnad i effekt mellan de olika doseringarna [168]. Bland de som behandlades med 60 mg per dag var det dock fem gånger vanligare att behandlingen avbröts i förtid, än vid behandling med 20 mg per dag. När ett positivt behandlingssvar bestämdes som minst en 35-procentig minskning på Y-BOCS-skalan, visade en icke signifikant trend att 60 mg var effektivare än 20 mg fluoxetin per dag. Å andra sidan gav 60 mg per dygn en 2,7 gånger större minskning av Y-BOCS-poängen än doseringen 20 mg dagligen [3]. Antalet patienter som förbättrades av placebobehandling var förhållandevis lågt.

I en förlängning av studien erbjöds 274 patienter fluoxetinbehandling under ytterligare sex månader, antingen dubbelblint (n=76) om de svarat på den tidigare behandlingen, eller öppet (n=198) i doser upp till 80 mg dagligen [167]. Av de patienter som behandlades dubbelblint fullföljde 67 procent studien och flertalet bibehöll en god effekt. Endast 6 procent avbröt i förtid pga biverkningar.

En dubbelblind utsättningsstudie har gjorts på 70 patienter som förbättrats av fluoxetinbehandling 20–60 mg/dag under fem månader. Patien-

terna randomiserades till att fortsätta med oförändrad dos fluoxetin eller att behandlas med placebo under ytterligare ett år [145]. De 24 patienter som ursprungligen hade behandlats med 60 mg fluoxetin, men som sedan skiftats till placebobehandling återföll i signifikant större utsträckning än de 27 patienter som fortsatte med oförändrad dosering fluoxetin (38 procent mot 18 procent). Däremot förelåg ingen statistisk skillnad i återfallsfrekvens för de nio patienter som behandlades med 20–40 mg fluoxetin i jämförelse med de tio som skiftades till placebo. Fyndet kan förklaras utifrån ett typ-1 fel, dvs ett för litet antal patienter för att uppnå statistisk signifikans.

Man har inte funnit någon korrelation mellan plasmakoncentration och behandlingseffekt, varför doseringen av fluoxetin bör styras utifrån en klinisk bedömning [92].

Fluvoxamin

I två studier publicerade på 1980-talet hade de deltagande patienterna inte tidigare prövat andra serotoninaktiva läkemedel [51,136]. I senare studier är det vanligt att patienterna har prövat annan behandling tidigare, dock med otillfredsställande effekt. I två senare publicerade studier hade hälften av de inkluderade patienterna redan prövat annan serotoninaktiv behandling och det kan rimligen förklara deras sämre behandlingsresultat [48,86].

Genomsnittsdoserna i studierna varierade mellan 213–274 mg fluvoxamin/dag. Patienterna som behandlades med fluvoxamin blev signifikant förbättrade jämfört med placebogrupperna under fjärde behandlingsveckan i Goodmans multicenterstudie [48] medan effekten kom senare i Jenikes mindre studie [86]. Behandlingsresultatet påverkades inte av om patienterna var nedstämda eller inte [48].

I en annan studie behandlades patienter med fluvoxamin med bibehållen god effekt upp till sex månader [27]. Vid en längre tids behandling kunde en dossänkning av fluvoxamin göras, utan att risken för återfall ökade påtagligt [125].

Lägsta effektiva behandlingsdos är inte känd för fluvoxamin.

Paroxetin

I en multicenterstudie, där ett mycket stort antal centra ingick, jämfördes paroxetin mot klomipramin och placebo [180]. Resultaten presenterades tyvärr på ett bristfälligt sätt vilket medför att det är omöjligt att jämföra den med andra SSRI-studier. Hela 60 procent av patienterna hade tidigare prövat serotoninaktiva läkemedel. Bortfallet i placebogruppen var anmärkningsvärt högt (39 procent). Ursprungsvärdet på Y-BOCS-skalan angavs inte exakt. Inte heller framkom hur stor del av patienterna som blev mycket eller väldigt mycket förbättrade enligt den globala förbättringsskalan (CGI). Tröskeln som ska skilja ut "responders", respektive att man har svarat på behandlingen, var satt mycket lågt. Detta ledde i sin tur till att 55 procent av de läkemedelsbehandlade och 35 procent av placebo-patienterna räknades som responders. Att vara "responder" enligt denna gränsdragning innebär således inte att patienten har fått en kliniskt relevant effekt av behandlingen.

Paroxetin hade en signifikant bättre effekt än placebo redan under andra behandlingsveckan. En förlängning av multicenterstudien med behandling upp till ett år har genomförts, men ännu inte publicerats. Ett centrum redovisade resultaten separat, varvid det framgår att av de 18 patienter som behandlades med paroxetin blev 56 procent förbättrade enligt strikta kriterier, medan endast en patient svarade på placebo (11 procent) [73].

I en ytterligare stor multicenterstudie jämfördes 20, 40 och 60 mg paroxetin med placebo [70]. Även här fann man att den lägsta paroxetindosen inte var effektivare än placebo, medan både 40 och 60 mg hade en signifikant effekt. De som svarat på de första 12 veckornas behandling fortsatte med samma dos i 24 veckor, varefter de randomiserades till att antingen fortsätta med paroxetin eller behandlas med placebo. Andelen som återinsjuknade under denna fas var signifikant lägre i paroxetingruppen (38 procent) än i placebogruppen (59 procent). Av patienter som redan i den första fasen behandlats med paroxetin avbröt cirka 40 procent behandlingen pga biverkningar, främst under den andra behandlingsperioden (vecka 13 till 36).

Av de 52 patienter som randomiserades till placebo avbröt 20 pga biverkningar eller återkomst av tvångssymtom. Många av de angivna biverkningarna är sådana som sannolikt är ett uttryck för en utsättningsreaktion. Hit hör yrsel, sjukdomskänsla, ökad oro, sömnstörning och parestesier.

Sertralin

Sertralin jämfördes med placebo i en åtta veckors multicenterstudie [24]. I sertralingruppen förbättrades 25 procent mycket, eller väldigt mycket enligt en global skattningsskala (CGI-improvement-skalan). Motsvarande andel var 11 procent i placebogruppen. Om man istället antar att en "liten förbättring" enligt CGI mäter ett verkligt behandlingsvar kommer 56 procent av sertralingruppen svara på behandlingen jämfört med 32 procent av placebogruppen. Med denna metod blir placebo-valet mycket högt. Sertralins effekt är dock signifikant skilt från placeboeffekten. Det blygsamma resultatet kan inte förklaras med att studien var för kortvarig, eftersom en annan multicenterstudie med sertralin som pågick under 12 veckor av Greist och medarbetare, gav ett liknande resultat [56]. Kvaliteten i denna senare studie dras tyvärr ned av (1) förhållandevis låg andel tidigare obehandlade patienter (39 procent av patienterna hade tidigare behandlats med serotoninupptagshämmare) vilka således kan utgöras av så kallade "non-responders", (2) hög placebo-respons och (3) kort sjukdomshistoria, vilket väcker frågan om det verkligen är "riktigt sjuka" patienter som deltar. Resultaten från studien visade att både 50 och 200 mg sertralin hade signifikant bättre effekt än placebo, men oväntat nog inte 100 mg, vilket dock kan bero på slumpen. Två publicerade delrapporter ingår i båda dessa multicenterstudier [24,84].

Kronig och medarbetare har presenterat resultat från en studie, som använt sig av DSM-III-R-kriterier [97]. Patienterna hade i genomsnitt en sju-ttonårig sjukdomshistoria. Redan efter tre veckors behandling skilde sig effekten av behandling med sertralin från placebo. Ingen utplaning kunde ses av behandlingseffekten under de totalt tolv veckorna som studien pågick. Studien tillät flexibel dosering efter de första tre veckornas dosering med 50 mg. Den genomsnittliga maximala doseringen uppgick till 165 mg. Cirka 7 procent av dem som behandlades med sertralin och cirka 13 procent av dem som behandlades med placebo försämrades.

I en dubbelblind långtidsuppföljning av patienterna som deltog i Greists multicenterstudie [56] erbjöds 96 patienter som förbättrats under tolvveckorsstudien, att fortsätta behandlingen i ytterligare 40 veckor [57]. Av samtliga randomiserade patienter fortsatte således 30 procent av sertralingruppen och 18 procent av placebogruppen med sertralin under sammanlagt ett år. Ungefär 75 procent av sertralingruppen och 68 procent av placebogruppen slutförde studien och patienterna bibehöll behandlingseffekten. Det fanns inget samband mellan plasmakoncentrationer och behandlingseffekt. En ytterligare förlängning på ett år har publicerats där endast 59 patienter av de ursprungliga 325 patienterna återstod [141].

Ytterligare en stor multicenterstudie har publicerats, denna med primärt syfte att värdera den profylaktiska effekten [93]. Totalt rekryterades 649 patienter i en öppen ettårsstudie med sertralin i dosområdet 50 mg till 200 mg. Av dessa fullföljde 232 patienter och uppfyllde dessutom kriterier för behandlingseffekt både efter 16 och 52 veckor. Sedan randomiserades 109 till fortsatt sertralinbehandling och 114 till placebo under ytterligare 24 veckor, medan nio avböjde fortsatt deltagande. Den sertralinbehandlade gruppen hade signifikant lägre återfallsrisk än placebo gruppens patienter, men inte heller i placebo gruppen återföll mer än en tredjedel. Biverkningar var orsaken till att ungefär 20 procent avbröt sertralinbehandlingen. Efter randomisering var det fler patienter i placebo gruppen som avbröt pga biverkningar, sannolikt ett uttryck för utsättningsproblematik.

Sammanfattningsvis har citalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin och sertralin god effekt på tvångssyndrom i 35–47 procent av fallen. Effekten kvarstår vid fortsatt behandling upp till ett och ett halvt år. Biverkningarna varierar i frekvens och intensitet mellan olika preparat och paroxetin förefaller särskilt förknippat med biverkningar. Högre dosering kan förväntas ha en bättre effekt än en lägre dosering. Det är inte meningsfullt att rutinmässigt undersöka plasmakoncentrationen av läkemedlet, eftersom man ännu inte har funnit något säkert samband mellan läkemedelskoncentrationen i blodet och behandlingseffekt.

Dubbelblinda studier där antidepressiva läkemedel jämförs med varandra

Eftersom effekten av klomipramin vid tvångssyndrom är säkerställd och eftersom klomipramin betraktas som standardbehandling, jämförs ofta övriga selektiva serotoninupptagshämmare med just klomipramin. Flera studier finns publicerade (se Tabell 3a).

Jämförelse mellan fluoxetin och klomipramin

Fluoxetin jämfördes med klomipramin i en överkorsningsstudie där endast 11 patienter deltog [138]. Patienterna behandlades med antingen fluoxetin eller klomipramin under tio veckor, skiftades över till placebo och behandlades därefter med fluoxetin eller klomipramin igen. I studien framkom ingen signifikant effektskillnad mellan preparaten. Fem patienter förbättrades mer av klomipramin medan två svarade bättre på fluoxetin. Båda preparatens effekter skilde sig signifikant mot placebo.

I samma artikel presenteras ytterligare 21 patienter som tidigare har behandlats med klomipramin, men som övergått till fluoxetin i en dubbelblind studiedesign. Tjugo patienter fullföljde studien, varav 17 förbättrades lika mycket av fluoxetin som de tidigare hade förbättrats av klomipramin.

En liten kontrollerad studie jämförde 40 mg fluoxetin med 150 mg klomipramin, men placebo grupp saknades [104]. Klomipramin var signifikant mer effektivt än fluoxetin.

Jämförelse mellan fluvoxamin och klomipramin

I tre multicenterstudier jämfördes fluvoxamin och klomipramin [44, 94, 128]. Placebo grupp saknades. Hälften av patienterna hade redan tidigare provat andra serotoninupptagshämmare i den första studien [44]. Resultaten visade god effekt av båda preparaten utan statistisk skillnad i effekten även om Mundo och medarbetare visar en trend till klomipraminets fördel. Emellertid är bortfallet i klomipramin gruppen avsevärt mycket större än i fluvoxamin gruppen i två av studierna, vilket i sig kan dölja en effektskillnad till klomipraminets fördel. Eftersom resultaten är presenterade som ITT-analys och completeranalys saknas går det inte att avgöra om det finns en skillnad i effekt.

Ytterligare en studie stöder antagandet att fluvoxaminets effekt är jämförbar med klomipraminets, men deltagarantalet i studien var litet, varför studien inte kan tillmätas någon riktig tyngd [120].

Jämförelse mellan paroxetin och klomipramin

I en multicenterstudie som delvis redan har beskrivits, jämfördes paroxetin också mot klomipramin [180]. Studiens resultat har inte presenterats fullständigt. Av de 55 procent läkemedelsbehandlade patienterna erhöll åtminstone 25 procent minskning i Y-BOCS. I studien framkom ingen statistisk skillnad i effekten mellan paroxetin och klomipramin, men bortfallet i klomipramingruppen var något högre än i paroxetingruppen. Antalet som blivit mycket eller väldigt mycket förbättrade enligt CGI-improvement-skalan redovisades inte. Det bör tilläggas att 46 patienter, som ingick i denna multicenterstudie, behandlades i Sverige. Resultaten var i stort sett identiska för klomipramin och paroxetin enligt både ITT-analys och completeranalys för denna lilla patientgrupp [73].

Jämförelse mellan sertralin och klomipramin

I en multicenterstudie jämfördes klomipramin mot sertralin, men placebo-grupp saknades [15]. Andelen patienter som avbröt behandlingen i förtid var 43 procent i klomipramingruppen och angavs framför allt bero på intolerabla biverkningar. Det medförde i sin tur att klomipramin-gruppen behandlades med en kanske alltför låg genomsnittsdos av klomipramin. Eftersom resultatet presenterades som ITT-analys, framstår sertralin som mer effektivt än klomipramin. Det framgår dock i artikeln att det inte förelåg någon statistisk skillnad i behandlingseffekt mellan grupperna, om endast de patienter som genomgått minst fyra veckors behandling med ettdera av preparaten bedömdes (en modifierad completeranalys). Antalet patienter som blivit mycket, eller väldigt mycket förbättrade, enligt CGI-improvement-skalan redovisades inte.

I en liten studie jämfördes klomipramin 150 mg/dag med sertralin 150 mg/dag under åtta veckor. Doserna titrerades upp redan efter en vecka. Behandlingseffekterna var likartade i båda grupperna men klomipramin hade signifikant högre biverkningsfrekvens [8].

Jämförelse mellan sertralin och fluoxetin

Bergeron och medarbetare har publicerat en multicenterstudie där två SSRI jämförs med varandra [14]. Patienterna behandlades med 50 mg sertralin eller 20 mg fluoxetin under fyra veckor. Om patienterna inte förbättrades ökades doseringen till en maximal dos om 200 mg sertralin eller 80 mg fluoxetin i vecka åtta. Genomsnittsdosen var 140 mg för sertralin och 50 mg för fluoxetin och patienterna följdes i 24 veckor. Nitton procent av dem som behandlades med sertralin och 14 procent av dem som behandlades med fluoxetin avbröt pga biverkningar och effektmässigt var de också likvärdiga.

Jämförelse mellan venlafaxin och klomipramin respektive paroxetin (Tabell 3b)

Venlafaxin hämmar liksom klomipramin återupptaget av serotonin och noradrenalin. Av den anledningen skulle man kunna förvänta sig likartad effekt av de båda preparaten. De har dock jämförts i en enda enkelblind studie, dvs förskrivande läkare visste vad han förskrev, utan samtidig jämförelse med placebo [4]. I studien ingick 73 patienter som randomiserades till en 12 veckors behandling med antingen venlafaxin i doserna 225–350 mg eller till klomipramin i doserna 150–225 mg. Skillnaden i effekt, baserat på samtliga randomiserade, var liten. Hälften av dem som fick klomipramin blev mycket förbättrade i jämförelse med 36 procent av dem som behandlades med venlafaxin baserat på dem som fullföljde hela behandlingsperioden. Skillnaden var inte signifikant, möjligen beroende på alltför få deltagare. Biverkningar var mer frekventa och orsakade något större bortfall bland de klomipraminbehandlade.

Venlafaxin har också jämförts med paroxetin i en studie omfattande 150 patienter som randomiserades till antingen 300 mg venlafaxin eller 60 mg paroxetin [33]. Patienterna hade haft tvångssyndrom i genomsnitt 15 år, men nästan hälften hade inte behandlats tidigare. Patienterna behandlades under 12 veckor varvid 68 procent av dem som behandlats med paroxetin och 49 procent av dem som behandlats med venlafaxin förbättrades (ingen signifikant skillnad).

I en fortsättningsstudie randomiserades de som inte haft effekt av paroxetin eller venlafaxin till det andra medlet [34]. Man fann att betydligt

fler svarade på paroxetin än på venlafaxin. De 43 patienter som inte förbättrades bytte till det andra preparatet. Endast 19 procent av dem som då behandlades med venlafaxin förbättrades i jämförelse med 56 procent i paroxetingruppen vilket visar en signifikant effektskillnad till paroxetins fördel. Doseringen av de båda medlen var nära de maximala doser som är godkända. Endast 10 procent av samtliga patienter ansåg att de tillfrisknat helt och hållet, med Y-BOCS-poäng under 8, medan 36 procent fick inget eller litet behandlingssvar. De flesta patienter rapporterade någon biverkning, men endast sex i paroxetingruppen och två i venlafaxingruppen avbröt pga biverkningar.

Jämförelse mellan SSRI och annat antidepressivt läkemedel

I en välgjord studie jämfördes sertralin med det noradrenergt verksamma antidepressiva läkemedlet desipramin bland patienter med såväl tvångssyndrom som egentlig depression [68]. Studien omfattade 166 patienter som behandlades med sertralin i doser upp till 200 mg eller desipramin i doser upp till 300 mg. Man fann att sertralin hade en signifikant större effekt inte bara på tvångssymtomen utan också på depressionen. Dessutom orsakade desipramin mer uttalade biverkningar än sertralin.

Kombinationsbehandling med klomipramin och tricykliska

En studie som endast inkluderande 30 patienter (varav 27 kvinnor), fann att klomipramin 150 mg dagligen i kombination med 50 mg nortriptylin (noradrenalinupptagshämmare) var effektivare än enbart klomipramin efter åtta veckors behandling [129]. Flera öppna kontrollerade studier där klomipramin har kombinerats med olika typer av serotoninupptagshämmare har påvisat effekt, men pga bristande studiedesign kan inga säkra slutsatser dras [133,152,162].

Behandlingsstudier av andra typer av läkemedel

Neuroleptika och bensodiazepiner

Studier av effekten av neuroleptika är sammanställda i Tabell 4. En placebokontrollerad studie undersökte effekten av klorpromazin på tvångstankar och tvångshandlingar, i doser upp till 200 mg dagligen [169]. En viss effekt sågs på aggressiva tvångstankar, medan effekten på tvångshandlingar uteblev.

En liten studie jämförde klomipramin med klomipramin plus diazepam eller klomipramin plus haloperidol [23]. Resultaten var dock så bristfälligt redovisade att några slutsatser om kombinationseffekter inte kunde dras.

I en dubbelblind kontrollerad studie behandlades 34 behandlingsrefraktära patienter med fluvoxamin i hög dos (medeldos 290 mg/dag) med otillräcklig effekt [116]. De randomiserades därefter till tilläggsbehandling av haloperidol (medeldos 6 mg/dag, maximal dos 10 mg/dag) eller placebo. De åtta patienter som hade tics förbättrades avsevärt inom två veckor, medan effekten hos de övriga var tveksam.

I en senare välgjord studie från samma forskargrupp erhöll 33 patienter, som ej hade förbättrats efter åtta veckors behandling med SSRI, antingen placebo eller risperidon (genomsnittsdos 2,2 mg/dag, maximal dos 6 mg/dag) i tillägg under sex veckor [114]. Ingen i placebogruppen förbättrades medan 7 av 14 förbättrades i risperidongruppen, oavsett om tics eller schizotyp personlighetsstörning också förekom.

Tilläggs effekten av risperidon undersöktes i en ytterligare studie [71]. Studien omfattade bara 16 patienter och visade ingen effekt av ett tillägg av 1–3 mg risperidon.

Det atypiska psykosläkemedlet olanzapin har använts i två studier [18,151]. Studierna fann en tendens till större effekt av kombinationsbehandlingen men inte några statistiskt säkra tilläggs effekter.

Det antipsykotiska läkemedlet quetiapin i doserna 50–200 mg/dag har också studerats [9]. Patienterna hade behandlats med klomipramin eller SSRI i 12 veckor utan effekt när de randomiserades till fortsatt behandling med antidepressiv medicin i kombination med antingen quetiapin eller placebo. Efter sex veckor var quetiapintillägget signifikant effektivare, vilket även var fallet när studien avslutades efter åtta veckor. Studien är inte dubbelblind, dvs förskrivande läkare kände till patientens behandling, vilket reducerar studiens tillförlitlighet.

Bensodiazepinet klonazepam var inte bättre än placebo i en dubbelblind överkorsningsstudie på 27 patienter [72]. Klonazepam jämfördes med klonidin (ett blodtryckssänkande läkemedel), klomipramin och hostmedicinen difenhydramin som var tänkt att fungera som placebo i en studie [64]. Klomipramin och klonazepam hade bättre effekt än de andra två läkemedlen men klonazepam gav svåra biverkningar hos många. Studien är av tveksam kvalitet.

Sammanfattningsvis förefaller vissa antipsykotiska läkemedel kunna ge en tilläggs effekt till serotoninupptagshämmande läkemedel i de fall då enbart sådana visats vara otillräckliga. Flera studier har dock inte kunnat påvisa någon effekt och långtidsstudier saknas helt.

Bensodiazepiner har ingen effekt på tvångstankar och tvångshandlingar.

Övriga behandlingar

Litium beskrivs ha effekt på tvångssyndrom i ett par fallbeskrivningar [142,157]. I en illa genomförd, kontrollerad dubbelblind studie fann man dock inte att vare sig litium eller T3 (tyroideahormon) var verk samma [139]. I en välgjord placebokontrollerad studie av 30 patienter som behandlades med fluvoxamin, dock med otillräcklig effekt, hade litiumtillägg effekt i 20 procent av fallen, medan ingen förbättrades av placebo [117].

Det saknas tillräckligt stöd för att hävda att följande behandlingar har bevisad effekt vid tvångssyndrom: fenelzin (en oselektiv monoaminoxidashämmare) [83,170], inositol [47], amfetamin [74], mianserin [79], antiandrogen behandling [22], johannesört [163], elbehandling (ECT) [80,105], psykokirurgisk behandling [81], samt tillägg av pindolol [95,127] eller tryptofan till serotoninupptagshämmande behandling [16]. Däremot kan man med säkerhet säga att buspiron saknar effekt [82,134,54,115].

Tre studier och en Cochraneöversikt av de tre studierna har inte funnit någon effekt av transkraniell magnetstimulering (TMS) [6,55,109,147].

Psykologisk behandling

Flertalet psykoterapeutiska studier för behandling av tvångssyndrom avser beteendeterapi, där exponering och responsprevention utgör grundpelarna i behandlingen. På senare år har kognitiva tekniker utvecklats och dessa kombineras ofta med en ”ren” beteendeterapi. Psykodynamisk terapi eller psykoanalys har aldrig undersökts systematiskt vid tvångssyndrom, men den gängse uppfattningen är att effekten är tveksam [149].

Flertalet psykologiska studier har, som tidigare påpekats, betydande metodologiska brister varför resultaten måste tolkas med ett visst mått av försiktighet. Valet av kontrollbehandling är centralt. Kontrollgruppen bör få en trovärdig, men ospecifik, behandling. En av svagheterna med väntelista, som ofta används, är att patienterna förväntar sig en behandlingseffekt. Patienter med tvångssyndrom påverkas dock inte nämnvärt av själva förhoppningen om behandlingseffekt [98]. Detta överensstämmer med att patienter med tvångssyndrom inte förbättras av placebo-behandling (sockerpiller) i samma utsträckning som patienter med andra ångestsyndrom [111]. I stora multicenterstudier publicerade på senare år har emellertid en växande andel av patienterna förbättrats avsevärt av placebo.

Avslappningsbehandling har i kontrollerade studier visat sig verkningslös vid tvångssyndrom och utgör en någorlunda trovärdig, men sällan använd, kontrollbehandling. I andra studier används antiexponering som kontrollbehandling; dvs patienterna informeras om att de inte ska utsätta sig för det som de fruktar, t ex smuts. Emellertid är antiexponering inte en acceptabel kontrollbehandling, eftersom den lätt genomskådas av patienterna [27]. Flera kontrollerade studier jämför effekten av två likartade terapimetoder utan att använda sig av placebogrupp, vilket inte heller kan anses tillfredsställande.

De inklusionskriterier som har använts i flertalet beteendeterapeutiska studier kräver närvaro av *iakttagbara* tvångshandlingar, medan patienter som enbart lider av tvångstankar eller mentala ritualer vanligen exkluderas. Det medför att de former av tvångssymtom som sannolikt lättast behandlas med beteendeterapi, dvs tvätttvång och kontrolltvång, förekommer oftare bland patienter som deltar i just beteendeterapeutiska

studier. På senare år har emellertid kognitiva tekniker utvecklats, vilka kan vara värdefulla tillskott vid behandling av tvångstankar och dolda mentala ritualer [45].

Beteendeterapi

Beteendeterapi av tvångssyndrom utvecklades under det sena 1960-talet. De beteendeterapeutiska tekniker som används är exponering och responsprevention, samt pedagogisk behandling. Terapeuten går igenom patientens tvångssymtom i detalj, graderar svårigheterna och utarbetar en behandlingsplan (beteendeanalys). Terapisessionerna går i huvudsak ut på att patienten utsätts för det hon fruktar t ex smuts (exponering) och lär sig att avstå från att genast tvätta sig (responsprevention). Enligt denna modell kommer ångesten att successivt minska under exponering, trots att patienten inte utför neutraliserande ritualer (som att tvätta sig). Ofta ingår även kognitiva element i behandlingen, varför beteckningen kognitiv beteendeterapi (KBT) används allt mer. I Sverige används oftast beteckningen KBT synonymt med beteendeterapi.

Ett tjugotal studier av varierande kvalitet visar att i genomsnitt 55 procent av patienterna med iakttagbara tvångshandlingar förbättras avsevärt av beteendeterapi [19,156,171]. Nedan redovisas de studier som ligger till grund för slutsatsen. Om kognitiva tekniker uppenbarligen används i tillägg till beteendeterapin betecknas behandlingen som en kombinationsbehandling (BT + KT). Detta är aktuellt framför allt i studier från senare år.

Beteendeterapi jämförd med placebobehandling eller väntelista

Hittills har endast ett fåtal studier där beteendeterapi jämförs med en placebobehandling publicerats (se Tabell 5). Resultaten har enbart presenterats i form av completeranalys, dvs effektberäkningen baserar sig på de patienter som slutfört studien. Å andra sidan har inga kontrollerade studier som visar att beteendeterapi *saknar* effekt vid tvångssyndrom ännu publicerats. Troligen förekommer en publiceringsbias vilket innebär att studier som visar en effektskillnad mellan två behandlingsmetoder kommer att publiceras med större sannolikhet, än studier som inte kan påvisa någon skillnad. Det är emellertid osannolikt att ett stort antal

beteendeterapeutiska studier har gjorts i det fördolda eftersom antalet behandlingsenheter där denna forskning bedrivs, är begränsade.

Ungefär 75 procent av patienterna som deltagit i de beteendeterapeutiska studierna led av framför allt kontroll- eller tvättvång, vilket innebär att behandlingsresultaten inte utan vidare kan generaliseras till andra typer av tvångssymtom [12].

Röpers studie är visserligen mycket liten, men ändå av acceptabel kvalitet och en oberoende bedömare har använts [146]. De tio patienter som deltog hade svåra tvångssyndrom. Hälften av patienterna erhöll först avslappning under ett par veckor utan lindring. Därefter fick de beteendeterapi med exponering och responsprevention och förbättrades avsevärt. De fem patienterna i kontrollgruppen, fick passivt iaktta terapeuten utföra det som de själva fruktade (t ex smutsa ned sina skor med hundavföring), utan att själva härma beteendet ("passive modeling"). Den passiva behandlingen ledde till viss förbättring. Därefter genomgick även den andra gruppen 15 behandlingssessioner med beteendeterapi. Samtliga tio patienter erhöll således exponeringsbehandling där de själva utsatte sig för det som upplevdes obehagligt. Fem av tio patienter blev mycket förbättrade, tre lite förbättrade och två förblev oförändrade. Vissa patienter behövde ytterligare behandlingssessioner. Vid en uppföljning sex månader senare, kvarstod i stort sett behandlingsresultaten.

I en studie av Marks och medarbetare deltog 20 patienter (varav 17 kvinnor) som led av mycket omfattande tvångshandlingar [106]. De 15 patienterna i kontrollgruppen behandlades först med avslappning, en timme per dag under tre veckor, medan fem patienter fick aktiv behandling med exponering och responsprevention med samma intensitet. Under behandlingen var patienterna inlagda på sjukhus. Ingen förbättrades av avslappning, varför samtliga i kontrollgruppen också genomgick exponeringsbehandling och responsprevention under tre veckor (15 sessioner). Endast tre av patienterna var medicinerade under denna period. Elva patienter behandlades också med i genomsnitt tre beteendeterapisessioner i det egna hemmet under sjukhusvistelsen. Av de 20 patienterna förbättrades 15 av beteendeterapin. En oberoende bedömare skattade patienterna. Vid en uppföljning efter två år ansåg 14 att de var mycket

förbättrade, men ingen oberoende bedömare användes vid detta tillfälle. Flera patienter var deprimerade före eller efter den beteendeterapeutiska behandlingen, vilket föranledde tillägg av antidepressiv läkemedelsbehandling.

Marks och medarbetare använde en likartad behandlingsuppläggning i en kombinerad läkemedel- och beteendeterapeutisk studie där 20 av 40 patienter, med påtagliga tvångshandlingar, behandlades med placebo-tabletter [108]. Studiens läkemedelsjämförelse redovisas i ett senare avsnitt. De placebobehandlade patienterna randomiserades i sin tur till antingen 15 sessioner avslappning eller 15 sessioner beteendeterapi, under tre veckor. Resultatet visade att exponering och responsprevention var överlägset avslappning. Efter utvärderingen fick samtliga patienter ytterligare 15 sessioner beteendeterapi. Hälften av patienterna behandlades således dagligen med exponering och responsprevention under sex veckor, medan den andra hälften genomgick samma behandling under tre veckor.

Under den tvååriga uppföljningsperioden krävdes i genomsnitt ytterligare sju behandlingssessioner med beteendeterapi för hälften av patienterna, och sammanlagt hälften behövde också cirka fem sessioner med familjeinstruktioner eller stödsamtal. Vid uppföljningen framkom att de patienter som genomgått 30 sessioner beteendeterapi förbättrades mer än de som fått 15 sessioner beteendeterapi [113].

Fals-Stewart och medarbetare undersökte skillnaden mellan beteendeterapi i grupp med tio deltagare, individuell beteendeterapi och en kontrollbehandling, som i detta fall utgjordes av progressiv muskelavslappning [40]. Beteendeterapin bestod av exponering, responsprevention och, vid behov, exponering i fantasin. Patienter med schizotyp personlighetsstörning, depression eller enbart tvångstankar exkluderades, eftersom denna typ av patienter inte kan förväntas förbättras såsom övriga patienter och ”därmed drar ned” resultaten. Patienterna randomiserades till en av behandlingsgrupperna och utvärderades vad avser tvångssymtomen med Y-BOCS och vad gäller depressionssymtom och ångest med två självskattningsskalor (BDI och SAS). Patienterna förbättrades drastiskt i alla tre utfallsmåtten efter genomgången beteendeterapi,

oavsett om den skett individuellt 2 x 1 timme i veckan, eller i grupp 2 x 2 timmar i veckan. Kontrollgruppen förbättrades endast vad avsåg ångestsymtomen. All behandling utfördes av socialarbetare med utbildning i beteendeterapi. Vid en uppföljning efter sex månader kvarstod resultaten, men kontrollgruppen följdes inte upp. Samma grupp har också behandlat 60 missbrukare med tvångssyndrom i en öppen kontrollerad studie. Patienter som genomgick beteendeterapi och behandling för missbruk förbättrades i större omfattning och hade mindre risk för återfall än patienter som behandlades enbart för sitt missbruk med eller utan tillägg av muskelavspänning [41].

Lindsay och medarbetare randomiserade patienterna till antingen beteendeterapi med exponering och responsprevention eller till kontrollbehandling där olika ångest reducerande tekniker användes [103]. Patienter med enbart mentala ritualer eller tvångstankar exkluderades. Fem patienter var läkemedelsbehandlade, men hade otillräcklig effekt och inkluderades därför i studien. De patienter som behandlades med beteendeterapi förbättrades avsevärt till skillnad från kontrollgruppen. Uppföljningen gjordes redan efter tre veckor, vilket givetvis är en för kort tid. Studien kan inte betraktas som blind eftersom ingen oberoende bedömning gjordes. Självskattningsskalor (MOCI, Padua) användes vid sidan av klinikerskattning med Y-BOCS-skalan.

En öppen men randomiserad studie av Freeston och medarbetare, använde väntelista som kontrollbehandling, vilket begränsar studiens kvalitet [45]. Studien har ändå ett visst intresse, eftersom den enbart omfattar den grupp av patienter med tvångssyndrom som vanligen brukar exkluderas från beteendeterapeutiska studier, dvs de som saknar påtagliga ritualer. Tjugonio patienter med enbart mentala ritualer eller tvångstankar randomiserades till väntelista eller en beteendeterapi vilket också inkluderade flera kognitiva interventioner. Behandlingstiden var inte förutbestämd, men maximerades till 40 sessioner, som varade mellan en och fem timmar. I genomsnitt erhöll patienterna 26 behandlingssessioner, vilka sammanlagt tog 40 timmar. Behandlingen var manualbunden. Även väntelistgruppen, dvs kontrollgruppen, erbjöds därefter behandling. Majoriteten av patienterna ansåg sig förbättrade (självskattningsskalor användes), men oberoende bedömare saknades.

Resultatet beräknades på samtliga randomiserade och på dem som fullföljde studien (ITT- och completeranalys).

I två rapporter redovisas olika aspekter på en studie om effekten av beteendeterapi, med exponering och responsprevention, kan förbättras genom att patienten behandlas med tillägg av exponering i fantasin [31,77]. Till de två behandlingsalternativen randomiserades 56 patienter och de pågick under sammanlagt nio veckor. Tio patienter avbröt studien i förtid. Resultatet, som baserades på dem som slutförde studien, visade ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna. Den globala skattningen tydde däremot på att exponering i fantasin kunde vara ett värdefullt tillägg. Placebogrupp saknades och utvärdering skedde med hjälp av självskattningsskalor.

I en ytterligare studie jämfördes beteendeterapi respektive kognitiv terapi i grupp med väntelista [118]. Studien är redovisad under avsnittet kognitiva terapier, eftersom en sådan behandlingsgrupp också ingick.

Ett ökat intresse för internet som medel för psykologiska behandlingar har gett avtryck även i behandlingen av tvångssyndrom [60,110]. I studien randomiserades 218 patienter till internetbaserad beteendeterapi, individuell beteendeterapi eller självadministrerad systematisk avslappning som en kontrollbehandling. Patienterna hade haft sina tvångssyndrom i över 20 år och hade symtomnivåer motsvarande de som ses i andra studier av läkemedel och psykoterapier (Y-BOCS cirka 25). Behandlingen pågick i tio veckor och man fann att den datorbaserade behandlingen var signifikant effektivare än avslappning, men den gav inte lika stor symtomminskning som den terapeutledda behandlingen.

Övriga beteendeterapeutiska studier med varierande design

En indisk studie har försökt att utvärdera om resultatet av beteendeterapi kan förbättras genom att en familjemedlem utbildas och fungerar som hjälptераpeut [119]. Trettio patienter med i genomsnitt endast tre års sjukdomshistoria randomiserades till att antingen behandlas med beteendeterapi på sedvanligt sätt, eller behandlas tillsammans med en anhörig. Samtliga erhöll 12 veckors behandling och alla fullföljde studien. Utvärdering skedde med hjälp av självskattningsskalor för tvångssymtom.

Oberoende bedömare saknades. Patienterna som hade en hjälptераpeut förbättrades mer än de övriga. Uppföljningstiden var endast en månad, men skillnaderna mellan grupperna förstärktes ytterligare under denna tid.

I en liten studie av Emmelkamp och medarbetare jämfördes fyra olika former av beteendeterapi; antingen intensiv terapi fyra gånger per vecka eller en glesare terapi två gånger per vecka; antingen en terapeutledd behandling i hemmet, eller att patienten själv utförde exponeringen i hemmet efter instruktioner från terapeuten [36]. Av de 16 patienter som ingick slutförde 14 behandlingen. Samtliga patienter hade påtagliga tvångshandlingar och hade inte tidigare genomgått beteendeterapi. Alla erhöll tio sessioner exponering. Samtliga förbättrades, men ingen statistisk skillnad framkom mellan grupperna. Bedömningen gjordes av en oberoende skattare. Uppföljning efter en månad visade att vissa patienter redan då hade återfallit i tvångshandlingar, varför extra behandlingar erbjöds. När patienterna följdes upp igen, efter ytterligare fem månader, kvarstod förbättringen.

I en metaanalys av olika varianter av exponering och responsprevention, baserades resultaten på 24 tidigare publicerade studier (varav endast ett fåtal var kontrollerade mot annan behandling) [1]. Resultatet tolkades som att terapeutövervakad exponering var effektivare än patientens övningar på egen hand; att förekomst av responsprevention var en viktig faktor för resultatet, samt att tilläggsbehandling i form av exponering för den fruktade händelsen i fantasin, resulterade i ett effektivare behandlingsresultat. Längre behandlingssessioner bedömdes överlag ge bättre effekter än kortare. På grund av de inkluderade studiernas oftast bristfälliga kvalitet är dock slutsatserna preliminära.

Sammanfattningsvis tyder flera studier på att beteendeterapi med exponering och responsprevention är en fungerande behandlingsform vid tvångssyndrom med iakttagbara tvångshandlingar som tvätt- och kontrolltvång. Beteendeterapi i grupp utgör inget undantag. Det är osäkert om anhöriga kan bidra positivt genom att delta i beteendeterapi i hemmet. Avspänningsövningar, progressiv muskelavslappning, andningstekniker och problemlösning (anxiety management) har inte visat

sig ha effekt vid tvångssyndrom. Risk för försämring eller återfall efter avslutad beteendeterapi är vanliga och extra behandlingssessioner krävs i många fall.

Negativa prediktorer för beteendeterapi förefaller vara (1) enbart förekomst av tvångstankar, (2) depression, (3) ”mycket klagomål” initialt, (4) udda personlighetsdrag (t ex schizotypa) och (5) underlåtenhet att utföra hemuppgifter under första veckan av behandlingen. Positiva prediktorer anses vara (1) stark motivation till att behandlas med beteendeterapi, (2) att patienten har en anställning, (3) bor tillsammans med familj och (4) har påvisbara ritualer [17,26,30,32,90].

Kognitiv psykoterapi

I några studier jämförs beteendeterapi (exponering och responsprevention) med kognitiva tekniker eller kognitiv terapi. I andra studier utgör kognitiva tekniker ett tillägg till den beteendeterapeutiska behandlingen. Placebogrupp saknas tyvärr i samtliga dessa studier (se Tabell 6).

Emmelkamp jämförde en form av kognitiv terapi (Rational Emotive Therapy, RET) med exponering enligt beteendeterapeutiska principer [37]. Endast 18 patienter deltog i studien. Resultatet visade ingen skillnad mellan grupperna. Uppföljningen efter sex månader var inte bedömbär eftersom patienterna fått ytterligare behandlingar under mellanperioden.

I en annan studie av samma forskare randomiserades 31 patienter med tvångshandlingar till RET eller exponering under fyra veckor, varefter en utvärdering gjordes [35]. Därefter behandlades patienterna i en andra fas med sex timmars exponering under fyra veckor, med eller utan tillägg av kognitiv terapi. Man såg ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna. Svagheter med studien är att ingen oberoende bedömare användes och att resultatet endast baserades på dem som fullföljde fastän tio patienter avbröt i förtid. Det går därmed inte att dra några slutsatser av studien.

I en liknande studie, där den kognitiva terapin baserades på Beck och Salkovskis modeller, randomiserades patienterna till kognitiv terapi eller

beteendeterapi med exponering och responsprevention under sex veckor [176]. Därefter gjordes en första utvärdering, varvid man såg en trend till den kognitiva terapins fördel. Sedan fick den kognitiva behandlingsgruppen också beteendeterapi, medan den beteendeterapeutiska behandlingsgruppen fortsatte med oförändrad behandling under ytterligare tio veckor. Samma terapeuter bedrev båda formerna av terapi. Resultatet visade att båda behandlingarna var effektiva, men att kognitiv terapi i kombination med beteendeterapeutiska tekniker var effektivare. En oberoende bedömning saknades.

En ny variant av kognitiv behandling för patienter med omfattande tvätttvång har prövats i en kontrollerad studie [87]. Behandlingen går ut på att med olika medel minska patientens orimliga och överdrivna uppfattning av risker för smitta etc som kännetecknar flertalet med tvätttvång. Olika metoder användes, alltifrån korrekt information till mikrobiologiska experiment. De 23 patienterna randomiserades till antingen aktiv behandling eller till väntelista. Den aktiva behandlingen gavs i grupp, under en timmes långa sessioner, sammanlagt åtta timmar. Ingen oberoende bedömare användes. Patienterna, som nästan samtliga var kvinnor, förbättrades signifikant av behandlingen och effekten kvarstod efter tre månader enligt en självskattningsskala.

I en ambitiös studie av Cottraux och medarbetare jämfördes kognitiv terapi, enligt Aaron Becks modell, med intensiv beteendeterapi [28]. Sammanlagt 65 patienter deltog i studien, som pågick vid tre olika centra i Frankrike. Behandling med läkemedel mot tvångssyndrom var inte tillåten. Patienterna randomiserades antingen till 20 sessioner kognitiv terapi, eller till 20 timmar med beteendeterapi uppdelat i en intensiv fas och en uppföljningsfas under tre månader. Vid utvärderingen efter 16 veckor var 50 procent av dem som behandlats med kognitiv terapi, respektive 43 procent av dem som behandlats med beteendeterapi, avsevärt förbättrade enligt mycket strikta kriterier, (50 procent eller större minskning av Y-BOCS). Vid ettårsuppföljningen bedömdes 75 procent av patienterna, varvid 30/48 (47 procent enligt ITT) var betydligt förbättrade. Dock hade flera patienter som genomgått beteendeterapi förbättrats, varför beteendeterapi framstod som något effektivare än kognitiv terapi på sikt (13 blev förbättrade av KT och 17 av BT). Studien saknade tyvärr obero-

ende bedömare, men en självskattningsskala för tvångstankar användes i studien och visade effekt för båda behandlingarna.

I en välgjord, om än komplicerad, studie jämfördes beteendeterapi i grupp av 6–8 patienter ledd av två terapeuter och en motsvarande kognitiv gruppbehandling [118]. Beteendeterapi baserades på en publicerad behandlingsmanual [173] och den kognitiva terapin byggde på Salkovskis [148], Freestons [46] och van Oppens [175] modeller under 12 veckor. Tyvärr betecknas den kognitiva behandlingsmetoden för ”Cognitive behavior therapy” men exponeringsmomenten var helt underordnade och hade inte som avsikt att åstadkomma en habituering, till skillnad från fallet i ”äkta” beteendeterapi. Terapeuterna, som alla var välutbildade, videoinspelades för att säkerställa deras följsamhet till behandlingsmetoden. Efter randomisering av samtliga patienter ställdes hälften på väntelista, men erbjöds behandling i ett senare skede. Väntelista-patienter är således identiska med de patienter som senare erhöll kognitiv terapi och beteendeterapi. Studien bestod följaktligen av fyra olika behandlingsgrupper, som dock kan indelas i två huvudgrupper: kognitiv terapi och beteendeterapi. Närmare hälften av patienterna medicinerade mot sina tvångssyndrom sedan minst tre månader. Tyvärr slumpades nästan dubbelt så många läkemedelsbehandlade patienter till beteendeterapi. Hälften av samtliga patienter hade ytterligare en psykiatrisk diagnos, dock inte psykos.

Sammanlagt 76 patienter deltog i studien varav 63 deltog i minst sju sessioner och bedömdes som ”completers”. Genom att jämföra de patienter som erbjöds kognitiv terapi (n=18) och beteendeterapi (n=16) direkt med väntelistgruppen (n=33) kunde man visa att båda var effektiva i jämförelse med att stå på väntelista. Beteendeterapi var signifikant effektivare än kognitiv terapi direkt efter behandlingen. Strikta kriterier användes för att definiera tillfrisknande: minst 6 poängs minskning i Y-BOCS, samt en slutsumma under 12 poäng. Med den definitionen tillfrisknade 16 procent i gruppen med kognitiv terapi och 38 procent i gruppen med beteendeterapi, av de som slutförde studien. I en ITT-analys sjönk andelen till 8 procent respektive 32 procent. Av de 13 patienter med framför allt tvättvång som behandlades med kognitiv terapi tillfrisknade ingen, medan 20 procent tillfrisknade av beteendeterapi. För kontrol-

leringstvång var behandlingarna marginellt effektivare: 2/7 tillfrisknade av kognitiv terapi och 4/11 av beteendeterapi.

Beteendeterapi gav signifikant bättre resultat än kognitiv terapi även vid en tremånaders uppföljning av 61 patienter. Resultaten måste tolkas med försiktighet eftersom många fler i beteendeterapigruppen stod under samtidig läkemedelsbehandling. Oberoende bedömare saknades, men patienterna skattades både med Y-BOCS-intervju och med självskattningsversionen av Y-BOCS, vilket gav samstämmiga resultat.

Sammantaget finns ett begränsat stöd för antagandet att kognitiv terapi, utan exponering och responsprevention, kan vara effektivt vid behandling av tvångssyndrom. Det är osäkert hur stort värde kognitiv terapi har som tillägg till sedvanlig beteendeterapi.

Kombinationsbehandling med läkemedel och kognitiv beteendeterapi

I behandlingsstudier försöker man vanligen renodla läkemedelsbehandling och psykologisk behandling var för sig. I läkemedelsstudier tillåts inte samtidig behandling med beteendeterapi och omvänt tillåts inga förändringar av en pågående läkemedelsbehandling när patienten inkluderas i en beteendeterapeutisk studie. I klinisk praxis kombineras däremot ofta dessa behandlingar för att förhoppningsvis uppnå maximal behandlingseffekt. I några studier har man undersökt om en kombinationsbehandling är effektivare än var behandling för sig (se Tabell 7).

I en behandlingsstudie av Marks och Stern ingick både läkemedelsbehandling och beteendeterapi [108,160]. Av 119 potentiella patienter inkluderades endast 50. Patienterna randomiserades till placebo eller klomipraminbehandling (genomsnittsdos 183 mg/dag som sänktes till 145 mg/dag efter tio veckor) under sammanlagt nio månader. Totalt avbröt tio behandlingen i förtid, två av dem pga att de förbättrades så pass mycket av klomipramin att beteendeterapi blev överflödigt. Detta tog man inte hänsyn till i effektberäkningen (completeranalys). Efter fyra veckors läkemedelsbehandling fick samtliga patienter tillägg av tre till sex veckors beteendeterapi.

Patienterna som behandlades med klomipramin, med eller utan beteendeterapi, förbättrades signifikant mer än de som behandlades med placebo och beteendeterapi. I en analys i efterhand framkom att skillnaden endast var signifikant för patienter med en samtidig depressionsbild. En oberoende bedömare följde upp patienterna då de var omedicinerade sedan sex månader tillbaka. Det visade sig att de patienter som tillhört klomipramingruppen var mindre undvikande och hade ett mer normalt beteende än placebogrupperna. Flera patienter återföll emellertid i sitt tvångssyndrom efter det att läkemedelsbehandlingen hade upphört men vid återinsättning av klomipramin förbättrades de igen. Vid en öppen uppföljning av samma patientgrupp efter två år, medicinerades 9 av 19 i klomipramingruppen mot 5 av 18 i placebogrupperna [113].

Samma forskare har publicerat en annan kombinerad beteendeterapeutisk- och läkemedelsstudie för patienter med påtagliga tvångshandlingar [107]. Studien, som hade en komplicerad design, omfattade fyra olika grupper med 12 eller 13 patienter i varje grupp. Självskattningsskalor och oberoende bedömare användes. Patienterna randomiserades till följande behandlingsalternativ: (1) 23 veckors behandling med klomipramin och exponering enligt givna instruktioner, (2) 23 veckors klomipraminbehandling varvid patienterna samtidigt erhöll exponering enligt givna instruktioner under åtta veckor. Därefter gavs ytterligare 15 veckors exponeringsbehandling, men med tillägget att en terapeut närvarade under exponeringen, (3) 23 veckors placebobehandling varvid patienterna samtidigt erhöll exponeringsbehandling enligt givna instruktioner under åtta veckor. Därefter gavs ytterligare 15 veckors exponeringsbehandling, men med tillägget av en terapeut närvarade under exponeringen, eller (4) 23 veckors behandling med klomipramin och antiexponering (dvs instruktioner i att undvika det som känns obehagligt) som utgjorde den psykologiska placebobehandlingen. Denna ”placebobehandling” kan inte betraktas som godtagbar, eftersom patienterna förbjöds att utsätta sig för något som de faktiskt upplevde att de borde klara av.

Efter åtta veckors behandling förbättrades de 25 patienterna som behandlades med klomipramin och exponering signifikant mer än de 12 patienterna som behandlades med placebo och exponering. Efter 23 veckor hade antalet patienter som fått antingen klomipramin eller

placebo och genomgått samma typ av exponeringsbehandling krympt till totalt 18 patienter. Vid denna tidpunkt kunde man inte heller finna någon signifikant skillnad i behandlingseffekt mellan dessa två behandlingar [88].

Klomipramin i kombination med exponeringsbehandling var signifikant effektivare än klomipramin och antiexponering. De patienter som i första skedet utsattes för antiexponering och därefter genomgick exponeringsbehandling förbättrades inte alls i samma utsträckning som de som fick exponeringsbehandling från början. Fyndet förklarades med att denna grupp kan ha varit sjukare från början. Av de patienter som behandlats med exponering i någon form, följdes 41 (85 procent) upp fem månader efter studiens slut. Samtliga var då omedicinerade. Hälften bedömdes som mycket förbättrade, kontrollgruppen kunde tyvärr inte utvärderas eftersom samtliga då hade fått exponeringsbehandling.

Behandlingsresultatet tydde vidare på att terapeutstyrd exponeringsbehandling endast var marginellt effektivare än exponering på egen hand. Det kan ha berott på att exponeringen i huvudsak genomfördes på en mottagning istället för i patientens hem där symtomen brukar vara mest framträdande, eller pga ett lågt patientantal i varje behandlingsgrupp. Patienter med måttliga symtom erhöll bäst resultat av den beteendeterapeutiska behandlingen.

I Cottraux och medarbetares studie randomiserades 60 patienter till tre behandlingsgrupper; (1) fluvoxamin och antiexponering, (2) fluvoxamin och exponering eller (3) placebotabletter och exponering [27]. Läkemedelsbehandling med fluvoxamin (i doser upp till 300 mg/dag) pågick under sex månader. Självskattningsskalor användes. Alla behandlingsgrupper förbättrades signifikant, men 16 patienter avbröt i förtid (7 i grupp 1, 4 i grupp 2, och 5 i grupp 3), vilket dock inte togs hänsyn till i slutanalysen. Det framkom inga statistiska skillnader i effekt mellan grupperna, möjligen beroende på att patientantalet i varje behandlingsgrupp var litet. Om istället beräkningen baserades på en sammanslagning av de båda grupperna som hade genomgått farmakologisk behandling förbättrades 62 procent, medan endast 40 procent förbättrades med placebotabletter kombinerat med beteendeterapi. Efter ytterligare sex månader följdes

patienterna upp, men nu var bortfallet hela 38 procent, varför slutsatser om långtidseffekter är osäkra.

En tysk studie vid tre centra inkluderade 60 patienter med svårt tvångssyndrom [69]. Nio patienter befanns vara så kallade "outliers", och exkluderades efter randomiseringen, eftersom grupperna annars inte blev jämförbara. Detta innebar samtidigt att randomiseringsvillkoren kringgicks på ett betänkligt sätt. Två patienter avbröt i förtid pga biverkningar. Av de återstående 49 patienterna hade en tredjedel genomgått beteendeterapi tidigare och hela 41 procent hade vårdats inlaggande på sjukhus pga sitt tvångssyndrom. Hälften av patienterna var arbetsförmögna.

Patienterna behandlades med fluvoxamin (genomsnittsdos 288 mg) eller placebotabletter under nio veckor. Efter tre veckors tablettbehandling behandlades samtliga med kognitiv terapi/beteendeterapi tre gånger per vecka under två veckor följt av egenbehandling med stöd av terapeut i tre veckor. Endast de som slutförde studien analyserades (completers). Sextionio procent förbättrades (med > 35 procent minskning i Y-BOCS) i kognitiv terapi-/beteendeterapi- och placebogruppen, medan 87,5 procent förbättrades i gruppen som behandlades med fluvoxamin och kognitiv terapi/beteendeterapi. Läkemedelsbehandling i kombination med kognitiv terapi/beteendeterapi befanns vara effektivare än placebo i kombination med kognitiv beteendeterapi på tvångstankar, men inte på tvångshandlingar. De patienter som var deprimerade och randomiserades till placebo-medicinering och kognitiv terapi/beteendeterapi hade minst hjälp av behandlingen.

En holländsk studie jämförde kognitiv behandling och beteendeterapeutisk behandling enbart eller i kombination med fluvoxamin på patienter med tydliga tvångshandlingar med eller utan tvångstankar [172]. En del av denna studie har publicerats tidigare [146]. Etthundrafemton patienter inkluderades och randomiserades till fyra olika behandlingsuppläggningar: (1) kognitiv terapi en gång per vecka i 16 veckor, (2) beteendeterapi en gång per vecka i 16 veckor, (3) fluvoxamin i 16 veckor samt tillägg av tio sessioner kognitiv terapi under veckorna 9–16, (4) fluvoxamin i 16 veckor samt tillägg av tio sessioner beteendeterapi från vecka 9–16.

Kontrollgruppen utgjordes av väntelistpatienter som följdes efter åtta veckor. Psykoterapisessionerna varade 45 minuter och återbesöken vid läkemedelsbehandling varade 30 minuter. Patienter med enbart tvångstankar exkluderades. Tio procent av patienterna hade tidigare prövat serotoninupptagshämmare och 17 procent hade tidigare prövat kognitiv beteendeterapi. Av de läkemedelsbehandlade patienterna föll 38 procent bort liksom 19 procent av patienterna i psykoterapi grupperna. Resultatet beräknades både för ITT och för "completers". Resultaten visade ingen skillnad i behandlingseffekt mellan de fyra olika behandlingsgrupperna. Vid bedömning användes emellertid inte en oberoende bedömare.

Eftersom ingen behandlingsgrupp fick enbart läkemedelsbehandling kan inte denna studie svara på frågan, om en kombinerad behandling med läkemedelsbehandling och kognitiv terapi eller beteendeterapi, är effektivare än enbart läkemedelsbehandling. Däremot föreföll inte kombinationsbehandlingen vara mer effektiv än enbart kognitiv terapi eller beteendeterapi. Emellertid fick de läkemedelsbehandlade patienterna endast tio sessioner av kognitiv terapi/beteendeterapi, vilket kan anses vara i underkant och knappast helt jämförbart med de 16 sessioner som gavs till patienterna som enbart behandlades med kognitiv terapi eller beteendeterapi.

I en randomiserad studie som pågått under tio år på tre olika centra i Nordamerika randomiserades 149 patienter med tvångssyndrom utan schizotyp eller borderline personlighetsstörning eller depression, till fyra olika behandlingsarmar [42a]. Ett center var specialiserat på läkemedelsbehandling, ett på beteendeterapi och det tredje, som randomiserade endast ett fåtal, intog en mellanställning. Alla behandlingar gavs vid samtliga centra. Behandlingsarmarna var: (1) beteendeterapi, (2) klomipramin i genomsnitt, 235 mg/dag, (3) kombination av beteendeterapi och klomipramin, i genomsnitt 194 mg/dag och (4) placebo.

Bortfallet var stort och 87 patienter slutförde studien. Resultatet beräknades enbart på dem som fullföljde behandlingen. I grupp 1 var bortfallet 22 procent efter randomiseringen och ytterligare 28 procent under behandlingsfasen, vilket ledde till 21 completers; i grupp 2 var bortfallet 23 procent, respektive 25 procent under behandlingsfasen (27 comple-

ters); i grupp 3 var bortfallet 6 procent efter randomisering respektive 39 procent under behandlingsfasen (19 completers) och i grupp 4 var bortfallet 19 procent efter randomisering respektive 23 procent under behandlingsfasen (20 completers). Behandlingen pågick under 12 veckor. Beteendeterapin gavs cirka två timmar dagligen under tre veckor, därefter gavs två behandlingssessioner i hemmet under vecka 4 och underhållsbehandling 45 minuter per vecka under påföljande 8 veckor. Måldosen för klomipraminbehandlingen var 250 mg/dag, dvs en hög dosering.

Behandlingsgrupperna förbättrades signifikant mer än placebogruppen med ett undantag. Inga skillnader kunde påvisas mellan de enbart klomipraminbehandlade och placebogruppen avseende CGI-improvement och NIMH Global Obsessive-compulsive scale. Detta är inte i linje med tidigare publicerade studier. De som behandlades med beteendeterapi, med eller utan tillägg av klomipramin, förbättrades i högre utsträckning än de som behandlades med enbart klomipramin. Kombinationsbehandlingen hade således inte bättre effekt än enbart beteendeterapi. Detta förklaras av författarna med att den mest intensiva beteendeterapeutiska behandlingen gavs innan klomipramin hade givit full effekt. Å andra sidan avbröt åtta personer som svarat på klomipraminbehandlingen i förtid. Bortfall i beteendeterapiarmen var betydligt större i det center som specialiserade sig på läkemedelsbehandling och en trend till det motsatta fanns vid det center som specialiserat sig på beteendeterapi.

Sammanfattningsvis är en kombinationsbehandling med serotoninupptagshämmande läkemedel och beteendeterapi möjligen effektivare än enbart beteendeterapi, särskilt om tvångstankar dominerar sjukdomsbilden. Däremot är det oklart om behandlingseffekten av läkemedel blir effektivare genom tillägg av psykologisk behandling.

Metaanalyser

I en metaanalys av Cox och medarbetare ingick totalt 25 studier, publicerade mellan 1975 och 1991, som syftade till att mäta behandlingseffekten av klomipramin, fluoxetin och beteendeterapi [29]. Samtliga behandlingar befanns vara effektiva mot ångest och tvångssymtom, medan

läkemedelsbehandling även hade god effekt på depressionssymtom. Analysen är av tveksam kvalitet.

I en metaanalys från 1994 blandades resultatet från okontrollerade fallstudier med dubbelblinda studier [171]. Här inkluderades läkemedelsstudier, kognitiva och beteendeterapeutiska studier, samtliga publicerade mellan 1970–1993. Totalt 111 studier hittades varav 86 inkluderades i metaanalysen. Hela 35 procent av dessa studier saknade kontrollgrupp. Arbetet har kritiserats allvarligt på statistiska grunder i en annan metaanalys [2]. Effektstorleken beräknades utifrån skillnaden före och efter behandling, oavsett om kontrollgrupp hade använts, standarddeviationen blev på så sätt liten och effektstorleken verkar större än vad den egentligen är. Metaanalysen får betraktas som metodologiskt oacceptabel.

I en översiktsartikel från 1995 undersöktes effekten av kognitiva tekniker i behandlingen av tvångssyndrom [78]. Författaren fann sammanlagt 15 studier, varav tio studier saknade kontrollgrupp. I denna genomgång kunde han inte finna att kognitiva tekniker gav någon tilläggs effekt, när den kombinerades med beteendeterapi. Översikten bedöms vara av tveksam kvalitet.

I tre metaanalyser som samtliga publicerades 1995 undersöktes effekten av olika typer av läkemedelsbehandling för tvångssyndrom [58,137,155]. Piccinelli och medarbetares analys inkluderade endast randomiserade dubbelblinda studier som redan var publicerade eller accepterade för publikation 1975–1994 (även behandlingsstudier av barn och ungdomar ingick i denna metaanalys) [137]. Fyrtiosju studier (1 809 patienter) godkändes för inklusion. Piccinelli och medarbetare fann att klomipramin såväl som selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI) var effektivare än placebo vid behandling av tvångssyndrom. Vidare fann han att klomipramin reducerade poängen på Y-BOCS-skalan mer än övriga serotoninupptagshämmare. Emellertid hade denna effektskillnad försvunnit vid direkt jämförelse mellan klomipramin och fluoxetin, eller fluvoxamin.

Flera mindre studier är inkluderade i Piccinelli och medarbetares metaanalys och vissa studier [84,85,112] har inkluderats dubbelt; både som separata studier och i multicenterstudier. I mer än hälften av studierna

(28 studier) presenterades resultaten endast som completeranalyser medan de resterande studierna presenterades som ITT-analyser. Vissa inkluderade studier är av låg kvalitet vilket inte kommenteras av författaren. Denna metaanalys bedöms vara av acceptabel kvalitet.

I Greist och medarbetares mycket välgjorda metaanalys av läkemedelsbehandling vid tvångssyndrom inkluderades endast fyra stora dubbelblinda multicenterstudier, genomförda 1989–1994 [58]. Sammanlagt 1 520 vuxna patienter ingick, varav 520 behandlades med klomipramin, 355 behandlades med fluoxetin, 320 behandlades med fluvoxamin och 325 behandlades med sertralin. Samtliga läkemedel jämfördes med placebo. Tjugotre procent av patienterna som ingick i fluvoxamingruppen hade tidigare behandlats med serotoninupptagshämmare medan 39 procent av patienterna som behandlats med sertralin, hade genomgått behandling med andra serotoninupptagshämmare tidigare. Denna information fanns tyvärr inte tillgänglig för fluoxetingruppen. Patienterna som behandlades med klomipramin hade tidigare inte prövat andra serotoninupptagshämmare. Studierna som ingick i metaanalysen använde identiska utfallsmått (Y-BOCS, CGI-improvement) och effektstorleken beräknades utifrån den mest effektiva dosen av varje läkemedel. En ITT-analys visade att signifikant fler patienter bedömdes bli mycket eller väldigt mycket mer förbättrade av klomipramin än av fluoxetin, fluvoxamin och sertralin. Patienterna som behandlades med klomipramin avbröt inte oftare än de som behandlades med serotoninupptagshämmare.

Stein och medarbetare publicerade också en metaanalys av läkemedelsbehandling, inkluderande både öppna och dubbelblinda studier publicerade efter 1980 [155]. Effektstorleken beräknades med hjälp av variansanalys, en metod som har kritiserats i dessa sammanhang [63]. Denna metaanalys är inte så komplett som den av Greist och medarbetare och tillför således ingen ytterligare information.

En metaanalys av Abramowitz omfattar studier på vuxna med tvångssyndrom, publicerade mellan 1975–1995 [2]. För de inkluderade studierna krävdes att patienterna randomiserades till en aktiv behandling eller kontrollbetingelser och att standardiserade skattningsskalor användes. Patienter som led av en samtidig depression exkluderades. Sammanlagt

54 studier uppfyllde inklusionskriterierna men tjugo av dem exkluderades därefter, eftersom de inte omfattade etablerade behandlingar. I åtta studier undersöktes effekten av kognitiv terapi eller beteendeterapi medan 29 studier undersökte effekten av läkemedelsbehandling. Resultatet visade att beteendeterapi med exponering och responsprevention inte var effektivare än kognitiv terapi, som dock var signifikant effektivare än placebo. Analysen är av acceptabel kvalitet.

En omfattande och intressant metaanalys av Kobak och medarbetare undersökte serotoninupptagshämmare och/eller beteendeterapi med exponering och responsprevention på tvångssyndrom hos vuxna såväl som barn [91]. Fallbeskrivningar och studier som gav otillräcklig information för att beräkna effektstorleken exkluderades. Sjuttiosju studier av skiftande metodologisk kvalitet inkluderades. Studier som inte hade publicerats eller som endast presenterats som posters på kongresser ingick men de kom endast att utgöra 8 procent. Varje studie kodades avseende behandlingstyp, val av serotoninupptagshämmare, behandlingstid, bortfall, typ av utfallsmått och publikationsår.

I metaanalysen beräknades den metodologiska kvaliteten utifrån dess relation till effektstorleken. För att beräkna effektstorleken användes olika statistiska metoder beroende på om kontrollgrupp hade använts (och i så fall hur) eller inte. Resultatet av denna analys visade att effektstorleken blev större (1) för studier utan kontrollgrupp, (2) för icke-randomiserade studier, (3) när självskattningsskalor använts istället för oberoende bedömare och (4) för äldre studier. Vidare skilde sig effektstorleken åt beroende på vilken metod som använts för att mäta just effektstorleken. När dessa faktorer liksom bortfallsfrekvensen och studiens längd beaktades var inte beteendeterapi med exponering och responsprevention signifikant effektivare än behandling med serotoninupptagshämmare (där även klomipramin ingår). Mellan 9 och 13 procent av patienterna avbröt läkemedelsbehandlingen i förtid pga biverkningar, men det förelåg ingen signifikant skillnad mellan klomipramin och selektiva serotoninupptagshämmare som grupp. Effektstorleken för klomipramin var signifikant större än för sertralin och paroxetin, däremot inte signifikant skild från effektstorleken för fluoxetin, fluvoxamin eller

beteendeterapi, enbart eller i kombination med en annan selektiv serotoninupptagshämmare.

I metaanalysen ingick sju studier där klomipraminets effekt jämfördes direkt mot de selektiva serotoninupptagshämmarna. Studierna kombinerades så att fluoxetin, fluvoxamin och sertralin utgjorde en gemensam grupp. Resultatet visade att klomipraminets effektstorlek var större, men inte signifikant skild från selektiva serotoninupptagshämmare som grupp. Denna metaanalys bedöms som mycket välgjord.

En faktor som komplicerar metaanalyserna är klomipraminets påtagliga biverkningar som faktiskt kan avslöja blindningen [20]. Detsamma kan förstås gälla för de selektiva serotoninupptagshämmande läkemedlen, men troligen i något mindre omfattning. Denna iakttagelse ligger i linje med att effektstorleken förefaller bli större ju fler biverkningar ett visst läkemedel ger upphov till [2].

Sammanfattande synpunkter om behandling av tvångssyndrom

Läkemedelsbehandling med klomipramin har visat sig vara effektivt i en dosering av 75 mg–250 mg dagligen för cirka 60 procent av patienterna. Effekten kvarstår så länge som behandlingen pågår, men biverkningar begränsar klomipraminets användbarhet. Selektiva serotoninupptagshämmare som fluvoxamin, paroxetin, citalopram, sertralin och fluoxetin, har god effekt på tvångssyndrom i åtminstone 35–47 procent av fallen. Dessa har färre biverkningar än klomipramin varför de lättare tolereras av patienterna. Effekten kvarstår vid fortsatt långtidsbehandling upp till ett år. Vissa typer av neuroleptika kan användas som tillägg till serotoninupptagshämmare i teraporefraktära fall. Övriga läkemedel saknar bevisad effekt.

De studier som avser att visa effekten av beteendeterapi för behandling av tvångssyndrom är inte helt invändningsfria. Flera studier stöder dock antagandet att beteendeterapi, med exponering och responsprevention, är en fungerande behandlingsform för patienter med iakttagbara tvångshandlingar, medan effekten för dem som i huvudsak lider av tvångs-

tankar är sämre undersökt. En försämring eller återfall efter avslutad beteendeterapi är relativt vanligt förekommande och extra behandlingssessioner krävs i många fall. Kognitiv terapi, utan inslag av exponering och responsprevention kan möjligen vara en värdefull behandling, men om den tillför någon behandlingseffekt utöver den som uppnås av sedvanlig beteendeterapi är inte bevisat. Andra psykologiska behandlingar saknar dokumenterad effekt.

En kombinationsbehandling med ovanstående läkemedel och beteendeterapi har möjligen en bättre effekt än enbart läkemedelsbehandling, med detta är inte bevisat.

Tabell 1 Randomiserade studier där klomipramin jämförts med placebo.

| Författare År, referens Antal behandlings- centra | Antal patienter inkluderade Klomipramin Placebo | Sjukdoms- duration | Behandlingstid Dosering | Bortfall (%) Klomipramin Placebo | Resultat: andel mycket förbättrade av klomipramin och placebo (%) | Y-BOCS: utgångsvärde och absolut minskning för klomipramin respektive placebo | Bevisvärde |
|--|--|-----------------------|---|--|---|---|------------|
| Thorén 1980 [166] (1) | 8 8 | 10,5 år | 5 veckor 150 mg | 0 0 | Klomipramin > placebo | | Medelhögt |
| Montgomery 1990 [124] (1) | 14 – | | 8 veckor 75 mg | | Klomipramin > placebo | | Medelhögt |
| Katz 1990 [89] (12) | 134 129 | 12 år | 10 veckor Flexibel dosering max 300 mg | 10,4 7,6 | Klomipramin > placebo 61% respektive 2,4% | 27,2 respektive 26,2 12,2 respektive 1,7 | Högt |
| | 101 12 | | 52 veckor Fortsättning av ovanstående studie | 72 100 | Klomipramin (71,3%) > placebo (8,3%) | | |
| Clomipramine Collaborative Study Group 1991 [61] (9 resp 11) | 118 120 | 15 år | 10 veckor Flexibel dosering max 300 mg | 7,1 5,4 | Klomipramin (60%) > placebo (9%) | 26,3 respektive 26 10,1 respektive 0,9 | Högt |
| Zohar 1996 [180] (> 50) | 99 99 | 15 år | 12 veckor Flexibel dosering 50–250 mg, medeldos 113 mg | 34 39 | Klomipramin > placebo | Cirka 25 8,0 respektive 5,0 | Medelhögt |

Tabell 2 Randomiserade studier där SSRI jämförts med placebo.

| Författare År, referens Använt läkemedel Antal behandlings- centra | Antal patienter inkluderade SSRI Placebo | Sjukdoms- duration | Behandlingstid Dosering Studiedesign | Bortfall (%) SSRI Placebo | Resultat: andel mycket förbättrade av SSRI respektive placebo (%) Resultatanalys | Y-BOCS: utgångs- värden och absolut minskning för SSRI respektive placebo | Bevisvärde |
|---|---|-----------------------|---|---------------------------------|--|--|------------|
| Montgomery 2001 [122] Citalopram (53) | 300 101 | 16 år | 12 veckor 20, 40, 60 mg Fixerade doser | 15 17 | Citalopram (ca 60%) > placebo (40%) ITT | 25,6 respektive 25,4 8,4–10,4 respektive 5,6 | Högt |
| Montgomery 1993 [123] Fluoxetin (13) | 158 56 | 13 år | 8 veckor 20, 40 eller 60 mg – | 26 25 | Fluoxetin 40–60 mg (47%) > placebo (26%) Completeranalys ITT | 23,3 respektive 23 6,1 respektive 3,7 | Medelhögt |
| Tollefson 1994 [168] Fluoxetin (8) | 266 89 | > 1 år | 13 veckor 20, 40 eller 60 mg – | 19,5 13,6 | Fluoxetin (ca 35%) > placebo (10%) ITT | 23,8 respektive 24,3 5,6 respektive 0,7 | Hög |
| Romano 2001 [145] Fluoxetin (11) | 36 34 | 20 år | 20 + 32 veckor 20–60 mg Utsättningsstudie | 21 32 (återfall) | Fluoxetin ≥ placebo | | Medelhögt |
| Perse 1987 [136] Fluvoxamin (1) | 20 20 totalt 20 | 15 år | 8 veckor – Överkorsnings- studie | 10 30 | Fluvoxamin (56%) > placebo (0%) Completeranalys | | Medelhögt |
| Goodman 1989 [51] Fluvoxamin (1) | 23 23 | 15 år | 6–8 veckor (24/46 fortsatte i 8 veckor) Flexibla doser max 300 mg | 8,7 8,7 | Fluvoxamin (39%) > placebo (0%) Completeranalys | 25 respektive 25,6 5,6 respektive –2,4 | Högt |
| Jenike 1990 [86] Fluvoxamin (1) | 18 20 | 19 år | 10 veckor Flexibla doser 100–300 mg | 10 0 | Fluvoxamin > placebo ? Completeranalys | 22,6 respektive 22,7 3,8 respektive 0,9 | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

| Författare År, referens Använt läkemedel Antal behandlings- centra | Antal patienter inkluderade SSRI Placebo | Sjukdoms- duration | Behandlingstid Dosering Studiedesign | Bortfall (%) SSRI Placebo | Resultat: andel mycket förbättrade av SSRI respektive placebo (%) Resultatanalys | Y-BOCS: utgångs- värden och absolut minskning för SSRI respektive placebo | Bevisvärde |
|---|---|-----------------------|--|---------------------------------|--|--|------------|
| Goodman 1996 [48] Fluvoxamin (4) | 78 78 | 16 år | 10 veckor Flexibla doser 100–300 mg | 29 21 | Fluvoxamin (43,4%) > placebo (8,6%) ITT | 22,7 respektive 24 4 respektive 1,7 | Högt |
| Zohar 1996 [180] Paroxetin (>50) | 201 99 | 15 år | 12 veckor 20–60 mg Flexibla doser, genomsnitt 37,5 mg | 24 39 | Paroxetin > placebo ? ITT | Ca 25 Ca 8 respektive ca 5 | Medelhögt |
| Hollander 2003 [70] Paroxetin (15) | 259 89 | Ca 10 år | 12 veckor 20, 40 eller 60 mg – | 10–20 (dosberoende) 10 | Paroxetin (40–60 mg) > paroxetin 20 mg = placebo | Procentuell minskning placebo 13% 20 mg 15% 40 mg 25% 60 mg 29% | Medelhögt |
| Hollander 2003 [70] Paroxetin (15) | 53 52 | | 24 veckor efter akutfas + 24 veckor öppen fortsätt- ningsbehandling | | Paroxetin reducerar och fördröjer återinsjuknande | | Medelhögt |
| Chouinard 1990 [24] Sertralin (6) | 43 44 | 10 år | 8 veckor 200 mg | 7 16 | Sertralin (25%) > placebo (11%) ITT | 23,4 respektive 22,6 3,8 respektive 1,5 | Medelhögt |
| Greist 1995 [56] Sertralin (11) | 241 84 | 5 år | 12 veckor 50, 100 eller 200 mg – | 27 29 | Sertralin (38,9%) > placebo (30%) ITT | 23,8 respektive 23,4 5,6 respektive 3,4 | Medelhögt |
| Greist 1995 [57] Sertralin | | | 40 veckor – fort- sättning av ovan- stående studie | | Bevarad effekt av sertralin | | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

| Författare År, referens Använt läkemedel Antal behandlings- centra | Antal patienter inkluderade SSRI Placebo | Sjukdoms- duration | Behandlingstid Dosering Studiedesign | Bortfall (%) SSRI Placebo | Resultat: andel mycket förbättrade av SSRI respektive placebo (%) Resultatanalys | Y-BOCS: utgångs- värdet och absolut minskning för SSRI respektive placebo | Bevisvärde |
|---|---|-----------------------|--|---------------------------------|--|--|------------|
| Kronig 1999 [97] Sertralin (10) | 86 81 | 17 år | 12 veckor 50 mg i tre veckor, därefter individuell upptrappning till max 200 mg | 29 31 | Sertralin (41%) > placebo (23%) (ITT) | 25,2 respektive 25,1. Ca 9 respektive ca 4 | Medelhögt |
| Koran 2002 [93] Sertralin (21) | 109 114 | 22 år | 52 veckor öppen studie 50–200 mg, därefter randomi- sering till sertralin eller placebo i 26 veckor | 36 50 | Sertralin > placebo | | Högt |

SSRI = selektiva serotoninupptagshämmare
Y-BOCS = Yale Brown Obsessive Compulsive Scale
ITT = "intention to treat"-analys

Tabell 3a Randomiserade studier där SSRI jämförts inbördes eller med klomipramin.

| Författare År, referens Använt läkemedel Antal behandlings- centra | Antal patienter som inkluderats SSRI Klomipramin | Sjukdoms- duration | Behandlingstid och dosering för SSRI Klomipramin Studiedesign | Bortfall (%) SSRI Klomipramin | Resultat: andel mycket förbättrade av SSRI respektive klomipramin (%) Resultatanalys | Y-BOCS: utgångs- värden och absolut minskning för SSRI och klomipramin | Bevisvärde |
|---|---|-----------------------|---|-------------------------------------|--|---|------------|
| Pigott 1990 [138] Fluoxetin mot klomipramin (1) | 11 – | 21 år | 10 veckor flexibel dosering Genomsnittsdos för fluoxetin 75 mg Klomipramin 209 mg Korsstudie | 0 – | Fluoxetin = klomipramin ? | 22,5 6,8 respektive 9,4 | Medelhögt |
| Lopez-Ibor 1996 [104] Fluoxetin mot klomipramin (5) | 30 25 | ? | 8 veckor Fluoxetin 40 mg Klomipramin 150 mg | 16 16 | Fluoxetin < klomipramin ? | 27,6 respektive 25,6 7,5 respektive 8,9 | Medelhögt |
| Freeman 1994 [44] Fluvoxamin mot klomipramin (9) | 34 32 | 4 år | 10 veckor flexibel dosering Genomsnittsdos för båda 200 mg | 17,6 36,7 | Fluvoxamin (59%) = klomipramin (53%) ITT | 26,2 respektive 25,5 8,6 respektive 7,8 | Medelhögt |
| Koran 1996 [94] Fluvoxamin mot klomipramin (6) | 37 42 | > 1 år | 10 veckor flexibel dosering Medeldos ej angiven | 21,6 35,7 | Fluvoxamin (50%) = klomipramin (48,7%) ITT | 25,5 respektive 24,3 7,7 respektive 7,3 | Medelhögt |
| Milanfranchi 1997 [120] Fluvoxamin respektive klomipramin (1) | 13 13 | Ca 5 år? | 9 veckor flexibel dosering Medeldos ej angiven | 0 7,7 | Fluvoxamin (84%) = klomipramin (83%) | 29,7 respektive 27,5 11,3 respektive 11 | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3a fortsättning

| Författare År, referens Använt läkemedel Antal behandlings- centra | Antal patienter som inkluderats SSRI Klomipramin | Sjukdoms- duration | Behandlingstid och dosering för SSRI Klomipramin Studiedesign | Bortfall (%) SSRI Klomipramin | Resultat: andel mycket förbättrade av SSRI respektive klomipramin (%) Resultatanalys | Y-BOCS: utgångs- värden och absolut minskning för SSRI och klomipramin | Bevisvärde |
|---|---|-----------------------|---|-------------------------------------|--|---|------------|
| Mundo 1997 [126] Fluvoxamin, paroxetin eller citalopram (1) | 10/10/10 | Ca 13 år | 10 veckor | | Inga signifikanta skillnader | | Lågt |
| Mundo 2000 [128] Fluvoxamin mot klomipramin (14) | 68 65 | ? | 10 veckor flexibel dosering Medeldos för fluvoxamin 212 mg Klomipramin 206 mg | 30,9 33,8 | Fluvoxamin (60%) = klomipramin (67%) (ITT) | 26,8 respektive 24,9 13,9 respektive 14,1 | Medelhögt |
| Zohar 1996 [180] Paroxetin mot klomipramin (>50) | 201 99 | 15 år | 12 veckor flexibel dosering Medeldos 37,5 Medeldos 113 mg | 24 34 | Paroxetin = klomipramin ? ITT | Ca 25 respektive ca 26, ca 8 för båda | Medelhögt |
| Bisserbe 1997 [15] Sertralin mot klomipramin (19) | 86 82 | 7 år | 16 veckor flexibel dosering Medeldoser sertralin 129 mg Klomipramin 90 mg | 27 43 | Sertralin = klomipramin ? ITT | 27,9 respektive 27,4 14,3 respektive 11,71 | Medelhögt |
| Askin 1999 [8] Sertralin mot klomipramin | 20 22 | > 1 år | 8 veckor Sertralin 50 mg Klomipramin 150 mg | 10 18 | Sertralin = klomipramin Completeranalys | 25 respektive 23,6 7,6 respektive 7,1 | Medelhögt |
| Bergeron 2002 [14] Sertralin mot fluoxetin (11) | 76 72 | 20 år | 24 veckor flexibla doser Medeldoser 140 mg Fluoxetin 58 mg | 29 30 | Sertralin ≥ fluoxetin ITT | 25,3 respektive 26,1 9,6 respektive 9,7 Större andel starkt för- bättrade på sertralin | Medelhögt |

SSRI = selektiva serotoninupptagshämmare

Tabell 3b Randomiserade studier där venlafaxin jämförts med SSRI eller med klomipramin.

| Författare År, referens Använt läkemedel | Antal patienter inkluderade Venlafaxin Jämförelse- preparat | Sjukdoms- duration | Behandlingstid och dosering Venlafaxin Jämförelsepreparat Studiedesign | Bortfall (%) Venlafaxin Jämförelse- preparat | Resultat: andel mycket förbättrade av venlafaxin och jämförelsepreparat (%) Resultatanalys | Y-BOCS: utgångs- värdet och absolut minskning för venlafaxin och jämförelsepreparat | Bevisvärde |
|---|---|-----------------------|--|---|---|--|------------|
| Albert 2002 [4] Venlafaxin mot klomipramin | 26 43 | 5 år | 12 veckor flexibel dosering, 225–350 mg 150–225 mg Enkelblind | 4 15 | Venlafaxin (34,6%) = klomipramin (42%) ITT | Ca 25 för båda preparaten ? Ca 7 respektive 8 | Lågt |
| Denys 2003 [33] Venlafaxin mot paroxetin | 75 75 | 15 år | 12 veckor 300 mg 60 mg | 11 i båda grupperna | Venlafaxin (49%) = paroxetin (68%) ITT | Ca 27 respektive 25 Ca 7 respektive 8 | Medelhögt |
| Denys 2004 [34] Fortsättning på ovanstående studie | 16 27 | 17 år | 12 veckor Korsstudie av non-responders | | Venlafaxin < paroxetin ITT | Ca 28 respektive 27,5 1,8 respektive 6,5 | Högt |

SSRI = selektiva serotoninupptagshämmare

Tabell 4 Kombinationsbehandling med antidepressiva och antipsykotiska medel vid terapisten tvångssyndrom.

| Författare År, referens | Antal patienter | Sjukdoms- duration | Använda läkemedel och dosering | Behandlingstid | Resultat | Bortfall Biverkningar | Bevisvärde |
|----------------------------|-----------------|-----------------------|--|----------------|--|--------------------------|------------|
| McDougle 1994 [116] | 34 | | Fluvoxamin ca 300 mg + haloperidol (medel- dos 6 mg) eller placebo | 4 veckor | Fluvoxamin + haloperidol > fluvoxamin om samtidiga tics | | Medelhögt |
| McDougle 2000 [114] | 36 | 2–38 år | SSRI + risperidon (medeldos 2 mg) eller placebo | 6 veckor | SSRI + risperidon > SSRI + placebo Ca 50% svarade | 1 0 | Högt |
| Hollander 2003 [71] | 16 | Ca 10 år | SSRI + risperidon (1–3 mg) eller placebo | 8 veckor | Ingen signifikant skillnad, men mycket liten studie | 1 2 | Medelhögt |
| Bystritsky 2004 [18] | 26 | Ej redovisat | SSRI + olanzapin (medeldos 11 mg) eller placebo | 6 veckor | Ingen signifikant skillnad, men mycket liten studie | 2 0 | Medelhögt |
| Shapira 2004 [151] | 44 | Över 1 år | Fluoxetin (ca 40 mg) + olanzapin (medeldos 6 mg) | 6 veckor | Ingen signifikant skillnad | | Medelhögt |
| Atmaca 2002 [9] | 27 | Ej redovisat | SSRI + quetiapin (medeldos ca 90 mg) | 8 veckor | SSRI + quetiapin > SSRI + placebo | Inga | Medelhögt |

SSRI = selektiva serotoninupptagshämmare

Tabell 5 Studier där beteendeterapi jämförts med psykologisk placebobehandling eller väntelista.

| Författare År, referens | Antal patienter Beteendeterapi Kontrollbehandling | Sjukdoms- duration | Behandlingstid: Beteendeterapi Kontrollbehandling | Bortfall, antal patienter: Beteende- terapi Kontroll- behandling | Resultat | Uppföljning | Oberoende bedömare Självskatt- ningsskalor | Bevisvärde |
|----------------------------|---|--|--|--|--|---|---|------------|
| Röper 1975 [146] | 10 5 (10 totalt) | ? | 15 timmar 15 timmar (5 gånger per vecka under 3 veckor) | 0 | Beteendeterapi > modellering > avslappning | 6 månader endast bete- endeterapi- gruppen | Ja Ja | Medelhögt |
| Marks 1975 [106] | 20 15 (20 totalt) | 10 år | 15 timmar 15 timmar (5 gånger per vecka under 3 veckor) | 0 | Beteendeterapi > avslappning | 2 år endast beteende- terapigruppen | Ja Ja | Medelhögt |
| Marks 1980 [108] | 20 10 (20 totalt) | 10 år | 15 timmar 15 timmar (5 gånger per vecka under 3 veckor) | ? | Beteendeterapi > avslappning | 2 år endast beteende- terapigruppen | Ja Ja | Medelhögt |
| Fals-Stewart 1992 [41] | 19 20 (18 totalt) | Ej angivet Samtidigt miss- bruk av alkohol eller droger | Alla i institutionsvård a. Beteendeterapi (18 timmar/6 veckor) samt missbruks- behandling b. Missbruksbehandling c. Missbruksbehandling och avslappning | | a > b = c både avseende OCD och missbruk | 1 år | Ja Ja | Medelhögt |
| Fals-Stewart 1993 [40] | 61 32 (93 totalt) | 13 år | 24 timmar (12 veckor) | 7 0 | Beteendeterapi > avslappning | 6 månader endast bete- endeterapi- gruppen | Nej Ja | Medelhögt |
| Hiss 1994 [65] | 10 10 | 11 år | Alla behandlingar med 3 veckor bete- endeterapi, därefter randomisering till återfallsprevention eller psykologisk placebo | 2 0 | Återfalls- prevention > psykologisk placebo Ej ITT | 6 månader | Ja Ja | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 5 fortsättning

| Författare År, referens | Antal patienter Beteendeterapi Kontrollbehandling | Sjukdoms- duration | Behandlingstid: Beteendeterapi Kontrollbehandling | Bortfall, antal patienter: Beteende- terapi Kontroll- behandling | Resultat | Uppföljning | Oberoende bedömare Självskatt- ningssskalor | Bevisvärde |
|--|---|-----------------------|---|--|--|---|--|------------|
| Freeston 1997 [45] | 29 14 | 9 år | Flexibelt, medeldos 26 sessioner, 40 timmar, max 40 sessioner | 24% totalt | Beteendeterapi + kognitiv terapi > väntelista | 6 månader | Nej Ja | Medelhögt |
| Lindsay 1997 [103] | 9 9 | 11 år | 15 timmar (3 veckor) | 0 0 | Beteendeterapi > ångesthanterings- träning | 3 veckor | Nej Ja | Medelhögt |
| McLean 2001 [118] | 16 33 (del av större studie) | ? | 12 sessioner 150 minuter (12 veckor) | 0 25 | Beteendeterapi i grupp > väntelista | 3 månader endast bete- endeterapi- gruppen | Nej Ja | Lågt |
| Greist 2002 [60] Mataix-Cols 2002 [110] | 74 69 (75 totalt) | 22 år | 10 veckor beteende- terapi (biblioterapi + datorterapi) 10 veckor beteende- terapi 10 veckor avslappning | | Beteendeterapi (terapeutledd) > beteendeterapi (dator) > kontroll (avslappning). Beteendeterapi (terapeutledd) = beteendeterapi (dator) vid samma omfattning av behandlingen | 14 veckor | Ja Ja | Medelhögt |

Tabell 6 Studier där kognitiv terapi jämförts med beteendeterapi eller väntelista.

| Författare År, referens | Behandlings- alternativ | Antal patienter | Sjukdomsduration | Behand- lingstid: Kognitiv terapi Kontroll- behandling | Andel bortfall (%): Kognitiv terapi Kontroll- behandling | Resultat | Uppföljning | Bevisvärde |
|----------------------------|---|-----------------|------------------|---|--|---|-------------|------------|
| Emmelkamp 1988 [37] | Kognitiv terapi | 9 | 6 år | 10 sessioner à 1 timme | 10 – | Kognitiv terapi = beteendeterapi | | Lågt |
| | Beteendeterapi | 9 | | | | | | |
| Emmelkamp 1991 [35] | Kognitiv terapi | 10 | Ca 5 år | 12 sessioner à 1 timme (8 veckor) | 32 – | Kognitiv terapi = beteendeterapi | 6 månader | Lågt |
| | Beteendeterapi | 11 | | | | | | |
| van Oppen 1995 [176] | Kognitiv terapi | 28 | 12 år | 16 sessioner à 45 minuter (16 veckor) | 20 19 | Kognitiv terapi + beteendeterapi > beteendeterapi | | Medelhögt |
| | Beteendeterapi | 29 | | | | | | |
| Jones 1998 [87] | Kognitiv terapi | 21 | ? | 8 sessioner à 1 timme (9 veckor) | 8 9 | Kognitiv terapi > väntelista | | Lågt |
| | Väntelista | 23 | | | | | | |
| Cottraux 2001[28] | Kognitiv terapi | 30 | 13 | 20 sessioner à 60 minuter (16 veckor) | 7 7 | Kognitiv terapi = beteendeterapi | | Medelhögt |
| | Beteendeterapi | 30 | | | | | | |
| McLean 2001 [118] | Kognitiv terapi- grupp | 31 | ? | 12 sessioner 150 minuter (12 veckor) | 9 24 | Kognitiv terapi < beteendeterapi | 3 månader | Högt |
| | Beteende- terapigrupp (fortsättning på föregående studie) | 32 | | | | | | |
| McLean 2001 [118] | Kognitiv terapi- grupp | 18 | ? | 12 sessioner 150 minuter (12 veckor) | 14 25 | Kognitiv terapi > väntelista | | Lågt |
| | Väntelista | 33 | | | | | | |

Tabell 7 Studier av kombination av läkemedelsbehandling och beteendeterapi/kognitiv beteendeterapi.

| Författare År, referens | Antal patienter i varje grupp | Sjukdoms- duration | Behandlingstid Studiedesign | Bortfall (%) | Resultat | Uppföljning | Oberoende bedömare Självskatt- ningsskalor | Bevisvärde |
|--|--|-----------------------|---|---------------------------------------|--|--|---|------------|
| Marks 1980 [108] Stern 1980 [159] Mawson 1982 [113] O'Sullivan 1991 [132] | 10 10 10 10 | 12 år | 7 veckor 4 veckor Läkemedelsbehandling och därefter 3–6 veckor psykologisk behandling 9 månader totalt | 20 | Klomipramin + beteendeterapi > klomipramin + avslappning eller beteendeterapi + placebo > placebo + avslappning | 2 år och 6 år | | Medelhögt |
| Marks 1988 [107] Kasvikis 1988 [88] | 25 läkemedels- behandling + exponering 12 läkemedels- behandling + antiexponering | 12 år | 8 veckor Kombinerad läkemedel och psykologisk behand- ling med fortsättning till 23 veckor | 10 | Klomipramin + beteendeterapi > klomipramin + antiexponering | 2 år | | Lågt |
| Cottraux 1990 [27] Cottraux 1993 [26] | 20 läkemedels- behandling + antiexponering 20 läkemedels- behandling + beteendeterapi 20 placebo + beteendeterapi | 13 år | 6 månader Läkemedelsbehandling och ca 25 sessioner psykologisk behandling | Läkemedel/ beteendeterapi 28/25 | Fluvoxamin ± beteendeterapi > beteendeterapi + placebo | 1 år | | Medelhögt |
| Foa 1992 [43] | 48 38 | 8 år | 6 veckor Imipramin eller placebo + 3 veckor beteende- terapi | 20 | Beteendeterapi + imipramin = beteendeterapi + placebo (obero- ende av eventu- ella depressiva symtom). Ej ITT | 2 år Flertalet bibehållen förbättring | Nej Ja | Lågt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 7 fortsättning

| Författare År, referens | Antal patienter i varje grupp | Sjukdoms- duration | Behandlingstid Studiedesign | Bortfall (%) | Resultat | Uppföljning | Oberoende bedömare Självskatt- ningsskalor | Bevisvärde |
|--|--|-----------------------|--|--|--|---|---|------------|
| O'Connor 1999 [130] | 9 7 7 6 | Ca 15 år | 20 veckor a. beteendeterapi + SSRI b. beteendeterapi c. SSRI d. väntelista | 0–15 | a ≥ b = c > d | Ingen uppfölj- ning | Ja Ja | Lågt |
| Hohagen 1998 [69] | 30 läkemedel + kognitiv terapi + beteendeterapi 30 placebo + beteendeterapi + kognitiv terapi | 12 år | 9 veckor: Läkemedel eller placebo kognitiv terapi + bete- endeterapi: ca 5 veckor | Läkemedel 20 Placebo 17 | Fluvoxamin + kognitiv terapi + beteendeterapi > placebo + kognitiv terapi + beteendeterapi | Ingen uppfölj- ning | | Medelhögt |
| van Balkom 1998 [172] de Haan 1997 [32] | 1. 19 kognitiv terapi 2. 19 beteendeterapi 3. 14 läkemedel + kognitiv terapi 4. 18 läkemedel + beteendeterapi 5. 16 väntelista | Ca 12 år | 1 + 2 16 veckor 3 + 4 läkemedel i 16 veckor samt 10 sessioner kognitiv terapi/ beteendeterapi efter 8 veckor | Läkemedel/ kognitiv terapi och beteende- terapi 38 respektive 19 | Kognitiv terapi = beteendeterapi = läkemedel + kognitiv terapi = läkemedel + beteendeterapi > väntelista | 6 månader Förbättring kvarstår 15 som inte svarat initialt är nu respon- ders | | Medelhögt |
| Foa 2005 [42a] | 29 beteendeterapi 31 klomipramin + beteendeterapi 36 klomipramin 26 placebo | 16 år | 12 veckor | 29 | Beteendeterapi = klomipramin + beteendeterapi > klomipramin > placebo | Nej | Ja | Medelhögt |

Referenser

1. Abramowitz J. Variants of exposure and response prevention in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. *Behavioural Therapy* 1996;27:583-600.
2. Abramowitz JS. Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for obsessive-compulsive disorder: a quantitative review. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:44-52.
3. Ackerman DL, Greenland S, Bystritsky A. Clinical characteristics of response to fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:185-92.
4. Albert U, Aguglia E, Maina G, Bogetto F. Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a preliminary single-blind, 12-week, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1004-9.
5. Allen JJ, Tune GS. The Lynfield Obsessional/Compulsive Questionnaires. *Scott Med J* 1975;20(1 SUPPL):21-4.
6. Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, et al. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1143-5.
7. Ananth J, Pecknold JC, van den Steen N, Engelsmann F. Double-blind comparative study of clomipramine and amitriptyline in obsessive neurosis. *Prog Neuropsychopharmacol* 1981;5:257-62.
8. Askin R, Turan M, Cilli AS, Kaya N. Clomipramine versus sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Bull Clin Psychopharmacol* 1999;9:133-8.
9. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O. Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:115-9.
10. Baer L. Self-rating forms. In: *Getting control. Overcoming your obsessions and compulsions*. Boston: Little, Brown and Company; 1991. p 201-22.
11. Baer L. Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *J Clin Psychiatry* 1994;55 Suppl:18-23.
12. Ball SG, Baer L, Otto MW. Symptom subtypes of obsessive-compulsive disorder in behavioral treatment studies: a quantitative review. *Behav Res Ther* 1996;34:47-51.
13. Bebbington PE. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;35:2-6.
14. Bergeron R, Ravindran AV, Chaput Y, Goldner E, Swinson R, van Ameringen MA, et al. Sertraline and fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder: results of a double-blind, 6-month treatment study. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:148-54.
15. Bisslerbe JC, Lane RM, Flament MF. A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 1997;12:82-93.
16. Blier P, Bergeron R. Sequential administration of augmentation strategies in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: preliminary findings. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:37-44.
17. Buchanan AW, Meng KS, Marks IM. What predicts improvement and compliance during the behavioral treatment of obsessive compulsive disorder? *Anxiety* 1996;2:22-7.
18. Bystritsky A, Ackerman DL, Rosen RM, Vapnik T, et al. Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2004;65:565-8.
19. Bystritsky A, Munford PR, Rosen RM, Martin KM, et al. A preliminary study of partial hospital management of severe obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Serv* 1996;47:170-4.
20. Bystritsky A, Waikar SV. Inert placebo versus active medication. Patient blindness in clinical pharmacological trials. *J Nerv Ment Dis* 1994;182:485-7.
21. Capstick N. Chlorimipramine in obsessional states. (A pilot study). *Psychosomatics* 1971;12:332-5.
22. Casas M, Alvarez E, Duro P, Garcia-Ribera C, et al. Antiandrogenic treatment of obsessive-compulsive neurosis. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73:221-2.
23. Cassano GB, Castrogiovanni P, Mauri M, Rutigliano G, Pirro R, Cerone G, et al. A multicenter controlled trial in phobic-obsessive psychoneurosis. The effect of chlorimipramine and of its combinations with haloperidol and diazepam. *Prog Neuropsychopharmacol* 1981;5:129-38.
24. Chouinard G, Goodman W, Greist J, Jenike M, et al. Results of a double-blind placebo controlled trial of a new serotonin uptake inhibitor, sertraline, in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:279-84.
25. Cooper J. The Leyton obsessional inventory. *Psychol Med* 1970;1:48-64.
26. Cottraux J, Mollard E, Bouvard M, Marks I. Exposure therapy, fluvoxamine, or combination treatment in obsessive-compulsive disorder: one-year followup. *Psychiatry Res* 1993;49:63-75.
27. Cottraux J, Mollard E, Bouvard M, Marks I, et al. A controlled study of fluvoxamine and exposure in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5:17-30.
28. Cottraux J, Note I, Yao SN, Lafont S, et al. A randomized controlled trial of cognitive therapy versus intensive behavior therapy in obsessive compulsive disorder. *Psychother Psychosom* 2001;70:288-97.
29. Cox BJ, Swinson RP, Morrison B, Lee PS. Clomipramine, fluoxetine, and behavior therapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1993;24:149-53.
30. de Araujo LA, Ito LM, Marks IM. Early compliance and other factors predicting outcome of exposure for obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1996;169:747-52.

31. de Araujo LA, Ito LM, Marks IM, Deale A. Does imagined exposure to the consequences of not ritualising enhance live exposure for OCD? A controlled study. I. Main outcome. *Br J Psychiatry* 1995;167:65-70.
32. de Haan E, van Oppen P, van Balkom AJ, Spinhoven P, et al. Prediction of outcome and early vs. late improvement in OCD patients treated with cognitive behaviour therapy and pharmacotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:354-61.
33. Denys D, van der Wee N, van Megen HJ, Westenberg HG. A double blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:568-75.
34. Denys D, van Megen HJ, van der Wee N, Westenberg HG. A double-blind switch study of paroxetine and venlafaxine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:37-43.
35. Emmelkamp PM, Beens H. Cognitive therapy with obsessive-compulsive disorder: a comparative evaluation. *Behav Res Ther* 1991;29:293-300.
36. Emmelkamp PM, van Linden van den Heuvell C, Ruphan M, Sanderman R. Home-based treatment of obsessive-compulsive patients: intersession interval and therapist involvement. *Behav Res Ther* 1989;27:89-93.
37. Emmelkamp PM, Visser S, Hoekstra RJ. Cognitive therapy vs exposure in vivo in the treatment of obsessive-compulsives. *Cognit Ther Res* 1988;12:103-14.
38. Evans DR, Kazarian SS. Development of a reaction inventory to measure obsessive behaviors.: Department of psychology, University of Western Ontario; 1974. Report No: Research Bulletin no. 315.
39. Fallon BA, Liebowitz MR, Campeas R, Schneier FR, et al. Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder refractory to oral clomipramine: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:918-24.
40. Fals-Stewart W, Marks AP, Schafer J. A comparison of behavioral group therapy and individual behavior therapy in treating obsessive-compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:189-93.
41. Fals-Stewart W, Schafer J. The treatment of substance abusers diagnosed with obsessive-compulsive disorder: an outcome study. *J Subst Abuse Treat* 1992;9:365-70.
- 42a. Foa EB, et al. Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:151-61.
- 42b. Foa EB, Kozak MJ, Goodman WK, Hollander E, et al. DSM-IV field trial: obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:90-6.
43. Foa EB, Kozak MJ, Steketee GS, McCarthy PR. Treatment of depressive and obsessive-compulsive symptoms in OCD by imipramine and behaviour therapy. *Br J Clin Psychol* 1992;31(Pt 3):279-92.
44. Freeman CP, Trimble MR, Deakin JF, Stokes TM, Ashford JJ. Fluvoxamine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder: a multi-center, randomized, double-blind, parallel group comparison. *J Clin Psychiatry* 1994;55:301-5.
45. Freeston MH, Ladouceur R, Gagnon F, Thibodeau N, et al. Cognitive-behavioral treatment of obsessive thoughts: a controlled study. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:405-13.
46. Freeston MH, Rheaume J, Ladouceur R. Correcting faulty appraisals of obsessional thoughts. *Behav Res Ther* 1996;34:433-46.
47. Fux M, Levine J, Aviv A, Belmaker RH. Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:1219-21.
48. Goodman WK, Kozak MJ, Liebowitz M, White KL. Treatment of obsessive-compulsive disorder with fluvoxamine: a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:21-9.
49. Goodman WK, Price LH. Rating scales for obsessive-compulsive disorder. In: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, editors. *Obsessive-Compulsive Disorders: Theory and Management*. 2nd ed. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1990. p. 154-66.
50. Goodman WK, Price LH, Delgado PL, Palumbo J, et al. Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Comparison of fluvoxamine and desipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:577-85.
51. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Delgado PL, et al. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. A double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:36-44.
52. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1012-6.
53. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1006-11.
54. Grady TA, Pigott TA, L'Heureux F, Hill JL, et al. Double-blind study of adjunctive buspirone for fluoxetine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:819-21.
55. Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 1997;154:867-9.
56. Greist J, Chouinard G, DuBoff E, Halaris A, et al. Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:289-95.
57. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Chouinard G, et al. A 1 year double-blind placebo-controlled fixed dose study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:57-65.
58. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Serlin RC. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:53-60.
59. Greist JH, Jefferson JW, Rosenfeld R, Gutzmann LD, et al. Clomipramine and

- obsessive compulsive disorder: a placebo-controlled double-blind study of 32 patients. *J Clin Psychiatry* 1990;51:292-7.
60. Greist JH, Marks IM, Baer L, Kobak KA, et al. Behavior therapy for obsessive-compulsive disorder guided by a computer or by a clinician compared with relaxation as a control. *J Clin Psychiatry* 2002;63:138-45.
61. Group TCCS. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:730-8.
62. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Washington D.C.: US Dept of Health, Education, and Welfare; 1976. Report No: Publication 76.
63. Hedges LV, Olkin I. Statistical methods for meta-analysis. Orlando, Florida: Academic Press; 1985.
64. Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS. Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:420-30.
65. Hiss H, Foa EB, Kozak MJ. Relapse prevention program for treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:801-8.
66. Hodgson RJ, Rachman S. Obsessional-compulsive complaints. *Behav Res Ther* 1977;15:389-95.
67. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD, Hipsley PA. Symptoms and physiologic manifestations in obsessive compulsive patients before and after treatment with clomipramine. *J Clin Psychiatry* 1993;54:272-6.
68. Hoehn-Saric R, Ninan P, Black DW, Stahl S, et al. Multicenter double-blind comparison of sertraline and desipramine for concurrent obsessive-compulsive and major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:76-82.
69. Hohagen F, Winkelmann G, Rasche-Ruchle H, Hand I, et al. Combination of behaviour therapy with fluvoxamine in comparison with behaviour therapy and placebo. Results of a multicentre study. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;35:71-8.
70. Hollander E, Allen A, Steiner M, Wheadon DE, et al. Acute and long-term treatment and prevention of relapse of obsessive-compulsive disorder with paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1113-21.
71. Hollander E, Baldini Rossi N, Sood E, Pallanti S. Risperidone augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:397-401.
72. Hollander E, Kaplan A, Stahl SM. A double-blind, placebo-controlled trial of clonazepam in obsessive-compulsive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2003;4:30-4.
73. Humble M, Bejerot S, Bergqvist PB, Bengtsson F. Reactivity of serotonin in whole blood: relationship with drug response in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2001;49:360-8.
74. Insel TR, Hamilton JA, Guttmacher LB, Murphy DL. D-amphetamine in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1983;80:231-5.
75. Insel TR, Mueller EA, Gillin JC, Siever LJ, Murphy DL. Tricyclic response in obsessive compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1985;9:25-31.
76. Insel TR, Murphy DL, Cohen RM, Alterman I, et al. Obsessive-compulsive disorder. A double-blind trial of clomipramine and clogyline. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:605-12.
77. Ito LM, Marks IM, de Araujo LA, Hemsley D. Does imagined exposure to the consequences of not ritualising enhance live exposure for OCD? A controlled study. II. Effect on behavioural v. subjective concordance of improvement. *Br J Psychiatry* 1995;167:71-5.
78. James IA, Blackburn IM. Cognitive therapy with obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1995;166:444-50.
79. Jaskari M. Observations on mianserin in the treatment of obsessive neurosis. *Curr Med Res Opin* 1980;6(Suppl 7):128-31.
80. Jenike M, Rauch S. ECT for OCD, reply. *J Clin Psychiatry* 1995;56:81-2.
81. Jenike MA. Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;35:79-90.
82. Jenike MA, Baer L. An open trial of buspirone in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988;145:1285-6.
83. Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, Rauch SL, Buttolph ML. Placebo-controlled trial of fluoxetine and phenelzine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:1261-4.
84. Jenike MA, Baer L, Summergrad P, Minichiello WE, et al. Sertraline in obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison with placebo. *Am J Psychiatry* 1990;147:923-8.
85. Jenike MA, Baer L, Summergrad P, Weilburg JB, et al. Obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled trial of clomipramine in 27 patients. *Am J Psychiatry* 1989;146:1328-30.
86. Jenike MA, Hyman S, Baer L, Holland A, et al. A controlled trial of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: implications for a serotonergic theory. *Am J Psychiatry* 1990;147:1209-15.
87. Jones MK, Menzies RG. Danger ideation reduction therapy (DIRT) for obsessive-compulsive washers. A controlled trial. *Behav Res Ther* 1998;36:959-70.
88. Kasvikis Y, Marks IM. Clomipramine, self-exposure, and therapist-accompanied exposure in obsessive-compulsive ritualizers: Two-year follow-up. *J Anxiety Disord* 1988;2:291-8.
89. Katz RJ, DeVeugh-Geiss J, Landau P. Clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1990;28:401-14.
90. Keijsers GP, Hoogduin CA, Schaap CP. Predictors of treatment outcome in the behavioural treatment of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1994;165:781-6.
91. Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Katzelnick DJ, Henk HJ. Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;136:205-16.
92. Koran LM, Cain JW, Dominguez RA, Rush AJ, Thiemann S. Are fluoxetine plasma levels related to outcome in obsessive-compulsive disorder? *Am J Psychiatry* 1996;153:1450-4.

93. Koran LM, Hackett E, Rubin A, Wolkow R, et al. Efficacy of sertraline in the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159:88-95.
94. Koran LM, McElroy SL, Davidson JR, Rasmussen SA, et al. Fluvoxamine versus clomipramine for obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:121-9.
95. Koran LM, Mueller K, Maloney A. Will pindolol augment the response to a serotonin reuptake inhibitor in obsessive-compulsive disorder? *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:253-4.
96. Koran LM, Sallee FR, Pallanti S. Rapid benefit of intravenous pulse loading of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:396-401.
97. Kronig MH, Apter J, Asnis G, Bystritsky A, et al. Placebo-controlled, multicenter study of sertraline treatment for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:172-6.
98. Lax T, Basoglu M, Marks IM. Expectancy and compliance as predictors of outcome in obsessive-compulsive disorder. *Behavioural Psychotherapy* 1992;20:257-66.
99. Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, et al. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:911-7.
100. Leonard HL, Swedo SE, Lenane MC, Rettew DC, et al. A double-blind desipramine substitution during long-term clomipramine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48: 922-7.
101. Leonard HL, Swedo SE, Lenane MC, Rettew DC, et al. A 2- to 7-year follow-up study of 54 obsessive-compulsive children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:429-39.
102. Liebowitz MR, Foa EB, Kozak MJ. Interim analysis clarification. *J Clin Psychiatry* 1995;56:435.
103. Lindsay M, Crino R, Andrews G. Controlled trial of exposure and response prevention in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1997;171:135-9.
104. Lopez-Ibor JJ, Jr., Saiz J, Cottraux J, Note I, et al. Double-blind comparison of fluoxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6:111-8.
105. Maletzky B, McFarland B, Burt A. Refractory obsessive compulsive disorder and ECT. *Convuls Ther* 1994;10:34-42.
106. Marks IM, Hodgson R, Rachman S. Treatment of chronic obsessive-compulsive neurosis by in-vivo exposure. A two-year follow-up and issues in treatment. *Br J Psychiatry* 1975;127:349-64.
107. Marks IM, Lelliott P, Basoglu M, Noshirvani H, et al. Clomipramine, self-exposure and therapist-aided exposure for obsessive-compulsive rituals. *Br J Psychiatry* 1988;152:522-34.
108. Marks IM, Stern RS, Mawson D, Cobb J, McDonald R. Clomipramine and exposure for obsessive-compulsive rituals. *Br J Psychiatry* 1980;136:1-25.
109. Martin JL, Barbanj MJ, Perez V, Sacristan M. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003387.
110. Mataix-Cols D, Marks IM, Greist JH, Kobak KA, et al. Obsessive-compulsive symptom dimensions as predictors of compliance with and response to behaviour therapy: results from a controlled trial. *Psychother Psychosom* 2002;71:255-62.
111. Mavissakalian MR, Jones B, Olson S. Absence of placebo response in obsessive-compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:268-70.
112. Mavissakalian MR, Jones B, Olson S, Perel JM. Clomipramine in obsessive-compulsive disorder: clinical response and plasma levels. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:261-8.
113. Mawson D, Marks IM, Ramm L. Clomipramine and exposure for chronic obsessive-compulsive rituals: III. Two year follow-up and further findings. *Br J Psychiatry* 1982;140:11-8.
114. McDougale CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasyluk S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57: 794-801.
115. McDougale CJ, Goodman WK, Leckman JF, Holzer JC, et al. Limited therapeutic effect of addition of buspirone in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150:647-9.
116. McDougale CJ, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, et al. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:302-8.
117. McDougale CJ, Price LH, Goodman WK, Charney DS, Heninger GR. A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11: 175-84.
118. McLean PD, Whittall ML, Thordarson DS, Taylor S, et al. Cognitive versus behavior therapy in the group treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:205-14.
119. Mehta M. A comparative study of family-based and patient-based behavioural management in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1990;157:133-5.
120. Milanfranchi A, Ravagli S, Lensi P, Marazziti D, Cassano GB. A double-blind study of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12: 131-6.
121. Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Rahgozar M, Noorbala AA, et al. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in Iran. *BMC Psychiatry* 2004;4:2.
122. Montgomery SA, Kasper S, Stein DJ, Bang Hedegaard K, Lemming OM. Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:75-86.
123. Montgomery SA, McIntyre A, Osterheider M, Sarteschi P, et al. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive-compulsive disorder. The Lilly

- European OCD Study Group. *Eur Neuro-psychopharmacol* 1993;3:143-52.
124. Montgomery SA, Montgomery DB, Fineberg N. Early response with clomipramine in obsessive compulsive disorder--a placebo controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1990;14:719-27.
125. Mundo E, Bareggi SR, Pirola R, Bellodi L, Smeraldi E. Long-term pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder: a double-blind controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:4-10.
126. Mundo E, Bianchi L, Bellodi L. Efficacy of fluvoxamine, paroxetine, and citalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a single-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:267-71.
127. Mundo E, Guglielmo E, Bellodi L. Effect of adjuvant pindolol on the anti-obsessional response to fluvoxamine: a double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:219-24.
128. Mundo E, Maina G, Uslenghi C. Multicentre, double-blind, comparison of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:69-76.
129. Noorbala AA, Hosseini SH, Mohammadi MR, Akhondzadeh S. Combination of clomipramine and nortriptyline in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 1998;23:155-9.
130. O'Connor K, Todorov C, Robillard S, Borgeat F, Brault M. Cognitive-behaviour therapy and medication in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a controlled study. *Can J Psychiatry* 1999;44:64-71.
131. Orloff LM, Battle MA, Baer L, Ivanjack L, et al. Long-term follow-up of 85 patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1994;151:441-2.
132. O'Sullivan G, Noshirvani H, Marks I, Monteiro W, Lelliott P. Six-year follow-up after exposure and clomipramine therapy for obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1991;52:150-5.
133. Pallanti S, Quercioli L, Paiva RS, Koran LM. Citalopram for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 1999;14:101-6.
134. Pato MT, Pigott TA, Hill JL, Grover GN, et al. Controlled comparison of buspirone and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1991;148:127-9.
135. Pato MT, Zohar-Kadouch R, Zohar J, Murphy DL. Return of symptoms after discontinuation of clomipramine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988;145:1521-5.
136. Perse TL, Greist JH, Jefferson JW, Rosenfeld R, Dar R. Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1987;144:1543-8.
137. Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C, Wilkinson G. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review. *Br J Psychiatry* 1995;166:424-43.
138. Pigott TA, Pato MT, Bernstein SE, Grover GN, et al. Controlled comparisons of clomipramine and fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Behavioral and biological results. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:926-32.
139. Pigott TA, Pato MT, L'Heureux F, Hill JL, et al. A controlled comparison of adjuvant lithium carbonate or thyroid hormone in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:242-8.
140. Rachman S. Obsessions, responsibility and guilt. *Behav Res Ther* 1993;31:149-54.
141. Rasmussen S, Hackett E, DuBoff E, Greist J, et al. A 2-year study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:309-16.
142. Rasmussen SA. Lithium and tryptophan augmentation in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1984;141:1283-5.
143. Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD): long-term trial with clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Psychopharmacol Bull* 1996;32:167-73.
144. Robertson JR, Mulhall DJ. The clinical evaluation of obsessionality: a development of the Leyton Obsessional Inventory. *Psychol Med* 1979;9:147-54.
145. Romano S, Goodman W, Tamura R, Gonzales J. Long-term treatment of obsessive-compulsive disorder after an acute response: a comparison of fluoxetine versus placebo. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:46-52.
146. Röper G, Rachman S, Marks I. Passive and participant modelling in exposure treatment of obsessive-compulsive neurotics. *Behav Res Ther* 1975;13:271-9.
147. Sachdev PS, McBride R, Loo CK, Mitchell PB, Malhi GS, Croker VM. Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a preliminary investigation. *J Clin Psychiatry* 2001;62:981-4.
148. Salkovskis P. Cognitive-behavioral approaches to the understanding of obsessional problems. In: Rapee RM, editor. *Current controversies in anxiety disorders*. New York: Guilford Press; 1996. p 35-50.
149. Salzman L, Thaler FH. Obsessive-compulsive disorders: a review of the literature. *Am J Psychiatry* 1981;138:286-96.
150. Sanavio E. Obsessions and compulsions: the Padua Inventory. *Behav Res Ther* 1988;26:169-77.
151. Shapira NA, Ward HE, Mandoki M, Murphy TK, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of olanzapine addition in fluoxetine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55:553-5.
152. Simeon JG, Thatte S, Wiggins D. Treatment of adolescent obsessive-compulsive disorder with a clomipramine-fluoxetine combination. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:285-90.
153. Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder [see comments]. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:121-7.
154. Snowdon J. A comparison of written and postbox forms of the Leyton Obsessional Inventory. *Psychol Med* 1980;10:165-70.

155. Stein DJ, Spadaccini E, Hollander E. Meta-analysis of pharmacotherapy trials for obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:11-8.
156. Steketee G. Treatment of obsessive compulsive disorder. New York: The Guilford press; 1993.
157. Stern R. Antidepressant drugs in the treatment of obsessive-compulsive disorders. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1983;14:19-23.
158. Stern RS, Cobb JP, Marks IM, Jones RB, Luscombe DK. A preliminary report on clinical response and plasma levels of clomipramine and desmethylclomipramine in obsessive-compulsive neurosis. *Postgrad Med J* 1977;53 Suppl 4:97-103.
159. Stern RS, Marks IM, Mawson D, Luscombe DK. Clomipramine and exposure for compulsive rituals: II. Plasma levels, side effects and outcome. *Br J Psychiatry* 1980;136:161-6.
160. Stern TA, Jenike MA. Treatment of obsessive-compulsive disorder with lithium carbonate. *Psychosomatics* 1983;24:671-3.
161. Sternberger LG, Burns GL. Obsessions and compulsions: psychometric properties of the Padua Inventory with an American college population. *Behav Res Ther* 1990;28:341-5.
162. Szegedi A, Wetzel H, Leal M, Hartter S, Hiemke C. Combination treatment with clomipramine and fluvoxamine: drug monitoring, safety, and tolerability data. *J Clin Psychiatry* 1996;57:257-64.
163. Taylor LH, Kobak KA. An open-label trial of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61:575-8.
164. Thomsen P. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. A 6–22 year follow-up study. Clinical descriptions of the course and continuity of obsessive-compulsive symptomatology. *Eur Child Adolescent Psychiatry* 1994;3: 82-96.
165. Thoren P, Asberg M, Bertilsson L, Mellstrom B, et al. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. II. Biochemical aspects. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:1289-94.
166. Thoren P, Asberg M, Cronholm B, Jornestedt L, et al. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. I. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:1281-5.
167. Tollefson GD, Birkett M, Koran L, Genduso L. Continuation treatment of OCD: double-blind and open-label experience with fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1994;55 Suppl:69-76; discussion 77-8.
168. Tollefson GD, Rampey AH, Jr, Potvin JH, Jenike MA, et al. A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:559-67.
169. Trethowan T, Scott PAL. Chlorpromazine in obsessive-compulsive and allied disorders. *Lancet* 1955;1:781-5.
170. Vallejo J, Olivares J, Marcos T, Bulbena A, Menchon JM. Clomipramine versus phenelzine in obsessive-compulsive disorder. A controlled clinical trial. *Br J Psychiatry* 1992;161:665-70.
171. van Balkom A, van Oppen P, Vermeulen A, Dyck R, et al. A meta-analysis on the treatment of obsessive-compulsive disorder: a comparison of antidepressants, behavior and cognitive therapy. *Clin Psychol Review* 1994;14:359-81.
172. van Balkom AJ, de Haan E, van Oppen P, Spinhoven P, et al. Cognitive and behavioral therapies alone versus in combination with fluvoxamine in the treatment of obsessive compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis* 1998;186:492-9.
173. van Noppen B, Steketee G, Pato MT. Group behavior therapy (GBT) treatment manual for obsessive compulsive disorder (OCD). In; 1994.
174. van Oppen P. Obsessions and compulsions: dimensional structure, reliability, convergent and divergent validity of the Padua Inventory. *Behav Res Ther* 1992;30:631-7.
175. van Oppen P, Arntz A. Cognitive therapy for obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther* 1994;32:79-87.
176. van Oppen P, de Haan E, van Balkom AJ, Spinhoven P, et al. Cognitive therapy and exposure in vivo in the treatment of obsessive compulsive disorder. *Behav Res Ther* 1995; 33:379-90.
177. van Oppen P, Emmelkamp P, Balkom AL, van Dyck R. The sensitivity to change of measures for obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord* 1995;9: 241-8.
178. Van Oppen P, Hoekstra RJ, Emmelkamp PM. The structure of obsessive-compulsive symptoms. *Behav Res Ther* 1995;33:15-23.
179. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, et al. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. The Cross National Collaborative Group. *J Clin Psychiatry* 1994;55 Suppl:5-10.
180. Zohar J, Judge R. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. *Br J Psychiatry* 1996; 169:468-74.

6. Behandling av posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)

Slutsatser

- Det finns starkt stöd för effekt av läkemedel och psykologiska metoder vid posttraumatiskt stressyndrom (Evidensstyrka 1).
- Det finns starkt stöd för effekt av fluoxetin, sertralin och paroxetin (Evidensstyrka 1).
- Det finns starkt stöd för effekt av olika former av exponering för den traumatiska händelsen (Evidensstyrka 1).
- Det finns måttligt stöd för att kognitiv beteendeterapi (KBT) har effekt (Evidensstyrka 2). Det saknas stöd för att kognitiv terapi enbart har tillräcklig effekt. Det saknas stöd för att KBT med exponering har större effekt än exponering enbart.
- EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) 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).
- Det saknas studier där psykoterapeutiska behandlingar jämförs med eller kombineras med antidepressiva läkemedel.
- Studier som belyser långtidseffekten av olika terapier saknas.

Bakgrund

Sjukdomsbegreppet posttraumatiskt stressyndrom (Post-traumatic stress disorder, PTSD) är tillsammans med paniksyndrom två ”nya” psykiatriska diagnoser som vuxit fram till världsvid användning under de senaste 30 åren. Båda diagnoserna är omdispositioner av tidigare väl beskrivna symtom till nya syndrom. En anledning till den snabba acceptansen av ”paniksyndrom” har varit påvisandet av mycket god effekt mot panikattacker för såväl flera slags psykofarmaka som för kognitiv beteendeterapi. Anledningen till dagens breda erkännande av PTSD som psykiatrisk diagnos är mer svårfångad eftersom inga dramatiska terapeutiska genombrott har rapporterats, utan den får mer sökas i politiska och sociala termer.

Att starka psykologiska trauman kan utlösa bestående nervösa reaktioner har varit känt och nedtecknat i flera europeiska och utomeuropeiska kulturer. Nya begreppsbildningar har växt fram efter stora krig [71]. Första världskrigets ”shell shock” och andra världskrigets ”koncentrationslägersyndrom (KZ-syndrom)” är historiska välkända fenomen. Den amerikanska dominansen i formulerandet av PTSD och lanseringen av ett operationellt definierat PTSD-begrepp i DSM-III-manualen (1980) kan tillskrivas Vietnamkriget och dess breda nationella trauma i USA.

Att jämställa erfarenhet av stridsupplevelser med andra civila traumatiska händelser som innebär reell eller upplevd livsfara är en sen utveckling. De amerikanska PTSD-kriterierna har använts för att identifiera verkningar av ”vanlig” misshandel och sexualiserad misshandel (våldtäkt, incest). Denna utveckling har sannolikt förstärkt betydelsen av proportionen mellan kvinnor och män i de olika populationer som studerats. Manlig PTSD har associerats med militära och kriminella ”slagfält”, medan kvinnlig PTSD mer domineras av sviter efter sexualiserat våld och olyckshändelser. Detta kan vara av betydelse för behandlingsresultaten.

PTSD är en vanlig psykiatrisk sjukdom. Helzer och medarbetare rapporterade under tidigt 1980-tal från den amerikanska Epidemiologic Catchment Area-studien med användande av DSM-III kriterier för PTSD att livstidsprevalensen var 0,8 procent för män och 1,2 procent för kvinnor

[63]. Därpå följde National Vietnam Veterans Readjustment Study med uppgift om en livstidsprevalens om 15 procent bland stridande personal [81]. Senare resultat från National Comorbidity Study antyder en livstidsprevalens om 7,8 procent i ett urval av över 5 800 individer i åldrarna 15–54 år [74]. Även om flertalet studier gjorts i USA, finns liknande resultat rapporterade från Australien [33], krigsdrabbade befolkningar i olika delar av tredje världen [43] och bland svenska invandrare som haft kontakt med psykiatri [2].

Några ofta rapporterade riskfaktorer för att utveckla PTSD efter ett trauma är kvinnligt kön, tidigare psykisk sjukdom och personlighetsstörning, samt ärftlighet för psykisk sjukdom [17,18]. Mer detaljerade analyser tyder på att dessa faktorer mer verkar som riskfaktorer för att drabbas av trauma än som oberoende riskfaktorer för PTSD [20]. Många som drabbas av ett trauma utvecklar depression, antingen samtidigt som PTSD eller som en alternativ reaktion [21,92]. Risken för ett sekundärt missbruk av alkohol eller narkotika är betydande [68].

Litteratursökning

Medlinesökningar med sökkriterium ”Post-traumatic stress disorder” eller ”PTSD” i titeln visar en drastisk ökning av antalet vetenskapliga publikationer sedan den första uppsatsen med den nya terminologin trycktes 1980. Det mycket stora flertalet av publikationerna är allmänt hållna översikter, fallbeskrivningar eller enkla okontrollerade pilotstudier.

För denna översikt utfördes systematiska sökningar på PTSD-begreppet och någon form av ”Controlled Study” i Medline, EmBase, PsycLit, The Cochrane Library och Excerpta Medica. Litteratursökningen har gjorts vid upprepade tillfällen, senast i juli 2004. Referenslistor i de identifierade studierna har granskats efter ytterligare relevanta publikationer. Preliminära manuskript från det engelska National Institute of Clinical Excellence (NICE) har också använts [1].

I alla inkluderade studier uppfyller majoriteten av patienterna kriterier enligt DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV eller ICD-10 för det fullstän-

diga PTSD-syndromet. Detta avsnitt omfattar enbart studier av vuxna, medan de av barn och ungdomar redovisas i Kapitel 8.

PTSD har använts som modell för interaktioner mellan yttre miljö ("life events") och inre biologi (stresseffekter – hyper- och hypokortisolism – neuronala hjärnskador) och sålunda fått en ökande uppmärksamhet som ett koncept som överbrygger olika vetenskapliga discipliner. Det finns en betydande neurovetenskaplig litteratur om modellen som har stort grundvetenskapligt intresse och där bl a stressbetingade skador på hippocampusregionen i hjärnan ingår. Detta har inte berörts i denna behandlingsöversikt.

Diagnostik

För att ställa en PTSD-diagnos krävs att det hos patienten finns ett mycket kraftigt trauma mot den egna kroppen eller det egna psyket där personlig överlevnad hotats. PTSD är således en av de mycket få sjukdomsbilder där modern psykiatrisk diagnostik både accepterar och t o m kräver ett formellt kausalförhållande mellan yttre trauma och sjukdomsutveckling.

PTSD-diagnosen kräver ett frekvent *återupplevande* av det utlösande traumat, t ex stridsminnen ("reexperiencing", "flashbacks", "intrusive thoughts"), ett *undvikande* av situationer eller platser som kan erinra om traumat ("avoidance"), samt en ökad neurovegetativ "*arousal*" som liknar det generaliserade ångestsyndromet (GAD) med dess kroniska nervositet. Sömnstörningar med mardrömmar, ångest, ilska, depression och personlig isolering är sekundära symtom som ofta förekommer. Relationsproblem är vanliga.

Utvärderingsinstrument och skalor

Att behandlingsforskning inom PTSD ännu inte mognat till en homogen metodologi, som fallet är med depressionsområdet, belyses av det vidlyftiga antal olika instrument som använts för utvärdering av PTSD-relaterade symtom. Det heterogena urvalet av skalainstrument gör det svårt att på ett stringent sätt jämföra olika studier och exakt vilka som

använts i studierna kommenteras inte i denna redogörelse. Nedan följer en uppräknig av de viktigaste psykologiska instrumenten:

PTSD-specifika skalor

PTSD Symptoms Scale (PSS) [55]
Combat Exposure Scale [85]
Mississippi Scale for Combat-Related PTSD [72]
Davidson Self-Rating Trauma Scale (DTS) [35]
Clinician Administered PTSD Scale (CAPS) [9,10]
Impact of Event Scale (IES) [66]
Structured Interview for PTSD: SIP [72]
Treatment-outcome post-traumatic stress disorder scale: TOP-8 [85]
Crime-related scale for women, från SCL-90-R [110]

Ångest- och rädsloskalor

Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI) [119]
Spielberger State-Trait Anger Scale (STAS) [120]
Modified Fear Survey (MFS-III) [132]
Novaco Anger Scale (NAS) Part A and B [95]
Dissociative Experiences Scale (DES) [7]
Internalized Shame Scale (ISS) [32]

Allmänna skalor

Clinical Global Impressions (CGI) [94b]
Beck Depression Inventory [4,5]
Beck Hopelessness Scale (BHS) [6]
Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R) [44]
Social Adjustment Scale (SAS) [131]
Male Gender Role Stress Scale (MGRS) [50]
General Health Questionnaire [61]

Behandlingsstudier

Behandlingslitteraturen med kontrollerade studier är till stor del av psykologisk art, med en del studier av såväl beteendeterapi och kognitiv beteendeterapi som av EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing). Ett snabbt ökande antal farmakologiska studier har också

publicerats. Tidiga typiska studier var utförda inom den sjukvårdsorganisation som finns för veteraner i USA (Veterans Administration), ofta i sjukhusmiljöer, eller i Israel och utgjordes av okontrollerade studier av psykologiska gruppterapi.

Den psykoterapeutiska litteraturen präglas av de stora svårigheterna att finna en trovärdig jämförelsebehandling. Den amerikanske psykiatrikern Donald Klein har redogjort för problemen med att använda patienter på väntelista som kontrollgrupp, särskilt som de kan ses som ”nocebo” snarare än ”placebo” [75]. En jämförelsegrupp bör erbjudas samma mängd av terapeutisk aktivitet och erbjudande av hopp jämfört med den aktiva behandlingsgruppen. Farmakologisk placebo (”pill placebo”) har inte använts i någon psykoterapeutisk studie av PTSD, och inga jämförelser av psykologiska och farmakologiska behandlingar har ännu publicerats. Det är också svårt att i studierna separera kognitiva från mer beteendeterapeutiska tekniker, varför begreppet ”kognitiv beteendeterapi” (KBT) används i denna text. Renodlad beteendeterapi i form av långvarig exponering för ett traumapåminnande objekt (t ex blodiga krigsbilder) benämns ofta ”flooding” och behandlas separat.

EMDR är en form av terapeutisk exponering (desensitisering) med en stark kognitiv komponent, inkluderande rytmiska ögonrörelser (eller i vissa fall handklappningar och andra stimuli) uppfunnen i slutet av 1980-talet av Shapiro, initialt genom psykologisk introspektion [116]. Ursprungsförfattaren lade 1991 till ordet ”reprocessing” för att betona inslaget av informationsbearbetning och kognitiva förändringar (”shifts”). Metoden har varit och är kontroversiell. Framför allt har flera oberoende forskare visat att ögonrörelserna saknar betydelse för behandlingseffekten, något som även upphovskvinnan till metoden accepterat [41].

Behandling med psykoterapi

Beteendeterapi i olika former är den bäst studerade behandlingsmodellen vid PTSD. Studierna kan delas upp i två stora grupper: (1) de med kognitiva inslag och som därför kan benämnas KBT (ren kognitiv terapi utan beteendainslag har prövats endast i ett fåtal studier), (2) ren beteendeterapi i form av exponering för den traumatiska situationen, antingen i

fantasin eller som mer eller mindre intensiv ”flooding”, men i båda fallen med syftet att uppnå en desensibilisering. Behandlingarna har visats ha kvarstående effekter mellan 3–12 månader efter terapi, främst i form av reducerad överaktivering och ångest.

Enstaka behandlingsstudier där psykodynamisk terapi ingått som ensam behandling eller i integrerad form har publicerats [19,58].

Kognitiv beteendeterapi (KBT) (Tabell 1)

I en studie där 45 kvinnliga våldtäktsoffer med PTSD ingick, jämfördes KBT med counselling (en ostrukturerad rådgivande behandling som användes som psykologisk placebo och som mycket väl kunde uppfattas som effektiv av patienterna) och med exponering samt med patienter på väntelista [56]. Det omedelbara resultatet var att ”stress inoculation training” (en blandning av kognitiv terapi och avslappning) liksom exponering var signifikant mer effektiva än enkel stödjande rådgivning. Såväl fantiserad och äkta exponering som ”stress inoculation” (avslappning, tankestoppstekniker, kognitiv omstrukturering, ”self-dialogue”, modellering av traumasituationer och rollspel utan exponering) var signifikant bättre än hjälp med problemlösning eller att bara stå på väntelista. Vid uppföljning var det enda signifikanta resultatet att förlängd exponering var effektivare än väntelista.

Echeburua och medarbetare har publicerat två studier på samma material, där 20 kvinnliga våldtäktsoffer med PTSD jämnt randomiserade erbjöds antingen kognitiv ”restructuring” med ”coping skills training” eller progressiv muskelavslappning [47,48]. Den förra var effektivare än den senare i de skalor som mäter PTSD-symtom, men ingen skillnad sågs i Becks depressionsskala.

Chemtob och medarbetare behandlade 15 ”extremely angry veterans” randomiserade i två grupper – åtta till KBT och sju till ”routine clinical care”. KBT var signifikant effektivare än rutinvården [29].

I den enda studie som använt kognitiv terapi, jämfördes denna med exponering, en kombination av dessa metoder (KBT) samt med avslappning [88]. Studien omfattade 89 patienter, men med fyra jämförelse-

grupper krävs stora skillnader i effekt för att dessa ska vara signifikanta. Man fann att de tre aktiva behandlingarna var likvärdiga och signifikant mer effektiva än avslappning som betraktades som en psykologisk placebo. Behandlingseffekterna kvarstod vid uppföljning efter sex månader.

En liten studie jämförde behandling av trafikolycksoffer med KBT och med patienter på väntelista [53]. Effekten var signifikant större av den aktiva behandlingen.

En mycket välgjord studie med 96 våldsdrabbade kvinnor jämförde exponering med en kognitiv terapi (KT)-variant ("stressvaccination"), kombinationen av exponering och KT samt med patienter på väntelista [54]. De tre aktiva behandlingarna var samtliga effektivare än ingen behandling, och enbart exponering var effektivast.

I en mindre studie med Vietnamveteraner undersöktes om ett tillägg av familjeterapi förstärkte effekten av exponering [60]. Man fann inga signifikanta tilläggseffekter, men båda behandlingarna gav bättre resultat än att stå på väntelista.

Tarrier och medarbetares studie är något större och mer intressant eftersom man jämförde KBT med exponering i fantasin hos 72 patienter med stabil PTSD som randomiserades till de två grupperna [124]. Patienterna hade följts i en initial symtomuppföljande period om fyra veckor och fortsatt uppfylla PTSD-kriterier. Bägge behandlingarna gav en signifikant symtomreduktion av samma storleksordning. Effekterna kvarstod vid uppföljningar efter 6 och 12 månader, men få patienter blev symtomfria [125].

Gersons och medarbetare utförde en randomiserad studie av "Brief Eclectic Psychotherapy" som kombinerar kognitivt beteendeterapeutiska tekniker med psykodynamiska tekniker på 42 traumatiserade polismän med PTSD, 22 aktivt behandlade och 20 i en väntelistegrupp [58]. Bedömningar gjordes en vecka före behandling, efter session 4, vid avslutande session 16 och vid uppföljning tre månader senare. Signifikant större effekt av den aktiva behandlingen sågs efter avslutad behandling,

och vid uppföljning tre månader senare vad gäller PTSD-symtom och arbetsförmåga.

Patienter med PTSD har inte sällan panikattacker. En liten och dåligt redovisad studie fann att en KBT-variant hade större effekt än vänteliste-kontroll på både PTSD-symtom och panikattacker [52].

En studie med 168 kvinnor som utsatts för våldtäkt och hade framträdande mardrömmar fokuserade på behandling av dessa [77]. Behandlingen omfattade enbart tre sessioner och jämförelsegruppen befann sig på väntelista. Flertalet patienter i båda grupperna behandlades redan för sin PTSD. Man fann signifikanta effekter inte bara på mardrömmar och sömnkvalitet utan också på övriga PTSD-symtom. Effekterna kvarstod efter sex månader.

I den enda svenska studien randomiserades 20 flyktingar med PTSD enligt DSM-IV till antingen KBT eller exponeringsbehandling under 16–20 veckor [98]. Studien är liten, och effekten är beräknad enbart på de 16 patienter som fullföljde behandlingarna. Man använde såväl objektiva som subjektiva bedömningar, men den som värderade effekten visste vilken behandling som getts. Bägge behandlingarna ledde till 48–53 procent reduktion i PTSD-symtom och 54–57 procent reduktion i depressionssymtom.

Barn som utsatts för incest löper stor risk för psykisk ohälsa i vuxenlivet, även i form av PTSD. En studie av 58 kvinnor som varit utsatta för sexuella övergrepp som barn jämförde en sekvensbehandling där patienterna först behandlades med kognitiv terapi och sedan med exponering, med patienter på väntelista [30]. Effekterna av den aktiva behandlingen var signifikanta och kliniskt relevanta. De kvarstod vid uppföljning efter nio månader.

I en välgjord jämförelse mellan en variant av KBT, exponering och väntelista med 171 kvinnliga våldtäktsoffer var de båda aktiva behandlingarna lika effektiva [106]. Effekten kvarstod vid uppföljning efter nio månader, och var lika stor även vid mer komplexa sjukdomsbilder [105].

En betydande minoritet av de som råkat ut för olyckor, även om de inte skadats kroppsligt, riskerar att utveckla PTSD. I en välgjord studie med 98 sådana patienter jämfördes KBT med stödterapi och väntelista [11]. KBT var effektivare än stödsamtal som i sin tur förbättrade patienterna mer än väntelista. Effekterna kvarstod efter ett år, men var svagare vid tvåårsuppföljningen [12].

I en annan studie jämfördes KBT med exponering och väntelista på 58 patienter med olika former av trauman [24]. I denna studie var kombinationen av exponering och kognitiv omstrukturering effektivare än enbart exponering, särskilt vid uppföljning efter sex månader.

I den andra studien som använt kognitiv terapi utan beteendekomponenter, var denna effektivare än biblioterapi som inte var överlägsen effekten på en kontrollgrupp, som enbart genomgick återkommande intervjuer [49]. Efter ett år uppfyllde mycket färre i KT-gruppen diagnoskriterier för PTSD.

I en stor studie (360 patienter) utförd inom den amerikanska veteran-sjukvården jämfördes en traumafokuserad KBT-form med en mer problemlösningsinriktad terapi utan exponering för traumat [115]. Man fann inga signifikanta effektskillnader baserade på samtliga deltagare, men de som fullföljde exponeringsbehandlingen hade större behandlingseffekt. Behandlingseffekterna var relativt begränsade i båda grupperna trots att behandlingen omfattade 35 sessioner, mestadels i grupp. Eftersom det huvudsakligen rörde sig om Vietnamveteraner kan man utgå från att det rörde sig om mycket kroniska tillstånd som varat kring 30 år.

I två likartade, men separata studier från samma forskargrupp, jämfördes en särskilt utvecklad KBT-version med väntelista bland multitraumatiserade kvinnor [79,80]. Behandlingen var påtagligt effektiv så att mellan 80 och 90 procent av deltagarna inte längre uppfyllde PTSD-kriterier efter sex månader.

Desensitisering/exponering (Tabell 2)

Desensitisering eller "flooding" eller "implosive therapy" är en rent beteendeterapeutisk metod som beskrevs tidigt av Stampfl och medarbetare [121] och Lyons och medarbetare [86]. Besläktade begrepp som "Anxiety Management Training" (AMT) har visats ha ångestreduce-rande effekter vid flera olika ångesttillstånd [123] och har använts vid stridsbetingad PTSD [114].

Studier som jämfört exponering med KT/KBT har redovisats i föregående avsnitt.

I en tidig studie behandlades 112 civila PTSD-patienter (mest sorgetrauman) med beteendeterapi ("trauma desensitization"), hypnos eller psykodynamisk terapi, vilka jämfördes med väntelista [19]. Alla behandlingar var signifikant bättre än väntelista, och skilde sig inte åt inbördes.

En studie med 24 veteraner jämförde exponering och väntelista [73]. Efter behandling och vid sex månaders uppföljning var de exponerade signifikant förbättrade jämfört med de på väntelista.

En studie med 38 före detta soldater jämförde exponering i fantasin med strukturerad rådgivning [13]. Exponering var signifikant effektivare, men flertalet hade fortfarande symtom. I en annan studie av samma forskargrupp fick 58 före detta soldater med PTSD-behandling med antingen exponering eller "konventionell individualterapi" [14]. Vid tre månaders uppföljning var exponering effektivare än den konventionella behandlingen. I ytterligare en studie randomiserades 14 patienter med PTSD (kriteriet skärpt till längre än sex månader efter traumat) till två grupper. Man använde en överkorsningsteknik: "imaginal exposure" följt av "live exposure" som var lika terapeutisk som "live exposure" åtföljd av "imaginal exposure" [107].

En studie omfattande 48 kvinnliga våldtäktsoffer jämförde ångesthanteringsterapi ("Anxiety Management Therapy") med patienter på väntelista och fann signifikanta effekter [134].

En överkorsningsstudie omfattade endast sex före detta soldater med PTSD [97]. "Anxiety management training" och systematisk desensitiserings ("imaging" med muskelavslappning) var lika effektiva metoder som exponering ("implosive therapy"). Tre studier har jämfört exponering med EMDR och redovisas under det avsnittet [67,101,126].

Metaanalyser

I en metaanalys av Sherman av flera olika psykologiska terapier vid PTSD uppfattas dessa metoder som lovande i framtida PTSD-behandling [117]. En viktig slutsats för psykoterapier vid PTSD är att beteendeterapi och kognitiv beteendeterapi är värdefulla och effektiva behandlingar. KBT förefaller vara mest verksam vid behandling av kvinnliga PTSD-patienter.

EMDR

Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) är en speciell metodik som förenar en hypnosliknande situation med beteendeterapeutiska instruktioner. Trots att EMDR studerats i nästan 20 år är dess verkningsmekanismer inte helt klarlagda, antalet nödvändiga behandlingar osäkert och välgjorda jämförelser med bättre dokumenterade psykologiska metoder motstridiga.

Endast ett fåtal av studierna håller måttlig eller god metodologisk standard och redovisas här nedan, se Tabell 3 [28,101,111,126].

En studie med 35 krigsveteraner jämförde EMDR med avslappning och patienter på väntelista [28]. EMDR var påtagligt effektivare än avslappning som inte skilde sig klart från väntelistepatienterna.

I en studie med 85 traumatiserade kvinnor i åldern 16–25 år (77 procent med PTSD-diagnos) jämfördes EMDR med aktivt lyssnande (active listening) under två veckor [111]. Aktivt lyssnande kunde mycket väl uppfattas som en aktiv behandling av patienterna. EMDR var signifikant effektivare än den psykologiska placebobehandlingen, även vid uppföljning efter tre månader.

I en omsorgsfullt gjord primärvårdsstudie från Skottland ingick 102 patienter som randomiserades till behandling med EMDR, exponering plus kognitiv omstrukturering eller till väntelista [101]. De aktiva grupperna erhöll maximalt tio behandlingssessioner över en tioveckorsperiod. Alla patienter bedömdes av blinda skattare innan randomiseringen och efter tio veckor. Patienter under aktiv behandling bedömdes dessutom av sina terapeuter efter fem veckors behandling och vid 15 månaders uppföljning. Båda de aktiva behandlingarna var signifikant effektivare i reduktion av PTSD-symtom jämfört med väntelistekontrollerna. EMDR gav en signifikant större reduktion i självrapporterade depressionssymtom och en bättre social funktionsförmåga jämfört med exponering/kognitiv omstrukturering. Efter 15 månader var behandlingsframstegen bibehållna. Den enda skillnaden var att EMDR-gruppen bibehöll depressionsfrihet signifikant bättre än gruppen som fick exponering/kognitiv omstrukturering vid den objektiva bedömningen. Om däremot de patienter som under uppföljningsperioden hade erhållit någon slags fortsatt behandling exkluderades, så minskade skillnaden mellan behandlingarna. Författarna drog slutsatsen att båda behandlingarna är effektiva mot PTSD med en endast liten fördel för EMDR.

I ytterligare en välgjord studie av kvinnor med sexuella och andra trauman ingick 60 patienter som randomiserades till EMDR, exponering eller till avslappning [126]. Behandlingen med exponering var signifikant effektivare än med EMDR som inte skilde sig från avslappning.

I en kritisk översiktsartikel av Lohr och medarbetare framhålls att de icke-specifika effekterna dominerar och EMDR uppfattas som en KBT- och "guided imagery"-teknik med tillägg av finger- och ögonrörelser som ger metoden dess särdrag [83]. Uppfattningen att EMDR inte innehåller några specifika terapeutiska element delas av Cahill och medarbetare i en omfattande kritisk översikt [27]. En tredje grupp uppfattar också att mycket i EMDR kan "skalas av" ("be dismantled") och att den effektiva basen i EMDR utgörs av Imaginal Exposure [34].

Metaanalyser av delvis överlappande urval av studier visar på en likvärdig effekt med exponering [41] och att hög studiekvalitet samt fler behandlingar med välutbildade terapeuter ger bättre resultat [109].

Behandling med psykofarmaka

Studierna är sammanfattade i Tabell 4.

MAO-hämmare

Eftersom en klassisk indikation för icke-reversibla MAO-hämmare har varit atypiska depressiva syndrom är det naturligt att de prövades på PTSD. Den äldsta kontrollerade studien av fenelzin är från 1988 och är en placebokontrollerad överkorsningsstudie med tio civila PTSD-patienter [118]. Ingen skillnad mellan behandlingarna kunde påvisas. Samma år publicerades en studie med 60 veteraner som randomiserats till fenelzin, imipramin eller placebo [57]. Den har i en mer fullständig version åter publicerats [76]. Fenelzin var signifikant effektivare än imipramin som i sin tur var effektivare än placebo. Såväl fenelzin som imipramin hade effekt på snabba återupplevanden av traumat (intrusioner), men endast fenelzin hade effekt på undvikande beteende. Detta resultat är förenligt med fenelzins gynnsamma effekter mot fobiska tillstånd.

Tricykliska antidepressiva läkemedel

I en studie gavs desipramin eller placebo till 18 veteraner i en överkorsningsdesign i fyra plus fyra veckor men använde inga observationsskalor [103]. Ingen effektskillnad kunde påvisas.

En metodologiskt bättre åttaveckorsstudie av amitriptylin kontra placebo på veteraner har redovisats i två delvis överlappande publikationer [36, 38]. Amitriptylin var signifikant bättre än placebo efter åtta veckor vad gäller reduktion av depressiva symtom, men ingen skillnad förelåg i PTSD-symtom. Av de 40 randomiserade patienterna fullföljde 33.

SSRI-preparat

Fluoxetin

I den första publicerade studien med ett SSRI-preparat behandlades 47 civila PTSD-patienter med antingen fluoxetin eller placebo i fem veckor [129]. Bara två centra ingick och man fann att fluoxetin var signifikant effektivare än placebo, även på rena PTSD-symtom.

En senare studie med 54 patienter som randomiserades till fluoxetin mot placebo fann också att den aktiva behandlingen var effektivare vad gäller

PTSD-syndromets allvarlighetsgrad, funktionsnedsättning och en ökad motståndskraft mot stress [31].

En större multinationell studie jämförde fluoxetin med placebo vid PTSD hos krigsskadade individer (226 fick fluoxetin, 75 placebo) [91]. Efter vecka sex sågs en signifikant större effekt av fluoxetin än av placebo och skillnaden ökade med tiden. Fluoxetin förbättrade symtomen "arousal" och "intrusion" samtidigt som totalpoängen på PTSD-skalan CAPS sjönk. Effekt sågs även på den allmänna skattningsskalan CGI och på depressionsmått.

Sertralin

Brady publicerade en 12 veckors, dubbelblind, placebokontrollerad studie på öppenvårdspatienter. Efter två veckors enkelblind placebobehandling randomiserades 94 individer till sertralin och 93 till placebo [15]. Sertralin gav signifikant bättre effekt än placebo på undvikande och arousal men inte på återupplevande.

En övertygande serie studier av sertralin på samma patientkohort har publicerats av Davidson och medarbetare [37], Lønborg och medarbetare [84] och Davidson och medarbetare [39]. I den första delstudien, en 12 veckors dubbelblind studie, randomiserades 100 individer till sertralin och 108 till placebo [37]. En ITT-analys visade att 60 procent av sertralingruppen och 38 procent av placebogrupperna svarade på behandlingen. Signifikanta behandlingseffekter uppmättes både i PTSD-specifika och allmänna skalor. I nästa studie erbjöds patienterna en 24 veckors öppen fortsättningsbehandling. Av patienterna bibehöll 92 procent sitt terapivar under hela behandlingsperioden [84]. Ungefär hälften av dem som inte svarat på behandling i den första studien kom att göra det under loppet av den andra, öppna studien. I den tredje studien re-randomiserades 96 patienter som gått igenom såväl den första som den andra studien och gavs dubbelblint antingen sertralin (n=46) eller placebo (n=50) under 28 veckor i en studie av underhållseffekter [39]. Fortsatt sertralinbehandling visade sig ge en återfallsfrekvens i PTSD om 5 procent, medan placebo gav en återfallsfrekvens om 26 procent under det dryga halvår som försöket varade. Denna försöksuppläggning

är unik och ger klart stöd för behandling med denna grupp av läkemedel vid PTSD.

Zohar och medarbetare såg signifikanta effekter av sertralin på CGI-I-skalan i en liten placebokontrollerad randomiserad studie på israeliska krigsveteraner med PTSD [135]. Sannolikt är studiens storlek otillräcklig för att visa fler effekter.

Paroxetin

Två placebokontrollerade studier med paroxetin finns publicerade. I den första jämfördes 151 patienter på aktiv substans med 156 patienter på placebo under 12 veckor [128]. Effekt sågs förutom på globala PTSD-mått både på återupplevande och undvikande och på den överdrivna vaksamheten. Effekt på totalpoängen på PTSD-skalan CAPS-2 sågs efter fyra veckor.

Den andra var en studie med 551 patienter där 20 mg paroxetin jämfördes med 40 mg paroxetin och med placebo [89]. Resultaten visade inga skillnader i effekt mellan 20 och 40 mg paroxetin, men var i relation till placebo likartade de effekter som sågs i den första studien. Man såg en svagare, men fortsatt signifikant effekt vid samtidig depression. Inga könsskillnader sågs i effektprofilerna.

Citalopram

Endast en liten studie har identifierats [127]. I denna, som endast omfattade 58 patienter, sågs inga signifikanta skillnader mellan citalopram, sertralin och placebo.

För övriga antidepressiva läkemedel saknas antingen publicerade studier eller också är studierna för små för att ligga till grund för slutsatser om effekt.

Neuroleptika

Monoterapi med neuroleptika har bara studerats i en liten studie [26]. I denna randomiserades 10 patienter som inte svarat på SSRI till antingen olanzapin (5–20 mg) eller placebo. Man fann ingen skillnad i effekt.

I en annan studie kombinerades olanzapin eller placebo med SSRI för att behandla 19 patienter som upplevt otillräcklig effekt av pågående SSRI-behandling [122]. Tillägg av olanzapin gav en signifikant effekt, men studien pågick endast i åtta veckor och man vet inte hur länge kombinationsbehandlingen skulle behövt fortsätta.

I två kombinationsstudier med risperidon fann man i den ena effekt på psykotiska symtom [62], och i den andra en reduktion av aggressivitet och påträngande tankar [93].

Övriga läkemedel

Bensodiazepiner har studerats i liten utsträckning. I den enda påträffade studien gavs *alprazolam* eller placebo till tio civila PTSD-patienter i en överkorsningsdesign under fem plus fem veckor [16]. Ingen skillnad kunde påvisas.

Effekten av *lamotrigin* har belysts i en liten 12 veckors placebokontrollerad studie [64]. Av tio patienter som fått lamotrigin svarade fem, medan endast en av fyra som fått placebo svarade, framför allt på symtom kring återupplevande och undvikande beteende.

I en överkorsningsstudie av pilotkaraktär med endast tio patienter jämfördes *prazosin* med placebo under tio plus tio veckor [102]. Prazosin är en alfa1-adrenerg antagonist som används mot prostataförstoring och mot högt blodtryck. Man fann signifikanta effekter av prazosin i alla mätningar utan påtagliga biverkningar.

Profylaktiska insatser

Eftersom traumatiska upplevelser drabbar nästan alla människor, och många drabbas av långvariga psykiska problem vore det givetvis värdefullt om förebyggande eller tidiga terapeutiska insatser skulle kunna förhindra uppkomsten av PTSD.

Inom militärsjukvård och räddningstjänster har olika träningsprogram införts liksom gruppgenomgångar efter strid eller andra traumatiska upplevelser. Sådana gruppgenomgångar syftar dels till att redovisa vad

som hänt och vilka lärdomar som kan dras, men också att i en sammansvetsad grupp arbetskamrater kunna dela med sig av ångestväckande upplevelser. Sådana genomgångar kallas ofta för ”debriefing” eller ”stress debriefing”. Även om uppläggningsen kan förefalla rimlig saknas i huvudsak stöd för att sådana insatser skulle minska risken för psykiska långtidseffekter.

Samma gäller för engångsinsatser för civila som oförberett drabbats av trauman. De studier som gjorts ger inte stöd för några positiva långtidseffekter, även om insatsen uppskattas av de drabbade.

Betydligt mer lovande är tidiga insatser för traumatiserade personer som uppvisar stressymtom eller tidiga tecken på PTSD. Ett flertal studier har visat att ett begränsat antal terapitillfällen med inriktning på exponering och kognitiva processer leder till betydligt färre fall av PTSD vid uppföljningar efter 6–12 månader än för jämförelsegrupper som antingen fått stödterapi eller varit opåverkade, se Tabell 5 [3,8,22,23,25,47,49,59].

Enstaka studier har undersökt om propranolol (betablockerare) [100] eller kortison i stressdoser för intensivvårdspatienter [112,113] skulle kunna ha en förebyggande effekt. Man fann ingen effekt av propranolol och kortisonstudierna har sådana metodbrister att säkra slutsatser om effekt inte kan dras.

Sammanfattning

Det finns starkt stöd för en kliniskt relevant effekt av olika former av exponering i fantasin och i verkligheten samt av flera slags kognitiva beteendeterapier, främst med exponering som en delkomponent. Sådana behandlingar har effekt i minst ett år, men en stor del av patienterna har kvarstående symtom.

Det finns också starkt stöd för en relevant effekt av SSRI-preparaten fluoxetin, sertralin och paroxetin, för sertralin under fortsatt behandling i ett år. Även vid behandling med SSRI-preparat förblir en betydande del av patienterna oförbättrade eller har kvarvarande symtom.

Behandling av akuta stressyndrom med kognitiv beteendeterapi eller exponering, en till tre månader efter inträffat trauma, leder till färre fall av PTSD vid uppföljning efter upp till ett år.

Det saknas jämförelser mellan psykologiska behandlingar och psykofarmakologisk behandling, liksom av det eventuella värdet av att kombinera olika behandlingsformer.

Det är också oklart vilken behandling som ska erbjudas om patienten inte haft effekt av sin behandling eller inte tålt läkemedel.

Det finns ett stort behov av naturalistiska långtidsstudier för att få en uppfattning av hur de långsiktiga behandlingseffekterna ter sig. Liksom inom många andra medicinska områden har behandlingseffekterna vid PTSD fokuserat på symtom, men det är angeläget att också klargöra effekterna på social funktion och livskvalitet.

Tabell 1 Studier av kognitiv terapi/kognitiv beteendeterapi.

| Författare År, referens | Patient- antal | Jämförelsegrupper | Patienturval | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|---------------------------------|-------------------|--|--------------------------|---|--|------------|
| Foa 1991 [56] | 45 | SIT Exponering Stödterapi Väntelistekontroller | Kvinnliga våldtäktsoffer | SIT ≥ exponering > "standard care" = väntelistekontroller. Exponering ≥ SIT vid uppföljning | Låg power | Medelhögt |
| Echeburua 1996, 1997 [47,48] | 20 | CRCST "Progressive muscular relaxation" | Kvinnliga överfallsoffer | CRCST > "Progressive muscular relaxation" | | Lågt |
| Chemtob 1997 [29] | 15 | KBT Rutinbehandling | "Angry veterans" | KBT > rutinbehandling | | Lågt |
| Marks 1998 [88] | 87 | Exponering Kognitiv terapi Exponering + kognitiv terapi Avslappning | Civila | Exponering = exponering + kognitiv terapi ≥ kognitiv terapi > avslappning | Låg power. Ingen skillnad mellan olika aktiva behandlingar på olika symtomgrupper | Medelhögt |
| Fecteau 1999 [53] | 20 | KBT Väntelistekontroller | Trafikolycksfallsoffer | KBT > väntelistekontroller Bevarad effekt efter 6 månader | | Medelhögt |
| Foa 1999 [54] | 96 | SIT SIT + exponering Exponering Stödterapi | Kvinnliga våldsoffer | Exponering ≥ SIT = SIT + exponering > stödterapi. Samma vid uppföljning efter 12 månader | | Högt |
| Glynn 1999 [60] | 42 | KBT KBT + beteende- terapeutisk familje- terapi Väntelistekontroller | Veteraner | KBT = KBT + beteendeterapeu- tisk familjeterapi > vänteliste- kontroller. Ganska små effekter | Låg power | Medelhögt |
| Tarrier 1999 [124,125] | 72 | "Imaginal exposure" | Civila, 58% män | Kognitiv terapi = "imaginal exposure". Bevarade effekter efter 6 och 12 månader | Få patienter blev symptomfria | Medelhögt |
| Gersons 2000 [58] | 42 | BEP (16 sessioner) Väntelistekontroller | Poliser | BEP = väntelistekontroller efter 4 sessioner. BEP > väntelistekontroller efter avslutad behandling. BEP > väntelistekontroller vid uppföljning efter 3 månader | | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

| Författare År, referens | Patient- antal | Jämförelsegrupper | Patienturval | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|-----------------------------------|-------------------|--|---|--|--|------------|
| Falsetti 2001, 2003 [52,51] | 47 | MCET Väntelistekontroller + telefonkontakt | PTSD + panikattacker | MCET > väntelistekontroller. Liten effekt | Data dåligt redovisade | Lågt |
| Krakow 2001, 2000 [77,78] | 168 | IRT Väntelistekontroller | Civila Framträdande mardrömmar | IRT > väntelistekontroller. Bevarad effekt vid sexmånaders uppföljning | | Medelhögt |
| Paunovic 2001 [98] | 20 | KBT | Flyktingar | Exponering = KBT | Ej ITT, effekt beräknad på 16 patienter. Ej oberoende skattare. Låg power | Lågt |
| Cloitre 2002 [30] | 58 | KBT-grupp (8 gånger affektkontroll + 8 gånger exponering) Väntelistekontroller med telefonstöd | Kvinnor utsatta för övergrepp som barn | KBT > väntelistekontroller. 46% mycket bättre respektive 4%. Kvarstående effekt efter 9 månader | | Medelhögt |
| Resick 2002, 2003 [106,105] | 171 | CPT Exponering Väntelistekontroller | Våldtäktsoffer | CPT = exponering > vänteliste- kontroller. Bevarad effekt efter 3 och 9 månader | ITT, oberoende bedömare | Högt |
| Blanchard 2003, 2004 [11,12] | 98 | KBT Stödterapi Väntelistekontroller | Trafikolycksfallsoffer | KBT > stödterapi > vänteliste- kontroller. Bestående effekt efter 1 år, mindre tydlig efter 2 år | | Högt |
| Bryant 2003 [24] | 58 | "Imaginal exposure" "Imaginal exposure" + "cognitive restructur- ing" Stödterapi | Civila | "Imaginal exposure" + "cognitive restructuring" ≥ "imaginal exposure" > stöd. Samma vid uppföljning | Låg power | Medelhögt |
| Ehlers 2003 [49] | 85 | Kognitiv terapi Biblioterapi AC | Trafikolycksfallsoffer | Kognitiv terapi > biblioterapi = AC. PTSD – 1 år senare. Kognitiv terapi 3/28. Biblioterapi 17/28. AC 16/29 | Tidig intervention | Högt |
| Otto 2003 [96] | 10 | Sertralin Sertralin + KBT | Flyktingar Ej effekt av läkemedel | Sertralin + KBT > sertralin | Mycket liten studie. Inga oberoende bedömare | Lågt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

| Författare År, referens | Patient- antal | Jämförelsegrupper | Patienturval | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|-------------------|--|---|---|--------------------------------|------------|
| Schnurr 2003 [115] | 360 | Grupp-KBT (exponering) Grupp-KBT (ingen exponering) | Veteraner | Båda KBT-formerna lika effek- tiva | Ingen obehandlad kontrollgrupp | Medelhögt |
| Kubany 2003 [79] | 37 | CTT-BW Väntelistekontroller | Partnermisshandel Endast kvinnor | CTT-BW > väntelistekontroller. 90% ej längre PTSD-diagnos | | Medelhögt |
| Kubany 2004 [80] | 125 | CTT-BW Väntelistekontroller | Partnermisshandel, multitrauma Endast kvinnor | CTT-BW > väntelistekontroller. 80% inte längre PTSD-diagnos. Bevarad effekt efter 6 månader | | Medelhögt |

AC = assessment controls (återkommande intervjuer om symtom)

BEP = brief eclectic psychotherapy (såväl kognitiva som psykodynamiska komponenter)

CPT = cognitive processing therapy (KBT utvecklad specifikt för våldtäktsoffer)

CRSCT = cognitive restructuring & coping skills training

CTT-BW = cognitive trauma therapy – battered women

IRT = image rehearsal therapy (exponering + kognitiv restrukturering)

ITT = intention-to-treat

KBT = kognitiv beteendeterapi

MCET = multiple channel exposure therapy (KBT-variant)

PTSD = posttraumatiskt stressyndrom

SIT = stress inoculation training

Tabell 2 Exponeringsbehandling.

| Författare År, referens | Patient- antal | Jämförelsegrupper | Patienturval | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|-------------------|---|--|---|---|------------|
| Brom 1989 [19] | 112 | Väntelistekontroller | Flertalet med kompli- cerade sorgereaktioner, men också PTSD enligt DSM-III | "Trauma desensitization" = hypnoterapi = psykodynamisk terapi > väntelistekontroller. Bevarad effekt efter 3 månader | Ej ITT, men lågt bortfall. Generell förbättring, även av specifika PTSD-symtom | Medelhögt |
| Keane 1989 [73] | 24 | Väntelistekontroller | Veteraner | Exponering > vänteliste- kontroller. Begränsad effekt på känslomäs- sig hämning och social isolering | | Medelhögt |
| Boudewyns 1990 [13] | 38 | Exponering (10–12 gånger) Stödterapi | Veteraner – slutenvård | Exponering > stödterapi. Flertalet fortsatt symtomatiska | | Lågt |
| Boudewyns 1990 [14] | 58 | "Konventionell individualterapi" | Veteraner | Exponering > konventionell individualterapi | | Medelhögt |
| Richards 1994 [107] | 14 | | "Mixed traumas" | "Imaginal exposure" & "live exposure" = "live exposure" & "imaginal exposure" | Överkursningsstudie | Lågt |
| Zlotnick 1997 [134] | 48 | Väntelistekontroller | Kvinnliga våldtäktsoffer | AMT > väntelistekontroller | | Medelhögt |
| Marks 1998 [88] | 87 | Exponering Kognitiv terapi Exponering + kognitiv terapi Avslappning | Civila | Exponering = exponering + kognitiv terapi ≥ kognitiv terapi > avslappning | Låg power. Ingen skillnad mellan olika aktiva behandlingar på olika symtomgrupper | Medelhögt |
| Pantalon 1998 [97] | 6 | AMT Exponering | Veteraner | AMT = exponering | Överkursningsstudie | Lågt |
| Foa 1999 [54] | 96 | SIT SIT + exponering Exponering Stödterapi | Kvinnliga våldsoffer | Exponering ≥ SIT = SIT + exponering > stöd. Samma vid uppföljning efter 12 månader | | Högt |
| Tarrier 1999 [124,125] | 72 | Kognitiv terapi | Civila, 58% män | Kognitiv terapi = "imaginal exposure". Bevarade effekter efter 6 och 12 månader | Få patienter blev symtomfria | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

| Författare År, referens | Patient- antal | Jämförelsegrupper | Patienturval | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|-----------------------------------|-------------------|--|--|---|--|------------|
| Paunovic 2001 [98] | 20 | KBT | Flyktingar | Exponering = KBT | Ej ITT, effekt beräknad på 16 patienter. Ej oberoende skattare. Låg power | Lågt |
| Ironson 2002 [67] | 22 | "Prolonged exposure" + hemuppgifter EMDR + hemuppgifter | Offer för misshandel och våldtäkt | "Prolonged exposure" = EMDR | Ej korrekt randomisering. Låg power | Lågt |
| Power 2002 [101] | 102 | EMDR Väntelistekontroller Exponering + kognitiv omstrukturering | Primärvårdspatienter | EMDR = exponering + kognitiv omstrukturering > väntelistekontroller. Bevarade effekter efter 15 månader | Färre behandlingar med EMDR än med exponering + kognitiv omstrukturering | Högt |
| Resick 2002, 2003 [106,105] | 171 | Exponering "Cognitive processing therapy" Väntelistekontroller | Våldtäktsoffer | "Cognitive processing therapy" = exponering > vänteliste- kontroller Bevarad effekt efter 3 och 9 månader | ITT, oberoende bedömare | Högt |
| Taylor 2003 [126] | 60 | Exponering EMDR Avslappning | Sexuella övergrepp, misshandel, olyckor | Exponering > EMDR = avslappning | ITT, oberoende bedömare, trovärdig kontrollbehandling | Högt |

AMT = affect/anxiety management treatment

EMDR = eye movement desensitization and reprocessing

ITT = intention-to-treat

KBT = kognitiv beteendeterapi

PTSD = posttraumatiskt stressyndrom

SIT = stress inoculation training

Tabell 3 Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR).

| Författare År, referens | Patient- antal | Jämförelsegrupper | Patientantal | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|-------------------|---|--|--|---|------------|
| Jensen 1994 [69] | 25 | Väntelistekontroller | Veteraner | EMDR = väntelistekontroller Båda grupperna något försämrade | Låg power | Lågt |
| Montgomery 1994 [94a] | 6 | | Olycksfall | EMDR med saccader > EMDR utan saccader | Överkorsningsstudie Låg power | Lågt |
| Renfrey 1994 [104] | 23 | | Annonsrekryterade | EMDR med ögonrörelser = EMDR utan ögonrörelser | Överkorsningsstudie Låg power | Lågt |
| Vaughan 1994 [130] | 36 | Väntelistekontroller | "Civila" | EMDR = IHT = AMT > väntelistekontroller | Låg power | Lågt |
| Pitman 1996 [99] | 17 | | Veteraner | EMDR med ögonrörelser = EMDR utan ögonrörelser | Överkorsningsstudie | Lågt |
| Wilson 1996 [133] | 80 | Väntelistekontroller | Civila (cirka 50% med PTSD, övriga subsyndromatiska) | EMDR > väntelistekontroller Bevarad effekt efter 3 månader | Bortfall inte redovisat. Oklart om ITT | Lågt |
| Marcus 1997 [87] | 67 | Rutinvård | "Civila" | EMDR > rutinvård | Ej oberoende skattare. Bortfall oklart redovisat. Inga uppföljningsdata | Lågt |
| Rothbaum 1997 [108] | 18 | Väntelistekontroller | Kvinnliga våldtäktsoffer | EMDR > väntelistekontroller | | Lågt |
| Carlson 1998 [28] | 35 | Avslappning Väntelistekontroller | Veteraner | EMDR > avslappning ≥ väntelistekontroller Bevarad effekt efter 3 månader | | Medelhögt |
| Devilley 1998 [45] | 51 | EMDR utan ögon- rörelser Väntelistekontroller | Veteraner | EMDR = EMDR (-) = väntelistekontroller | Ej ITT | Lågt |
| Scheck 1998 [111] | 85 | AL | Traumatiserade kvinnor (77% med PTSD) | EMDR > AL Bevarad effekt efter 3 månader | | Medelhögt |
| Devilley 1999 [46] | 23 | TTP | Annonsrekryterade (olyckor, misshandel, våldtäkt) | TTP > EMDR Större skillnad vid 3 månaders uppföljning | Ej korrekt randomisering. Ej ITT-analys | Lågt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3 fortsättning

| Författare År, referens | Patient- antal | Jämförelsegrupper | Patientantal | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|-------------------|--|--|---|---|------------|
| Ironson 2002 [67] | 22 | "Prolonged exposure" + hemuppgifter EMDR + hemuppgifter | Offer för misshandel och våldtäkt | "Prolonged exposure" = EMDR | Ej korrekt randomisering. Låg power | Lågt |
| Lee 2002 [82] | 24 | SITPE | Psykiatriska öppen- vårdspatienter | EMDR = SITPE efter 7 veckors behandling. (EMDR > SITPE vad gäller intrusionssymtom). EMDR > SITPE vid 3 månaders uppföljning | Ej ITT. Ej oberoende skattare. Samma terapeuter gav båda formerna av terapi, men var mer EMDR-orienterade | Lågt |
| Power 2002 [101] | 102 | Exponering + kognitiv omstrukturering Väntelistekontroller | Primärvårdspatienter | EMDR = exponering + kognitiv omstrukturering > väntelistekontroller. Bevarade effekter efter 15 månader | Färre behandlingar med EMDR än med exponering + kognitiv omstrukturering | Högt |
| Taylor 2003 [126] | 60 | EMDR Exponering Avslappning | Sexuella övergrepp, misshandel, olyckor | Exponering > EMDR = avslappning | ITT, oberoende bedömare, trovärdig kontrollbehandling | Högt |

AL = active listening (psykologisk placebo)

AMT = affect/anxiety management treatment

EMDR = eye movement desensitization and reprocessing

IHT = image habituation training

ITT = intention-to-treat

PTSD = posttraumatiskt stressyndrom

SITPE = stress inoculation training with prolonged exposure

TTP = trauma treatment protocol (KBT-variant)

Tabell 4 Farmakologiska studier.

| Författare År, referens | Studielängd | Dosering | Material | Jämförelse- grupp | N för de olika grupperna | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|---|--------------|---|------------|-----------------------|--|---|--|------------|
| Fenelzin | | | | | | | | |
| Shestatzky 1988 [118] | 4 + 4 veckor | 45–75 mg/d | Civila | Placebo | 10 | Fenelzin = placebo | Överkorsningsstudie. Låg power | Lågt |
| Frank 1988, Kosten 1991 [57,76] | 8 veckor | 75 mg/d fenelzin; 300 mg/d imipramin | Veteraner | Imipramin, placebo | 19 + 23 + 18 | Fenelzin > imipramin > placebo | | Medelhögt |
| Desipramin | | | | | | | | |
| Reist 1989 [103] | 4 + 4 veckor | Medel 165 mg/d | Veteraner | Placebo | 18 | Desipramin = placebo (inga bedömbaserade skalor) | Överkorsningsstudie. Låg power | Lågt |
| Amitriptylin | | | | | | | | |
| Davidson 1990 [36] | 8 veckor | 200 mg/d | Veteraner | Placebo | 25 + 21 (vid 4 veckor) 17 + 16 (vid 8 veckor) | Amitriptylin > placebo efter 8 veckor, vad gäller depressions- symtom. Amitriptylin = placebo (PTSD- symtom) | Ej ITT | Lågt |
| Fluoxetin | | | | | | | | |
| van der Kolk 1994 [129] | 5 veckor | 20–60 mg/d | Civila 50% | Placebo | 33 + 31 | Fluoxetin > placebo | Ej ITT | Lågt |
| Connor 1999 [31] | 12 veckor | 20–60 mg/d | Civila | Placebo | 27 + 27 | Fluoxetin > placebo | | Medelhögt |
| Hertzberg 2000 [65] | | | | | 6 + 6 | Fluoxetin = placebo | | Lågt |
| Martenyi 2002 [91] | 12 veckor | 20–60 mg/d Cirka 57 mg/d | Veteraner | Placebo | 226 + 75 | Fluoxetin > placebo vid vecka 6 och vecka 12 | Dissociativa symtom ökade placebo- respons | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4 fortsättning

| Författare År, referens | Studielängd | Dosering | Material | Jämförelse- grupp | N för de olika grupperna | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|---|--------------------------|------------|--|-----------------------------|--|---|------------|
| Martenyi 2002 [90] | 24 veckor Fortsättning av ovanstående studie | 20–60 mg | Veteraner | Placebo | 69 + 62 | Fluoxetin > placebo (tid till återfall). Fluoxetin = placebo (antal återfall) | | Medelhögt |
| Sertralin | | | | | | | | |
| Brady 2000 [15] | 12 veckor | 50–200 mg/d ~151 mg/d | Civila | Placebo | 94 + 93 | Sertralin > placebo | | Medelhögt |
| Davidson 2001a [37] | 12 veckor | 50–200 mg/d | Civila | Placebo | 98 + 104 | Sertralin > placebo | | Högt |
| Londborg 2001 [84] | 24 veckor | 50–200 mg/d | Civila | Öppen fort- sättning av förra studien | | Akut effekt bibehållen | | Medelhögt |
| Davidson 2001b [39] | 28 veckor | 50–200 mg/d | Civila | Placebo- kontrollerad fortsättnings- studie, ny randomiserad fortsättning av förra studien | 46 + 50 | Sertralin > placebo | | Högt |
| Zohar 2002 [135] | 10 veckor | 50–200 mg/d | Veteraner | Placebo | 23 + 19 | Sertralin = placebo | Låg power | Lågt |
| Otto 2003 [96] | 10 veckor | Cirka 125 mg | Flyktingar | Sertralin + KBT Sertralin | 5 + 5 | Sertralin + KBT > sertralin | Mycket liten studie. Ej oberoende bedömare | Lågt |
| Tucker 2003 [127] | 10 veckor | 50–200 mg | Civila | Citalopram 20–50 mg Placebo | 23 + 25 + 10 | Sertralin = citalopram = placebo | Låg power | Lågt |
| Paroxetin | | | | | | | | |
| Tucker 2001 [128] | 12 veckor | 20–50 mg/d | Civila | Placebo | 151 + 156 | Paroxetin > placebo 29% remission mot 16% | Mycket stort bortfall i båda grupperna, cirka 40% | Högt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4 fortsättning

| Författare År, referens | Studielängd | Dosering | Material | Jämförelse- grupp | N för de olika grupperna | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|-------------|---|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|---|---|------------|
| Marshall 2001 [89] | 12 veckor | 20 eller 40 mg/d | Civila | Placebo | 183 + 182 + 186 | 20 mg paroxetin = 40 mg paroxetin > placebo. 60% responders på paroxetin, 35% på placebo | Mindre effekt vid samtidig depression | Medelhögt |
| Citalopram | | | | | | | | |
| Tucker 2003 [127] | 10 veckor | 20–50 mg citalopram | Civila | 50–200 mg sertralin Placebo | 25 + 23 + 10 | Citalopram = sertralin = placebo | Låg power | Lågt |
| Mirtazapin | | | | | | | | |
| Davidson 2003 [40] | 8 veckor | 15–45 mg | Civila | Placebo | 17 + 9 | Mirtazapin ≥ placebo | Ej helt korrekt ITT- analys, låg power | Lågt |
| Nefazodon | | | | | | | | |
| Davis 2004 [42] | 12 veckor | 15–45 mg | Annons- rekryterade | Placebo | 41 | Nefazodon > placebo | Preparatet avregist- rerat i Sverige | Medelhögt |
| Olanzapin + SSRI | | | | | | | | |
| Stein 2002 [122] | 8 veckor | 10–20 mg/d adderat till pågående SSRI | Veteraner | Placebo | 10 + 9 | Olanzapin > placebo | | Lågt |
| Risperidon + SSRI | | | | | | | | |
| Hamner 2003 [62] | 5 veckor | | Veteraner Samtidig psykos | Placebo | 40 | Risperidon redu- cerade psykotiska symtom | | Lågt |
| Monnelly 2003 [93] | 6 veckor | 1–2 mg/dag | Veteraner | Placebo | 15 | Signifikant reduktion av aggressivitet och påträngande tankar | | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4 fortsättning

| Författare År, referens | Studielängd | Dosering | Material | Jämförelse- grupp | N för de olika grupperna | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|----------------|-------------|-----------|----------------------|-----------------------------|------------------------------------|------------------------|------------|
| Olanzapin | | | | | | | | |
| Butterfield 2001 [26] | 10 veckor | 5–20 mg | | Placebo | 15 | Olanzapin = placebo | Låg power | Lågt |
| Alprazolam | | | | | | | | |
| Braun 1990 [16] | 5 + 5 veckor | 6 mg/d | Civila | Placebo | 10 | Alprazolam = placebo | Överkorsningsstudie | Lågt |
| Lamotrigin | | | | | | | | |
| Hertzberg 1999 [64] | 12 veckor | 25–500 mg/d | Civila | Placebo | 10 + 4 | Lamotrigin > placebo | Låg power | Lågt |
| Prazosin | | | | | | | | |
| Raskind 2003 [102] | 10 + 10 veckor | Cirka 10 mg | Veteraner | Placebo | 10 | Prazosin > placebo på alla mått | Intressant pilotstudie | Medelhögt |

Tabell 5 Profylaktiska behandlingar.

| Författare År, referens | Patient- antal | Jämförelsegrupper | Patienturval | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------------|-------------------|--|---|--|---|------------|
| Psykologiska behandlingar | | | | | | |
| Echeburua 1996 [47] | 20 | KBT Tillämpad avslappning | Våldtagna kvinnor | KBT ≥ avslappning | Låg power | Lågt |
| André 1997 [3] | 132 | 1–6 KBT sessioner Obehandlad kontrollgrupp | Bussförare utsatta för våld | Efter 6 månader mycket färre PTSD-symtom i KBT-gruppen | | Medelhögt |
| Bryant 1998 [22] | 24 | KBT (5 sessioner) Stödterapi (5 sessioner) | Akut stressyndrom efter olyckor | KBT > stöd efter 6 månader 2/12 PTSD (KBT) 8/12 PTSD (stöd) | | Högt |
| Bryant 1999 [25] | 56 | Exponering (5 gånger) Exponering + ångest- träning (= KBT) (5 gånger) Stödterapi (5 gånger) | Akut stressyndrom efter olyckor | Exponering = KBT > stöd efter 6 månader | | Högt |
| Gidron 2001 [59] | 17 | Kognitiv inriktat telefon- stöd (2 samtal). Allmänt stöd via telefon (2 samtal) | Takykardi + psyk symtom efter trafikolycka | Experimentbehandling gav färre symtom än kontroll vid uppfölj- ning efter 3–4 månader | Ej oberoende skattare. Intressant uppläggning. Begränsad resursåtgång | Lågt |
| Bryant 2003 [23] | 24 | KBT (5 gånger) Stödterapi (5 gånger) | Akut stressyndrom efter skalltrauma | PTSD efter 6 månader 2/12 KBT 7/12 stöd | Låg power | Medelhögt |
| Ehlers 2003 [49] | 85 | Kognitiv terapi Biblioterapi AC | Trafikolyckor | Kognitiv terapi > biblioterapi = AC PTSD – 1 år senare 3/28 kognitiv terapi 17/28 biblioterapi 16/29 AC | Tidig intervention | Högt |
| Jones 2003 [70] | 126 | Biblioterapi Allmänt stöd | Intensivvårdspatienter | Ingen effekt på ångest och PTSD-symtom | Ej primärt riktad mot PTSD | Medelhögt |
| Bisson 2004 [8] | 132 | KBT (4 gånger) Väntelistekontroller | PTSD-symtom < 3 veckor efter trafikolycka | KBT > väntelistekontroller efter 1 år (IES-reduktion) Färre fall av PTSD efter KBT, men inte signifikant | | Högt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 5 fortsättning

| Författare År, referens | Patient- antal | Jämförelsegrupper | Patienturval | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|------------------------------------|-------------------|--|---------------------------------------|---|--|------------|
| Farmakologiska behandlingar | | | | | | |
| Schelling 2001 [112] | 20 | Stressdoser kortison Rutinbehandling | IVA-patienter med sepsis | Efter 2,5 år 1/9 PTSD efter kortison 7/11 PTSD i kontrollgrupp | Subgruppsanalys av primärt somatiskt inriktad studie | Lågt |
| Pitman 2002 [100] | 41 | Propranolol 40 mg x 4 i 10 dagar Placebo | Akut trauma, hjärt- frekvens > 90 | Inga skillnader efter 3 månader | | Lågt |
| Schelling 2004 [113] | 91 | Stressdoser kortison Rutinbehandling | IVA-patienter efter hjärt- kirurgi | Färre PTSD-symtom i kortison- gruppen, ingen formell PTSD- diagnostik | Endast hälften av de randomi- serade kunde följas upp | Lågt |

AC = assessment controls (återkommande intervjuer om symtom)

KBT = kognitiv beteendeterapi

PTSD = posttraumatiskt stressyndrom

Referenser

1. The primary management of PTSD in primary and secondary care. Draft for consultation. London: NICE; 2004. www.nice.org.uk.
2. Al-Saffar S, Borgå P, Hällström T. Long-term consequences of unrecognised PTSD in general outpatient psychiatry. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002;37:580-5.
3. Andre C, Lelord F, Legeron P, Reignier A, Delattre A. [Controlled study of outcome after 6 months to early intervention of bus driver victims of aggression]. *Encephale* 1997;23:65-71.
4. Beck AT, Rial WY, Rickels K. Short form of depression inventory: cross-validation. *Psychol Rep* 1974;34:1184-6.
5. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychological Review*. 1988;8:77-100.
6. Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. The measurement of pessimism: the hopelessness scale. *J Consult Clin Psychol* 1974;42:861-5.
7. Bernstein EM, Putnam FW. Development, reliability, and validity of a dissociation scale. *J Nerv Ment Dis* 1986;174:727-35.
8. Bisson JI, Shepherd JP, Joy D, Probert R, et al. Early cognitive-behavioural therapy for post-traumatic stress symptoms after physical injury. Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004;184:63-9.
9. Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, Kaloupek DG, Gusman FD, Charney DS, et al. The development of a Clinician-Administered PTSD Scale. *J Trauma Stress* 1995;8:75-90.
10. Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, Kaloupek DG, Klauminzer G, Charney DS, et al. A clinician rating scale for assessing current and lifetime PTSD: the CAPS-1. *Behavior Therapist* 1990;September:187-8.
11. Blanchard EB, Hickling EJ, Devineni T, Veazey CH, et al. A controlled evaluation of cognitive behavioural therapy for posttraumatic stress in motor vehicle accident survivors. *Behav Res Ther* 2003;41:79-96.
12. Blanchard EB, Hickling EJ, Malta LS, Freidenberg BM, Canna MA, Kuhn E, et al. One- and two-year prospective follow-up of cognitive behavior therapy or supportive psychotherapy. *Behav Res Ther* 2004;42:745-59.
13. Boudewyns P, Hyer L. Physiological response to combat memories and preliminary treatment outcome in Vietnam veteran PTSD patients treated with direct therapeutic exposure. *Behavior Therapy* 1990;21:63-87.
14. Boudewyns P, Hyer L, Woods M, Harrison W, et al. PTSD among Vietnam veterans: an early look at treatment outcome using direct therapeutic exposure. *J Trauma Stress* 1990;3:359-68.
15. Brady K, Pearlstein T, Asnis GM, Baker D, et al. Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1837-44.
16. Braun P, Greenberg D, Dasberg H, Lerer B. Core symptoms of posttraumatic stress disorder unimproved by alprazolam treatment. *J Clin Psychiatry* 1990;51:236-8.
17. Breslau N. Epidemiologic studies of trauma, posttraumatic stress disorder, and other psychiatric disorders. *Can J Psychiatry* 2002;47:923-9.
18. Brewin CR, Andrews B, Valentine JD. Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:748-66.
19. Brom D, Kleber RJ, Defares PB. Brief psychotherapy for posttraumatic stress disorders. *J Consult Clin Psychol* 1989;57:607-12.
20. Bromet E, Sonnega A, Kessler RC. Risk factors for DSM-III-R posttraumatic stress disorder: findings from the National Comorbidity Survey. *Am J Epidemiol* 1998;147:353-61.
21. Brown ES, Fulton MK, Wilkeson A, Petty F. The psychiatric sequelae of civilian trauma. *Compr Psychiatry* 2000;41:19-23.
22. Bryant RA, Harvey AG, Dang ST, Sackville T, Basten C. Treatment of acute stress disorder: a comparison of cognitive-behavioral therapy and supportive counseling. *J Consult Clin Psychol* 1998;66:862-6.
23. Bryant RA, Moulds M, Guthrie R, Nixon RD. Treating acute stress disorder following mild traumatic brain injury. *Am J Psychiatry* 2003;160:585-7.
24. Bryant RA, Moulds ML, Guthrie RM, Dang ST, et al. Imaginal exposure alone and imaginal exposure with cognitive restructuring in treatment of posttraumatic stress disorder. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:706-12.
25. Bryant RA, Sackville T, Dang ST, Moulds M, et al. Treating acute stress disorder: an evaluation of cognitive behavior therapy and supportive counseling techniques. *Am J Psychiatry* 1999;156:1780-6.
26. Butterfield MI, Becker ME, Connor KM, Sutherland S, et al. Olanzapine in the treatment of post-traumatic stress disorder: a pilot study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:197-203.
27. Cahill SP, Carrigan MH, Frueh BC. Does EMDR work? And if so, why?: a critical review of controlled outcome and dismantling research. *J Anxiety Disord* 1999;13:5-33.
28. Carlson JG, Chemtob CM, Rusnak K, Hedlund NL, et al. Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) treatment for combat-related posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 1998;11:3-24.
29. Chemtob CM, Novaco RW, Hamada RS, Gross DM. Cognitive-behavioral treatment for severe anger in post-traumatic stress disorder. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:184-9.
30. Cloitre M, Koenen KC, Cohen LR, Han H. Skills training in affective and interpersonal regulation followed by exposure: a phase-based treatment for PTSD related to childhood abuse. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:1067-74.
31. Connor KM, Sutherland SM, Tupler LA, Malik ML, Davidson JR.

- Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. Randomised, double-blind study. *Br J Psychiatry* 1999;175:17-22.
32. Cook DR. Measuring shame: The Internalized Shame Scale. *Alcoholism Treatment Quarterly* 1987;4:197-215.
33. Creamer M, Burgess P, McFarlane AC. Post-traumatic stress disorder: findings from the Australian National Survey of Mental Health and Well-being. *Psychol Med* 2001;31:1237-47.
34. Cusack K, Spates CR. The cognitive dismantling of Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *J Anxiety Disord* 1999;13:87-99.
35. Davidson J. *Self-Rating Traumatic Stress Scale*. Durham, NC: Duke University Medical Center 1995.
36. Davidson J, Kudler H, Smith R, Mahorney SL, et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:259-66.
37. Davidson J, Pearlstein T, Londeborg P, Brady KT, et al. Efficacy of sertraline in preventing relapse of posttraumatic stress disorder: results of a 28-week double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1974-81.
38. Davidson JR, Kudler HS, Saunders WB, Erickson L, Smith RD, Stein RM, et al. Predicting response to amitriptyline in post-traumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1024-9.
39. Davidson JR, Rothbaum BO, van der Kolk BA, Sikes CR, et al. Multicenter, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:485-92.
40. Davidson JR, Weisler RH, Butterfield MI, Casat CD, et al. Mirtazapine vs. placebo in posttraumatic stress disorder: a pilot trial. *Biol Psychiatry* 2003;53:188-91.
41. Davidson PR, Parker KC. Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:305-16.
42. Davis LL, Jewell ME, Ambrose S, Farley J, et al. A placebo-controlled study of nefazodone for the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:291-7.
43. de Jong JT, Komproe IH, Van Ommeren M, El Masri M, et al. Lifetime events and posttraumatic stress disorder in 4 postconflict settings. *JAMA* 2001;286:555-62.
44. Derogatis LR. *SCL-90: Administration, scoring and procedure manual-I for the R (revised) version*. In. Baltimore: John Hopkins University School of Medicine 1977.
45. Devilly G, Spence S, Rapee R. Statistical and reliable change with Eye Movement Desensitization and Reprocessing: Treating trauma within a Veteran population. *Behav Ther* 1998;29:435-55.
46. Devilly GJ, Spence SH. The relative efficacy and treatment distress of EMDR and a cognitive-behavior trauma treatment protocol in the amelioration of posttraumatic stress disorder. *J Anxiety Disord* 1999;13:131-57.
47. Echeburua E, de Corral P, Sarasua B, Zubizarreta I. Treatment of acute post-traumatic stress disorder in rape victims: an experimental study. *J Anxiety Disord* 1996;10:185-199.
48. Echeburua E, de Corral P, Zubizarreta I, Sarasua B. Psychological treatment of chronic posttraumatic stress disorder in victims of sexual aggression. *Behav Modif* 1997;21:433-56.
49. Ehlers A, Clark DM, Hackmann A, McManus F, et al. A randomized controlled trial of cognitive therapy, a self-help booklet, and repeated assessments as early interventions for posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1024-32.
50. Eisler RM, Skidmore JR. Masculine gender role stress. Scale development and component factors in the appraisal of stressful situations. *Behav Modif* 1987;11:123-36.
51. Falsetti S, Erwin BE, Resnick H, Davis J, Combs-Lane AM. Multiple Channel Exposure Therapy of PTSD: Impact of treatment on functioning and resources. *Journal of Cognitive Psychotherapy* 2003;17:133-47.
52. Falsetti S, Resnick H, Davis J, Gallagher N. Treatment of posttraumatic stress disorder with comorbid panic attacks: combining cognitive processing therapy with panic control treatment techniques. *Group Dynamics* 2001;5:252-60.
53. Fecteau G, Nicki R. Cognitive behavioural treatment of post traumatic stress disorder after motor vehicle accident. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 1999;27:201-14.
54. Foa EB, Dancu CV, Hembree EA, Jaycox LH, et al. A comparison of exposure therapy, stress inoculation training, and their combination for reducing post-traumatic stress disorder in female assault victims. *J Consult Clin Psychol* 1999;67:194-200.
55. Foa EB, Riggs DS, Dancu CV, Rothbaum RO. Reliability and validity of a brief instrument for assessing post-traumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress* 1993;6:459-473.
56. Foa EB, Rothbaum BO, Riggs DS, Murdock TB. Treatment of posttraumatic stress disorder in rape victims: a comparison between cognitive-behavioral procedures and counseling. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:715-23.
57. Frank JB, Kosten TR, Giller EL, Jr., Dan E. A randomized clinical trial of phenelzine and imipramine for post-traumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1988;145:1289-91.
58. Gersons BP, Carlier IV, Lamberts RD, van der Kolk BA. Randomized clinical trial of brief eclectic psychotherapy for police officers with posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 2000;13:333-47.
59. Gidron Y, Gal R, Freedman S, Twiser I, et al. Translating research findings to PTSD prevention: results of a randomized-controlled pilot study. *J Trauma Stress* 2001;14:773-80.
60. Glynn SM, Eth S, Randolph ET, Foy DW, et al. A test of behavioral family therapy to augment exposure for combat-related posttraumatic stress disorder. *J Consult Clin Psychol* 1999;67:243-51.

61. Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med* 1979;9:139-45.
62. Hamner MB, Faldowski RA, Ulmer HG, Frueh BC, et al. Adjunctive risperidone treatment in post-traumatic stress disorder: a preliminary controlled trial of effects on comorbid psychotic symptoms. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:1-8.
63. Helzer JE, Robins LN, McEvoy L. Post-traumatic stress disorder in the general population. Findings of the epidemiologic catchment area survey. *N Engl J Med* 1987;317:1630-4.
64. Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME, Beckham JC, et al. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:1226-9.
65. Hertzberg MA, Feldman ME, Beckham JC, Kudler HS, et al. Lack of efficacy for fluoxetine in PTSD: a placebo controlled trial in combat veterans. *Ann Clin Psychiatry* 2000;12:101-5.
66. Horowitz MJ, Wilner N, Alvarez W. Impact of event scale: a measure of subjective distress. *Psychosomatic Medicine* 1979;41:209-218.
67. Ironson G, Freund B, Strauss JL, Williams J. Comparison of two treatments for traumatic stress: a community-based study of EMDR and prolonged exposure. *J Clin Psychol* 2002;58:113-28.
68. Jacobsen LK, Southwick SM, Kosten TR. Substance use disorders in patients with posttraumatic stress disorder: a review of the literature. *Am J Psychiatry* 2001;158:1184-90.
69. Jensen J. An investigation of Eye Movement Desensitization and reprocessing (EMD/R) as a treatment for posttraumatic stress disorder (PTSD) symptoms in Vietnam combat veterans. *Behavior Therapy* 1994;25:311-25.
70. Jones C, Skirrow P, Griffiths RD, Humphris GH, et al. Rehabilitation after critical illness: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2003;31:2456-61.
71. Jones E, Hodgins-Vermaas R, McCartney H, Everitt B, et al. Post-combat syndromes from the Boer war to the Gulf war: a cluster analysis of their nature and attribution. *BMJ* 2002;324:321-4.
72. Keane TM, Caddell JM, Taylor KL. Mississippi Scale for Combat-Related Post-traumatic Stress Disorder: three studies in reliability and validity. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:85-90.
73. Keane TM, Fairbank J, Cadell J, Zimering R. Implosive (flooding) therapy reduces symptoms of PTSD in Vietnam combat veterans. *Behavior Therapy* 1989;20:245-60.
74. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, et al. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:1048-60.
75. Klein DF. Control groups in pharmacotherapy and psychotherapy evaluations. *Treatment (an Internet Journal)* 1997;1 (Article 1).
76. Kosten TR, Frank JB, Dan E, McDougle CJ, et al. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. *J Nerv Ment Dis* 1991;179:366-70.
77. Krakow B, Hollifield M, Johnston L, Koss M, et al. Imagery rehearsal therapy for chronic nightmares in sexual assault survivors with posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:537-45.
78. Krakow B, Hollifield M, Schrader R, Koss M, et al. A controlled study of imagery rehearsal for chronic nightmares in sexual assault survivors with PTSD: a preliminary report. *J Trauma Stress* 2000;13:589-609.
79. Kubany ES, Hill EE, Owens JA. Cognitive trauma therapy for battered women with PTSD: preliminary findings. *J Trauma Stress* 2003;16:81-91.
80. Kubany ES, Hill EE, Owens JA, Iannce-Spencer C, et al. Cognitive trauma therapy for battered women with PTSD (CTT-BW). *J Consult Clin Psychol* 2004;72:3-18.
81. Kulka RA, Schlenger WE, Fairbank JA, Hough RL, B.K. J, C.R. M. Trauma and the Vietnam War Generation: Report of Findings From the National Vietnam Veterans Readjustment Study. New York: Brunner/Mazel 1990.
82. Lee C, Gavriel H, Drummond P, Richards J, et al. Treatment of PTSD: stress inoculation training with prolonged exposure compared to EMDR. *J Clin Psychol* 2002;58:1071-89.
83. Lohr JM, Lilienfeld SO, Tolin DF, Herbert JD. Eye Movement Desensitization and Reprocessing: an analysis of specific versus nonspecific treatment factors. *J Anxiety Disord* 1999;13:185-207.
84. Lønborg PD, Hegel MT, Goldstein S, Goldstein D, et al. Sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: results of 24 weeks of open-label continuation treatment. *J Clin Psychiatry* 2001;62:325-31.
85. Lund M, Foy D, Sippelle C, Strachan A. The Combat Exposure Scale: a systematic assessment of trauma in the Vietnam War. *J Clin Psychol* 1984;40:1323-8.
86. Lyons JA. Implosive therapy for the treatment of combat-related PTSD. *J Trauma Stress* 1989;2:137-52.
87. Marcus S, Marquis P, Sakai C. Controlled study of treatment of PTSD using EMDR in an HMO setting. *Psychotherapy* 1997;34:307-15.
88. Marks I, Lovell K, Noshirvani H, Livanou M, et al. Treatment of posttraumatic stress disorder by exposure and/or cognitive restructuring: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:317-25.
89. Marshall RD, Beebe KL, Oldham M, Zaninelli R. Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: a fixed-dose, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1982-8.
90. Martenyi F, Brown EB, Zhang H, Koke SC, Prakash A. Fluoxetine v. placebo in prevention of relapse in post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry* 2002;181:315-20.
91. Martenyi F, Brown EB, Zhang H, Prakash A, et al. Fluoxetine versus placebo in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:199-206.
92. McQuaid JR, Pedrelli P, McCahill ME, Stein MB. Reported trauma, post-traumatic stress disorder and major depression among primary care patients. *Psychol Med* 2001;31:1249-57.

93. Monnelly EP, Ciraulo DA, Knapp C, Keane T. Low-dose risperidone as adjunctive therapy for irritable aggression in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:193-6.
- 94a. Montgomery RW, Ayllon T. Eye movement desensitization across subjects: subjective and physiological measures of treatment efficacy. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1994;25:217-30.
- 94b. National Institute of Mental Health. CGI: Clinical Global Impressions. In: Guy W, Bonato RR, eds. *Manual for the ECDEU Assessment Battery 2*. Rev ed. Chevy Chase, Md: National Institute of Mental Health; 1970;12:12-6.
95. Novaco RW. Clinical problems of anger and its assessment and regulation through a stress coping skills approach. In: O'Donohue, W., Krasner, L., editors. *Handbook of Psychological Skills Training: Clinical techniques and Applications*. Boston: Allyn & Bacon. 1994:320-38.
96. Otto MW, Hinton D, Korbly NB, Chea A, et al. Treatment of pharmacotherapy-refractory posttraumatic stress disorder among Cambodian refugees: a pilot study of combination treatment with cognitive-behavior therapy vs sertraline alone. *Behav Res Ther* 2003;41:1271-6.
97. Pantalon MV, Motta RW. Effectiveness of anxiety management training in the treatment of posttraumatic stress disorder: a preliminary report. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1998;29:21-9.
98. Paunovic N, Öst LG. Cognitive-behavior therapy vs exposure therapy in the treatment of PTSD in refugees. *Behav Res Ther* 2001;39:1183-97.
99. Pitman RK, Orr SP, Altman B, Longpre RE, et al. Emotional processing during eye movement desensitization and reprocessing therapy of Vietnam veterans with chronic posttraumatic stress disorder. *Compr Psychiatry* 1996;37:419-29.
100. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, Healy AR, et al. Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry* 2002;51:189-92.
101. Power K, McGoldrick T, Brown K, Buchanan R, et al. A controlled comparison of Eye Movement Desensitization and Reprocessing versus Exposure plus Cognitive Restructuring versus waiting-list in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Clinical Psychology and Psychotherapy* 2002;9:299-318.
102. Raskind MA, Peskind ER, Kanter ED, Petrie EC, et al. Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003;160:371-3.
103. Reist C, Kauffmann CD, Haier RJ, Sangdahl C, et al. A controlled trial of desipramine in 18 men with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1989;146:513-6.
104. Renfrey G, Spates CR. Eye movement desensitization: a partial dismantling study. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1994;25:231-9.
105. Resick PA, Nishith P, Griffin MG, Schnurr PP, et al. How well does cognitive-behavioral therapy treat symptoms of complex PTSD? An examination of child sexual abuse survivors within a clinical trial. *CNS Spectr* 2003;8:340-55.
106. Resick PA, Nishith P, Weaver TL, Astin MC, et al. A comparison of cognitive-processing therapy with prolonged exposure and a waiting condition for the treatment of chronic posttraumatic stress disorder in female rape victims. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:867-79.
107. Richards DA, Lovell K, Marks IM. Post-traumatic stress disorder: evaluation of a behavioral treatment program. *J Trauma Stress* 1994;7:669-80.
108. Rothbaum BO. A controlled study of eye movement desensitization and reprocessing in the treatment of posttraumatic stress disorder sexual assault victims. *Bull Menninger Clin* 1997;61:317-34.
109. Sack M, Lempa W, Lamprecht F. Metaanalyse der Studien zur EMDR-Behandlung von Patienten mit posttraumatischen Belastungsstörungen. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2001;51:350-5.
110. Saunders BE, Arata CM, Kilpatrick DG. Development of a crime-related post-traumatic stress disorder scale for women within the Symptom Checklist-90-Revised. *Journal of Traumatic Stress* 1990;3:439-48.
111. Scheck MM, Schaeffer JA, Gillette C. Brief psychological intervention with traumatized young women: the efficacy of eye movement desensitization and reprocessing. *J Trauma Stress* 1998;11:25-44.
112. Schelling G, Briegel J, Roozendaal B, Stoll C, et al. The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder in survivors. *Biol Psychiatry* 2001;50:978-85.
113. Schelling G, Kilger E, Roozendaal B, de Quervain DJ, Briegel J, Dage A, et al. Stress doses of hydrocortisone, traumatic memories, and symptoms of posttraumatic stress disorder in patients after cardiac surgery: a randomized study. *Biol Psychiatry* 2004;55:627-33.
114. Schindler FE. Treatment by systematic desensitization of a recurring nightmare of a real life trauma. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1980;11:53-4.
115. Schnurr PP, Friedman MJ, Foy DW, Shea MT, et al. Randomized trial of trauma-focused group therapy for posttraumatic stress disorder: results from a department of veterans affairs cooperative study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:481-9.
116. Shapiro F. Eye movement desensitization: a new treatment for post-traumatic stress disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1989;20:211-7.
117. Sherman JJ. Effects of psychotherapeutic treatments for PTSD: a meta-analysis of controlled clinical trials. *J Trauma Stress* 1998;11:413-35.
118. Shestatzky M, Greenberg D, Lerer B. A controlled trial of phenelzine in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 1988;24:149-55.
119. Spielberger CD, Gorsuch RL, Kushene RE. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Self-Evaluation Questionnaire)*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press. 1970.
120. Spielberger CD, Jacobs G, Russel S, Crane RS. Assessment of anger: The State-Trait Anger Scale. In: Butcher, J.N., Spielberger, C.D., editors. *Advances in Personality Assessment*. Hillsdal, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc. 1983:159-87.

121. Stampfl TG, Levis DJ. Essentials of implosive therapy: a learning-theory-based psychodynamic behavioral therapy. *J Abnorm Psychol* 1967;72:496-503.

122. Stein MB, Kline NA, Matloff JL. Adjunctive olanzapine for SSRI-resistant combat-related PTSD: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1777-9.

123. Suinn RM. Anxiety Management Training: A Behavior Therapy. New York: Plenum Press 1990.

124. Tarrrier N, Pilgrim H, Sommerfield C, Faragher B, et al. A randomized trial of cognitive therapy and imaginal exposure in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder. *J Consult Clin Psychol* 1999;67:13-8.

125. Tarrrier N, Sommerfield C, Pilgrim H, Humphreys L. Cognitive therapy or imaginal exposure in the treatment of post-traumatic stress disorder. Twelve-month follow-up. *Br J Psychiatry* 1999;175:571-5.

126. Taylor S, Thordarson DS, Maxfield L, Fedoroff IC, et al. Comparative efficacy, speed, and adverse effects of three PTSD treatments: exposure therapy, EMDR, and relaxation training. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:330-8.

127. Tucker P, Potter-Kimball R, Wyatt DB, Parker DE, et al. Can physiologic assessment and side effects tease out differences in PTSD trials? A double-blind comparison of citalopram, sertraline, and placebo. *Psychopharmacol Bull* 2003;37:135-49.

128. Tucker P, Zaninelli R, Yehuda R, Ruggiero L, et al. Paroxetine in the treat-

ment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 2001;62:860-8.

129. van der Kolk BA, Dreyfuss D, Michaels M, Shera D, et al. Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1994;55:517-22.

130. Vaughan K, Armstrong MS, Gold R, O'Connor N, et al. A trial of eye movement desensitization compared to image habituation training and applied muscle relaxation in post-traumatic stress disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1994;25:283-91.

131. Weissman MM, Paykel ES. The depressed woman: A study of social relationships. Chicago: University of Chicago Press. 1974.

132. Veronen LJ, Kilpatrick DG. Self-reported fears of rape victims: A preliminary investigation. *Behavior Modification* 1980; 4:383-96.

133. Wilson DL, Silver SM, Covi WG, Foster S. Eye movement desensitization and reprocessing: effectiveness and autonomic correlates. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1996;27:219-29.

134. Zlotnick C, Shea TM, Rosen K, Simpson E, et al. An affect-management group for women with posttraumatic stress disorder and histories of childhood sexual abuse. *J Trauma Stress* 1997;10:425-36.

135. Zohar J, Amital D, Miodownik C, Kotler M, et al. Double-blind placebo-controlled pilot study of sertraline in military veterans with posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:190-5.

7. Behandling av generaliserat ångestsyndrom, GAD

Slutsatser

- Flera läkemedel (Evidensstyrka 1) samt kognitiv beteendeterapi (Evidensstyrka 2) har en dokumenterad effekt. Behandlingarna ger oftast en ofullständig symtomlindring och funktionsförbättring (Evidensstyrka 1).
- Det finns starkt stöd för effekt av venlafaxin och paroxetin (Evidensstyrka 1) och måttligt stöd för effekt av sertralin och escitalopram (Evidensstyrka 2).
- Det finns starkt stöd för korttidseffekt av alprazolam, diazepam och lorazepam (Evidensstyrka 1). Långtidsbehandling är förknippad med hög risk att utveckla beroende (Evidensstyrka 1). Det finns ett begränsat stöd för att buspiron har en effekt likvärdig alprazolam, diazepam och lorazepam (Evidensstyrka 3).
- Det finns måttligt stöd för effekt av hydroxyzin i studier på upp till tre månader (Evidensstyrka 2).
- Det finns ett måttligt stöd för effekt av kognitiv beteendeterapi (Evidensstyrka 2).
- Det saknas studier av behandling med psykodynamiska metoder.
- Studier av kombinationsbehandlingar med psykofarmaka och psykoterapi saknas.

Inledning

Med generaliserat ångestsyndrom avses en kronisk bild av ängslan och dålig förmåga att slappna av. Farhågor och bekymmer som andra lätt kan slå bort blir för den sjuke ohanterliga och förstör vardagen. Lidandet blir ofta livslångt trots tillgängliga behandlingsalternativ. Patienterna konsumerar mycket sjukvård och missförstås ofta som somatiskt sjuka med åtföljande dyrbara utredningar.

Beteckningen generaliserat ångestsyndrom infördes 1980 genom tillkomsten av diagnosystemet DSM-III [186]. Diagnosen ”ångestneuros” delades då upp i paniksyndrom och generaliserad ångest. Detta motiverades av hypotesen att förekomsten av panikattacker skulle kunna förutsäga en särskilt god effekt av vissa läkemedel.

De ursprungliga kriterierna för generaliserat ångestsyndrom var mycket vida. Utan den hierarkiska begränsningen att generaliserat ångestsyndrom är en restgrupp när paniksyndrom, fobier och tvångssjukdomar uteslutits skulle kriterierna ha omfattat flertalet ångestdrabbade människor. Vid de successiva revisionerna av DSM har definitionen snävats in stegvis. I DSM-III-R betonas det utdragna förloppet, minst sex månader, att jämföra med endast en månad i DSM-III [170]. Samtidigt återinfördes möjligheten att ha såväl generaliserat ångestsyndrom som paniksyndrom samtidigt. I DSM-IV understryks framför allt att tillståndet måste vara av sådan grad att det orsakar avsevärt lidande, eller skadar yrkesmässig eller annan social funktion [79].

Revisionerna av DSM medför problem när forskningsresultat, som i strikt mening gäller fyra (eller fem) olika patientpopulationer, ska sammanfattas (dvs ångestneuros (ICD-8), generaliserat ångesttillstånd enligt ICD-10 samt generaliserat ångestsyndrom enligt DSM-III, DSM-III-R eller DSM-IV). Studier från Australien visar t ex en begränsad överlappning mellan de patienter som diagnostiserades enligt DSM-IV respektive ICD-10 [6,167].

Oberoende av vilka kriterier som används så är syndromet heterogent. Ångestbenägenhet–dystymi–depression–missbruk utgör ett släktskap. Samsjuklighet med specifik fobi, social fobi, agorafobi, paniksyndrom

och dystymi/depression är vanligt [34,96,174]. Nära hälften av dem med generaliserat ångestsyndrom har personlighetsstörningar. Flertalet av dessa hör till de hämmade och ängsliga [92]. Många ifrågasätter därför ändamålsenligheten i nuvarande diagnosystem. En del anser att sårbarheten bättre skulle beskrivas som en personlighetsstörning, snarare än som ett psykiatriskt syndrom [2]. Andra argumenterar för ett återinförande av ångestneurosbegreppet exempelvis som ett ångestdepressivt tillstånd eller ett allmänt neurotiskt syndrom [180].

De varierande innebörderna av begreppet generaliserat ångestsyndrom är inte det enda problemet. För att renodla behandlingssituationen utesluter många studier patienter med andra psykiatriska diagnoser liksom de kliniskt vanliga blandtillstånden av relationsproblem, lätt nedstämdhet och olika ångestmanifestationer. Detsamma gäller den stora gruppen som inte helt uppfyller kraven för diagnos, t ex pga en kortare sjukdomsperiod än sex månader. Sammantaget innebär detta att det blir svårt att överföra behandlingsresultat från studier till praktiken.

Epidemiologi

Livstidsförekomsten har i olika studier varierat mellan 1,5 och 5,4 procent av den vuxna (18–54 år) befolkningen och är ungefär dubbelt så hög hos kvinnor [42,101,182]. Bland personer över 55 års ålder har förekomsten rapporterats vara runt 7 procent [15]. Siffrorna blir något osäkra eftersom avgränsning gentemot andra tillstånd av blandad ångest och depression är svår att göra. Skulle man inkludera även ”ofullständigt generaliserat ångestsyndrom” skulle prevalensen ungefär fördubblas [182].

Förlopp

Vanligen kan inte debutåldern fastställas exakt eftersom de sjuka känt sig ängsliga så länge de kan minnas. Hos cirka hälften av patienterna debuterar symtomen under barndomen (syndromet kallas då i DSM-IV ”Överdriven ängslighet hos barn”) eller i tonåren. Generaliserat ångestsyndrom är väsentligen ett kroniskt tillstånd, men svårighetsgraden varierar över tiden. I en behandlingsstudie fann man exempelvis att 82 procent fortfarande var sjuka vid uppföljning efter fem år [187].

Skattningsskalor

Två skalor dominerar vilket medför att olika studier kan jämföras relativt väl. Det är dels en självskattningsskala, Spielbergers State-Trait Anxiety Inventory (STAI) [169], dels en expertskattningsskala, Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS, eller HAM-A) [89]. STAI består av två delar där ”state”, mäter förhållandena för stunden medan ”trait” (STAI-t), ger ett mått på individens generella benägenhet att oroa sig.

HARS innefattar skattningar på 14 delfrågor varav ingen specifikt gäller allmän ångslighet. Poängvärden över 14 brukar anses vara patologiska; högsta möjliga värde är 56. Både STAI och HARS har använts mycket, och anses lämpade i kontrollerade behandlingsstudier av generaliserat ångestsyndrom.

Ett problem med flertalet ångestskalor är att de har svårt att skilja ångesttillstånd från depression [16,62].

Placebo och psykologisk påverkan

Typiskt för placebokontrollerade studier av generaliserat ångestsyndrom är starkt varierande och ofta stora placeboeffekter. Även om exempelvis minimikraven är att tillståndet varat åtminstone sex månader och att HARS ska vara minst 18 poäng såväl före som efter en veckas enkelblind placebobehandling, så finner man vanligen att symtomnivån sjunker under 4–6 veckors placebomedicinering från ett medelvärde på kanske 20 till 10 på HARS [160]. Detta innebär en risk att en effektiv behandling inte visar effekt och därmed avfärdas. I vissa fall kan dock flera små studier slås samman i så kallade metaanalyser där det större patientantalet ökar möjligheten att påvisa effekter och ge ett precisare mått på effektens storlek.

Metod och litteratursökning

Granskningens fokus ligger på randomiserade, kontrollerade studier, samt på översikter och metaanalyser av dem. I huvudsak har endast studier där patienterna definierats enligt moderna diagnossystem tagits med. Äldre studier som förefaller omfatta likartade patientgrupper har

också inkluderats. Studier med farmakologisk placebogrupp eller trovärdig psykologisk kontrollgrupp är centrala när det gäller värdering av behandlingseffekt. Psykoterapistudier där jämförelsegruppen befinner sig på väntelista redovisas, men deras bevisvärde är begränsat.

Litteratur har sökts i Medline t o m september 2004 samt i Cochrane Library 2004-2. Förutom att använda termerna ”generalized anxiety” och ”generalized anxiety disorder” samt ”GAD”, har samtliga randomiserade studier som indexerats under rubriken ”anxiety disorders” gått igenom manuellt. Skälet är att generaliserat ångestsyndrom inte finns som övergripande kategori i databaserna. Litteraturlistorna i de identifierade studierna har granskats liksom ett stort antal översiktsartiklar. Litteratursökningen har inte haft någon språkrestriktion men endast studier på de skandinaviska språken samt engelska, tyska och franska har inkluderats i granskningen.

Behandlingsmetoder

De aktuella läkemedlen är buspiron, antidepressiva läkemedel, bensodiazepiner, antihistaminer samt betablockerare. Bland psykoterapierna har en tidigare dominans för psykoanalytiska terapier på senare tid successivt kompletterats med kognitiva tekniker, ofta med tillägg av beteendeterapeutiska moment såsom avslappningsträning och systematisk exponering för ångestförknippade situationer.

Utöver traditionell psykoterapi i personligt möte mellan patient och behandlare testas också självhjälpsprogram, vilket innebär psykoterapier där patienten får skrifter, ljudinspelningar och interaktiva datorprogram att arbeta självständigt med i sin vardagsmiljö.

Farmakologiska behandlingar

Alprazolam, diazepam och lorazepam

Det finns ett stort antal studier publicerade med olika bensodiazepiner (se Tabell 1–4). Av de preparat som är registrerade i Sverige har tre, alprazolam, diazepam och lorazepam, studerats vid generaliserad ångest. Samtliga har visat effekt i placebokontrollerade studier

[1,86,100,121,130,162], i studier där två bensodiazepiner jämförts med varandra och med placebo [7,8,44,47,78,105,117,120,141,142,166,190] samt i studier där ett bensodiazepin jämförts med dels placebo, dels en annan substans [9,23,31,45,52,53,57,61,80,118,144,150]. Flertalet studier har endast pågått under fyra veckor.

I tre studier varade behandlingen mellan tre och åtta månader [48,75, 140]. Effekten föreföll kvarstå under hela behandlingstiden, men en stor del av patienterna blev inte symtomfria. Andelen med utsättningssymtom ökade ju längre behandlingen pågick men översteg inte 50 procent i någon av studierna. En svaghet med studierna är att de inte systematiskt skiljer mellan utsättningssymtom och ursprungliga ångestsymtom. Det finns studier som primärt studerar utsättningsproblematiken, men eftersom de inte behandlar frågan om behandlingseffekt redovisas de inte här.

Buspiron

De granskade studierna redovisas i Tabell 5 och 6. Flertalet studier avser generaliserat ångestsyndrom enligt DSM-III, där kravet på sjukdomens varaktighet var en månad. Eftersom de flesta patienterna i studierna uppgetts vara sjuka längre än sex månader bör dock resultaten vara överförbara till dagens kriterier.

Det finns 15 randomiserade studier som jämför buspiron med placebo och i 10 av dessa jämfördes samtidigt buspiron med olika bensodiazepiner [39,41,59,74,85,109,126,127,128,132,151,156,171,178,184]. Studierna har lågt till medelhögt bevisvärde men visar genomgående att buspiron har likvärdig effekt med de jämförbara bensodiazepinerna.

Kontrollerade långtidsstudier saknas [137,149]. En tidig studie fann att buspiron tycktes effektivare för kvinnor än för män [151] något som inte bekräftats i senare studier. Tre studier har sett en effekt på såväl ångest som alkoholkonsumtion hos alkoholberoende patienter med generaliserad ångest [107,119,178].

De vanligaste biverkningarna är yrsel, huvudvärk, illamående, koncentrationsproblem och ökad oro.

Behandling med antidepressiva läkemedel

De granskade studierna återfinns i Tabell 7 och 8.

Imipramin

Fyra studier har utvärderat effekten av det tricykliska antidepressiva läkemedlet imipramin. Den första, från 1986, drevs innan DSM-III införts [97]. Deltagarna rekryterades med hjälp av annonsering och fördelades slumpvis till antingen placebo, en bensodiazepin (klordiazepoxid) eller imipramin. Såväl patienter som läkare skattade effekten av imipramin som bättre eller likvärdig med klordiazepoxid, och båda som bättre än placebo.

Imipramin jämfördes med alprazolam i en studie baserad på DSM-III-kriterier [90]. Effekterna var likvärdiga. Det går inte att dra några slutsatser eftersom hanteringen av bortfall var bristfällig.

En välgjord studie jämförde imipramin med trazodon (ett antidepressivt medel som inte är godkänt i Sverige), diazepam samt placebo [146]. Diagnosen sattes med DSM-III-kriterier. Imipramin var ungefär lika effektiv som trazodon, båda var effektivare än diazepam, och alla tre substanserna hade bättre ångestreducerande effekt än placebo.

I en fjärde studie jämfördes imipramin mot paroxetin och diazepam [153]. Paroxetin och imipramin var likvärdiga och mer effektiva än diazepam. Undersökningen har väsentliga brister. Behandlingarna förefaller inte ha blindats och effekten beräknades enbart på de patienter som fullföljde studien.

SSRI-preparat

Det finns publicerade studier på tre SSRI-preparat, paroxetin, sertralinn och escitalopram vid generaliserad ångest. I två stora multicenterstudier har paroxetin dokumenterats ha en signifikant större effekt än placebo vid behandling under upp till åtta månader [152,176]. I en tredje studie var paroxetin effektivare än placebo men först efter sex veckors behandling [133].

Nyligen har stora korttidsstudier av sertralin [3] och escitalopram [55] publicerats. I båda studierna var de aktiva substanserna signifikant effektivare än placebo men behandlingseffekten var måttlig. Liksom i de flesta andra psykofarmakologiska studier uteslöts patienter med andra psykiatriska diagnoser vilket minskar resultatens tillämpbarhet i vanlig sjukvård påtagligt.

Venlafaxin

Sex studier har publicerats där venlafaxin jämförts mot placebo (se Tabell 9). I två av studierna ingick även fluoxetin och buspiron som jämförelsepreparat [4,56,83,114,148,155,163,164].

Fyra av studierna rekryterade patienter med ”ren GAD” och använde i stort sett identiska protokoll. Ett genomgående problem är att effektanalysen inte baseras på randomiserade patienter utan på antalet som fullföljt studien. I samtliga studier var det betydligt fler patienter på venlafaxin som uteslöts från effektbedömningen än i buspiron- och placebo-grupperna. En annan svaghet är att det saknas uppgifter om hur följsamhet med behandlingen värderats, och hur man kontrollerat eventuell användning av otillåtna psykofarmaka. Prövarna har lagt ner stora ansträngningar på att minimera förekomsten av depressiv samsjuklighet. Syftet har varit att kunna påvisa en specifik ångestreducerande effekt, oberoende av den antidepressiva som redan dokumenterats för venlafaxin.

Rickels jämförde tre olika doser av venlafaxin med placebo [148]. De två högre doserna (150 och 225 mg) var signifikant mer ångestreducerande än placebo. Drygt 20 procent avbröt studien i placeboarmen mot 36–43 procent av dem som behandlades med venlafaxin. Frekvensen biverkningar ökade med dos, utan att antalet behandlingsavbrott förändrades.

Två doser venlafaxin (75 mg och 150 mg) jämfördes med placebo och buspiron i en studie [56]. Den tillåtna maximala dosen av buspiron var något låg (30 mg) vilket möjligen kan ha gjort att buspiron-effekten underskattades. De båda venlafaxindoserna var ungefär lika effektiva som buspiron, men i det primära effektmåttet inte signifikant effektivare än placebo. Värderingen försvåras av att data är dåligt redovisade.

Betydligt fler i venlafaxin-grupperna uteslöts från effektberäkningen än i buspiron- och placebo-grupperna, något som innebär att de senare grupperna missgynnas.

Tre av studierna har en behandlingstid på 24 veckor [4,83,114]. I den ena randomiserades patienterna till antingen placebo eller till venlafaxin 75–225 mg [83]. Eftersom doseringen var fri inom intervallet går det inte att utläsa om det fanns ett dos-effektsamband. Venlafaxin var signifikant effektivare redan efter två veckors behandling. Cirka 70 procent uppnådde en minst 40-procentig förbättring mot cirka 45 procent av placebo-gruppens patienter. Fler patienter avbröt behandlingen i placebo-gruppen, men fler av dem som avbröt venlafaxin-behandlingen angav biverkningar som orsak. Totalt fullföljde knappt hälften av de venlafaxin-behandlade ett halvt års behandling mot cirka en tredjedel av placebo-gruppens patienter.

En studie jämförde tre olika fixa doser av venlafaxin med placebo [4]. Redan 37,5 mg var effektivare än placebo, men effekten inträdde snabbare och var mer uttalad av 75 och 150 mg doserna så att ett visst dos-effektsamband påvisades. Knappt hälften uppnådde en minst 50-procentig förbättring i placebo-gruppen mot cirka 75 procent av patienterna på den högsta venlafaxindosen. Bortfallet pga biverkningar var lägre än i den första långtidsstudien och jämförbart med placebo-gruppen. Däremot sågs betydande utsättningsproblem i gruppen som behandlats med 150 mg.

Eftersom depression och generaliserad ångest ofta förekommer samtidigt, även om ångestillståndet brukar utvecklas först, vore det värdefullt att undersöka effekten av behandling vid sådan samsjuklighet. De enda data som finns tillgängliga härrör från en subgruppsanalys i en studie av egentlig depression med samtidig ångest där venlafaxin var signifikant effektivare än placebo medan fluoxetin inte skilde sig från placebo [164].

Övriga läkemedel

Åtta studier har undersökt om *betablockerande medel* har effekt på generaliserad ångest [18,35,88,91,95,122,123,129]. Eftersom hjärtklappning och darrighet är vanliga ångestsymtom antog man att en dämpning av

dessa även skulle kunna ha effekt på ångestens psykiska komponenter. Studierna har varit kortvariga, inte sällan orsakat betydande biverkningar och har inte visat någon entydig ångestdämpande effekt. Studierna finns sammanfattade i Tabell 10.

Antihistaminet *hydroxyzin* har använts i fem studier [76,84,110,116,147]. Hydroxyzin var genomgående effektivare än placebo, i en studie jämförbart med buspiron och i en annan med bensodiazepiner. Den längsta studien pågick i 12 veckor, och inga utsättningsproblem rapporterades. Trötthet är den enda vanliga biverkningen och den avklingar oftast vid fortsatt behandling. Det finns ingen dokumentation om interaktion med andra läkemedel och inga rapporter om att hydroxyzin framkallar beroende. Studierna finns sammanfattade i Tabell 11.

Naturläkemedel samt akupunktur

Kava-kava är ett naturläkemedel som inte är godkänt i Sverige. Det förbjöds i Tyskland år 2002 pga ett flertal fall med livshotande leverskador, vilka ibland krävde levertransplantation. En Cochraneöversikt sammanfattade resultaten av elva korttidsstudier med att kava-kava förefaller effektivare än placebo och förhållandevis säkert [131]. Översikten efterlyste effekt- och säkerhetsdokumentation vid längre tids användning.

Inga studier av behandling med *johannesört* vid generaliserat ångestsyndrom har påträffats.

Valerianaextrakt jämfördes med diazepam och placebo i en studie av 36 patienter med generaliserat ångestsyndrom enligt DSM-III-R [5]. Studien var således mycket liten och man fann inga signifikanta skillnader mellan de olika behandlingsgrupperna efter fyra veckors behandling.

En studie har identifierats där en *homeopatisk terapi* jämfördes med placebo [22]. Studien fann inga skillnader i effekt, men båda grupperna förbättrades.

Effekten av *akupunktur* har studerats i två randomiserade studier [73,87]. Speciellt den större undersökningen är intressant eftersom den visade på en påtagligt större effekt om akupunktur kombinerades med

systematisk avslappning än om de båda behandlingarna gavs individuellt [87]. Effekterna kvarstod vid uppföljning av en tredjedel av patienterna efter ett år. Studien är knapphändigt redovisad, och de ingående patienterna förefaller ha haft måttliga ångestbesvär. Effekten värderades endast genom självskattning.

Psykoterapier

Medan en kemisk substans är densamma i olika studier och vid olika tidpunkter gäller detta inte psykoterapierna. Varje psykoterapeutiskt möte är unikt. Även om utövaren tillämpar en manual handlar mycket om läkekonst snarare än ett i detalj reglerat beteende. Ett genomgående problem med psykoterapistudier är att studierna omfattar få patienter. En ytterligare svaghet, särskilt i äldre studier, är att det saknas oberoende skattare av effekten. Slutligen är vetenskapliga studier av längre behandlingstider sällsynta. I granskningen har 28 studier inkluderats, varav 3 håller ett högt bevisvärde och 13 ett medelhögt.

Klientcentrerad terapi

I granskningen har klientcentrerad terapi ("non-directive therapy", "Rogerian therapy" eller "counselling") setts som en psykologisk placebo-kontakt mot vilken aktiv psykoterapi kan jämföras. Den uppfattas av utövarna som en specifik terapimetod, men av andra som det grundläggande i alla slags samtalsbehandlingar [154]. En systematisk genomgång av olika psykoterapiformer fann bara svagt stöd för metodens effekt [157] och en randomiserad studie såg ingen fördel med klientcentrerad terapi jämfört med vanlig allmänläkarkontakt vid emotionella problem [81]. Frågan är dock inte definitivt avgjord eftersom ett par stora studier av deprimerade patienter i primärvård fann likartad effekt av kognitiv beteendeterapi, antidepressiva läkemedel och klientcentrerad psykoterapi [46,165].

Beteendeterapi, kognitiv terapi och kognitiv beteendeterapi

De principer som används i beteendeterapi vid generaliserat ångest är framför allt olika typer av tillämpad avslappning, självinstruktionsträning med exponering samt EMG med biofeedback. Exponering, som är central i exempelvis behandling av fobier, blir svår att praktisera vid

generaliserat ångestsyndrom eftersom symtomen oftast inte är kopplade till bestämda situationer.

Uppdelningen i beteendeterapi, kognitiv terapi och kognitiv beteendeterapi är delvis subjektiv och möjlig att ifrågasätta. I synnerhet gränsdragningen gentemot beteendeterapi är diffus (t ex problemlösningstekniker och ”stress-inoculation training”). Studier fram till sent 1980-tal använde en kognitiv modell med fokus på självbeskrivningar. Senare studier tillämpar oftast den modell för kognitiv beteendeterapi som publicerats av Beck och Emery där det kognitiva fokus läggs på insikt i irrationella grundantaganden [14].

Kognitiv terapi har åtnjutit växande uppmärksamhet och förhoppningar sedan 1960-talet då metoden utvecklades. Liksom psykoanalysen syftar den till att göra patienten medveten om tankemönster och hur de kan påverka känslor och handlingar. Patienten uppmuntras att ifrågasätta tankar som förefaller skapa eller vidmakthålla symtom, som t ex ”alla måste tycka om mig, annars sker något förfärligt”. Till skillnad från den ursprungliga psykoanalysen fästs föga intresse för att förstå tankarnas uppkomst genom att rekonstruera barndomen. Ren kognitiv terapi har inte studerats ofta vid generaliserad ångest utan vanligen läggs träningsmodeller från beteendeterapi in, och det blir i praktiken fråga om KBT.

Det finns 26 studier som uppfyllde kriterierna vid granskning (se Tabell 13). Terapierna har endera jämförts mot väntelista, mot psykologisk placebo, mot varandra eller mot läkemedel. Psykodynamisk terapi har ingått som jämförelse i en studie, i övrigt utgörs de psykologiska terapierna av olika typer av beteendeterapi, kognitiv terapi och kognitiv beteendeterapi.

Jämförelser mot väntelista

Samtliga studier där aktiv behandling jämförts med väntelista visade att terapi var överlägset.

Jämförelser mot placebo

Sju studier jämförde aktiv behandling mot psykologisk placebo, varav fyra bedömdes ha medelhögt eller högt bevisvärde.

Borkovec och medarbetare randomiserade 66 patienter med generaliserat ångestsyndrom till tre alternativa behandlingar: kognitiv beteendeterapi och avslappningsträning, enbart avslappningsträning eller enbart klientcentrerad psykoterapi [24,25]. Behandlingen gavs två gånger i veckan i sex veckor och följdes upp efter ett halvår. Avslappning och kognitiv beteendeterapi gav likvärdiga resultat, bättre än placebo men effekterna var måttliga. Resultaten vid uppföljning efter 6 respektive 12 månader var svårtolkade pga andra behandlingsinsatser och stora bortfall. I en tidigare studie av Borkovec fick 32 patienter tillämpad avslappning i kombination med beteendeterapi, kognitiv terapi eller stödterapi [26]. Samtliga behandlingsalternativ var likvärdiga.

I en liten studie på 46 geriatriska patienter, varav effekten endast beräknades på 31, såg Stanley och medarbetare ingen skillnad mellan KBT och traditionell stödterapi [172]. I en senare studie jämfördes KBT med ”minimal contact control” för en grupp om 85 äldre patienter [173]. Av patienterna i kognitiv beteendeterapigruppen svarade 45 procent, jämfört med 8 procent i kontrollgruppen, på behandlingen. Större delen av effekterna kvarstod vid uppföljning ett år senare men inga patienter återvann normal funktion.

Wetherell och medarbetare randomiserade 75 äldre patienter till kognitiv beteendeterapi, eller till en diskussionsgrupp fokuserad på ämnen som vållar oro, eller till väntelista [183]. De båda grupperna som fick aktiv terapi förbättrades relativt väntelistan. Vid behandlingens slut var deltagarna i kognitiv beteendeterapigruppen något mer förbättrade än de i diskussionsgruppen men vid uppföljning sex månader senare sågs inga skillnader. Slutsatsen blev att det inte fanns stöd för en specifik effekt av kognitiv beteendeterapi.

Jämförelse med annan behandling

Arntz jämförde tillämpad avslappning, kognitiv terapi och väntelista i en randomiserad studie på 45 patienter [10]. Både completeranalys och ITT-analys visade att avslappning och kognitiv terapi var effektiva. Vid uppföljning en månad senare tenderade avslappning vara mer effektiv men skillnaden hade försvunnit vid uppföljning efter sex månader. Av patienterna på kognitiv terapi var 55 procent då förbättrade (STAI-trait)

jämfört med 53,3 procent för patienterna som erhållit tillämpad avslappning. Även Öst och Breitholtz som jämförde kognitiv terapi och tillämpad avslappning i en randomiserad studie på 36 patienter fann att terapierna var likvärdiga såväl direkt efter terapiernas slut som vid uppföljning efter ett år [191].

Dessa resultat står i kontrast till dem som erhöles av Butler och medarbetare [38]. Studien på 57 patienter jämförde ren kognitiv terapi (trots att den kallades kognitiv beteendeterapi) med ren beteendeterapi och väntelista. Terapin omfattade upp till tolv sessioner som ljudbandades och utfördes av två erfarna terapeuter. Effekterna mättes med en mängd etablerade mått, bl a STAI-trait, HARS och Beck Anxiety Index. Oavsett vilket mått som valdes var kognitiv terapi mer verksamt. Effekterna kvarstod vid uppföljning efter sex månader.

Två studier jämförde kognitiv beteendeterapi med diazepam och placebo. Den ena studien var trearmad, med 31 patienter som behandlades under sex veckor [135]. Såväl efter sex veckor som vid uppföljning efter ett år verkade kognitiv beteendeterapi ge bättre resultat. Den andra studien omfattade 101 patienter som randomiserades till kognitiv beteendeterapi, diazepam, placebo, kognitiv beteendeterapi och diazepam eller kognitiv beteendeterapi och placebo [134,136]. Behandlingen varade i tio veckor. Då behandlingen avslutades liksom vid uppföljning sex månader senare hade kognitiv beteendeterapigrupperna förbättrats mest. Diazepam var inte mera effektivt än placebo men författarna noterade att dosen diazepam kan ha varit för låg.

Psykodynamisk terapi ingår som en jämförelse i en studie av Durham och medarbetare. Syftet var att jämföra kognitiv terapi, psykodynamisk terapi och beteendeterapi ("anxiety management training") [66,67,69,70]. Emellertid lades beteendeträning till den kognitiva terapin och således blev det frågan om kognitiv beteendeterapi.

Upplägget av den psykodynamiska delen var så skild från vanlig dynamisk korttidsterapi, att tolkningen av resultaten blir mycket osäker [124]. Tekniken som användes baserades på äldre former av långtidsterapi. Omfattningen och intensiteten var dessutom otillräcklig.

Den tillämpade beteendeterapin omfattade information om ångestsymtom, förslag till anpassningsmetoder och hemläxor. Terapin gavs av underläkare utan tidigare erfarenhet av sådant arbete. Endast kognitiv beteendeterapi gavs professionellt. Kognitiv beteendeterapi och beteendeterapi var jämförbara när behandlingen avslutades. Vid uppföljningen efter ett år var kognitiv beteendeterapi överlägset de andra båda terapierna [69].

De få studier som undersökt effekten av *biofeedback* vid spänning och ångest har inte visat någon tilläggs effekt i förhållande till enkel avslappningsträning [17,138,139].

Effekten av *hypnos/meditation* som tillägg till avslappningsträning är inte studerat för generaliserat ångestsyndrom. Ett par metaanalyser antyder att meditation respektive hypnos kan vara värda vidare studium som tilläggsbehandling även vid generaliserat ångestsyndrom [104,175].

Sammanfattningsvis finns det välgjorda studier som styrker en effekt av kognitiv beteendeterapi vid generaliserat ångest. I och med att det även finns enstaka, likaså välgjorda studier som inte entydigt visar effekt blir dock stödet för effekt för närvarande måttligt. För övriga terapier är underlaget otillräckligt för att kunna dra några säkra slutsatser.

Psykodynamisk psykoterapi

Någon adekvat kontrollerad studie rörande psykodynamisk terapi vid generaliserat ångestsyndrom har inte kunnat återfinnas. Avsaknaden av sådana studier är förvånande med tanke på i vilken omfattning sådana behandlingar används sedan decennier.

Interpersonell psykoterapi (IPT)

Interpersonell psykoterapi har inte studerats vid generaliserat ångestsyndrom, vilket är överraskande eftersom den visat sig verksamt i flera kontrollerade studier vid depression. Patienter med generaliserat ångestsyndrom har ofta relationsproblem och interpersonell psykoterapi borde därför vara intressant. En studie av viss relevans omfattade 157 primärvårdspatienter med egentlig depression, varav en del också hade generaliserat ångestsyndrom eller paniksyndrom [33]. Patienterna

slumpfördelades till antingen det antidepressiva läkemedlet nortriptylin eller manualbaserad IPT. De två terapierna visade sig likvärdiga, oavsett om patienten led av generaliserat ångestsyndrom eller ej. De patienter som förutom depression även led av generaliserad ångest förbättrades dock betydligt långsammare än de övriga.

Familjeterapi

Inga studier har identifierats.

Kombinationsbehandling, långtidsbehandling

Det skulle vara rimligt att kombinationen av läkemedel och psykoterapi vore effektivare än behandlingarna var för sig. Detta har dock inte visats och knappt ens studerats. Det saknas även studier av långtidsterapi, vilket är en allvarlig brist när det gäller en långdragen sjukdom. Inte ens när det gäller långtidsförlopp efter korttidsterapi finns goda data. Seivewright, Tyrer och Johnson följde upp 210 patienter med generaliserat ångestsyndrom, paniksyndrom eller dystymi som ursprungligen slumpfördelats till endera självhjälpprogram, behandling med antidepressiva läkemedel eller kognitiv beteendeterapi. Fem år senare sågs ingen skillnad i långtidsresultat mellan de tre terapierna [161]. En längre uppföljning (8–14 år) av två randomiserade studier av kognitiv beteendeterapi lyckades endast spåra 30 respektive 55 procent av de ursprungliga deltagarna [67]. Flertalet uppfyllde fortfarande diagnoskriterierna och få ansåg själva att behandlingen gett bestående effekter.

Tabell 1 Bensodiazepiner jämförda med placebo.

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|---|---|-------------|---|---|---|------------|
| McCurdy 1978 [121] | Ångestneuros HARS > 21 Kort duration. Samtidiga depressions- symtom | 264 77 187 Medelålder 35 år | 4 veckor | Lorazepam medel 3,4 mg | Lorazepam > placebo | Lika god effekt på psykiska som somatiska symtom. Poolade data från 12 studier. Rekrytering oklar | Medelhögt |
| Pinosky 1978 [130] | Minst måttlig ångest på HARS. Kort duration | 68 46 22 Medelålder 35 år | 4 veckor | Lorazepam medel 3,1 mg | Lorazepam > placebo | Lika god effekt på psykiska som somatiska symtom (HARS). Rekrytering oklar, manlig dominans | Medelhögt |
| Greiss 1980 [86] | Ångestneuros. Duration > 1 år | 62 11 51 Medelålder 42 år | 4 veckor | Alprazolam medel 1,4 mg | Alprazolam > placebo Stort bortfall i placebogrupp | Lika god effekt på psykiska som somatiska symtom (HARS). Rekrytering från privat medicinklinik | Medelhögt |
| Aden 1983 [1] | Ångest med samtidig depressivitet. HARS cirka 30 | 462 Kön och medelålder ej redovisade | 4 veckor | Alprazolam 0,5–3 mg, medel- dos inte rappor- terad | Alprazolam > placebo Effekt på depres- sionen, psykiska och somatiska symtom. HARS reducerar med cirka 12 poäng på alprazolam och 6 poäng på placebo | Bristfällig beskrivning av studien. ITT-analys gjord | Medelhögt |
| Kerry 1983 [100] | Neurotisk ångest. Duration > 12 månader för 75% | 30 11 19 Medelålder 36 år (alprazolam) 43 år (placebo) | 4 veckor | Alprazolam 1,5–3 mg | Alprazolam > placebo Stort bortfall i placebogrupp | Stor reduktion i HARS på alprazolam. Patienterna rekryterade i psykiatrisk öppenvård | Medelhögt |
| Shapiro 1982 [162] | Ångestneuros. Duration > 6 månader för 75% | 224 82 142 Medelålder 29 år | 6 veckor | Diazepam 5–40 mg, medel- dos 21 mg. Alla fick dess- utom kort psyko- dynamisk terapi | Ingen säker skillnad mot placebo efter första veckan | Hög dos diazepam. Patienter från psykiatrisk öppenvård | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|--|---|--|-------------|---|--|---|------------|
| Zung 1987 [189] | DSM-III GAD + > 6 månaders duration. Stor andel också deprimerade | 189 55 134 Medelålder 42 år | 3 veckor | Klorazepat 7,5–30 mg medeldos 20 mg | Klorazepat > placebo redan efter en vecka. Även effekt på depressiva symtom | Patienterna från psykiatrisk öppenvård. Mycket kort studie. Bortfall inte redovisat utan endast de som fullföljde | Lågt |
| Bresolin 1988 [32] | DSM-III GAD, alltså kort duration möjlig | 63 20 43 Alla äldre än 65 år. Medelålder 74 år | 30 dagar | Ketazolam 15–30 mg. Alla som inte svarat på 15 dagars behandling fick ytterligare 15 mg ketazolam | 30 mg = 15 mg > placebo. 30 mg gav mer biverkningar, särskilt trötthet | Äldre patienter från somatisk och psykiatrisk öppenvård. Nästan hälften stod på annan bensodiazepin före studien och denna sattes ut 4 dagar före randomisering | Lågt |
| Laakmann 1988 [108] | Blandad ångestneurosgrupp. Inga durationskrav | 121 "Completers" 101 32 69 Medelålder 35–40 år | 2 veckor | Metaklazepam 15 eller 30 mg | 30 mg = 15 mg > placebo. 30 mg gav mer biverkningar, särskilt trötthet | Orimligt kort studielängd. Effektberäkning endast av "completers", även om bortfallet var jämnt fördelat mellan de tre grupperna | Lågt |
| Scarpini 1988 [159] Samma protokoll som i Bresolin 1988 [32] | DSM-III GAD, dvs minst 1 månads studielängd | 92 19 73 Medelålder 41 år | 30 dagar | Ketazolam 15–30 mg. Alla som inte svarat på 15 dagars behandling fick ytterligare 15 mg ketazolam | 30 mg = 15 mg > placebo. 30 mg gav mer biverkningar, särskilt trötthet. Lika god effekt på psykiatriska som somatiska symtom | Patienter från somatisk och psykiatrisk öppenvård. Nästan hälften stod på annan bensodiazepin före studien och denna sattes ut 4 dagar före randomisering | Lågt |
| Casacchia 1990 [43] | DSM-IIIIR GAD | 36 13 23 Medelålder 42 år | 5 veckor | Etizolam 0,25 eller 0,5 mg | Etizolam 0,5 mg > 0,25 mg = placebo. 7 poäng större reduktion av HARS | Patienter från psykiatrisk öppenvård. Mest effekt på somatiska symtom. Stort bortfall i placebo och 0,25 mg-grupper | Medelhögt |

HARS = Hamilton Anxiety Rating Scale

Tabell 2 Studier där två olika bensodiazepiner jämförs med placebo.

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|---|--|-------------|--|---|---|------------|
| Singh 1974 [166] | "Ångestneuros". Ingen uppgift om duration, men merparten hade behandlats tidigare | 60 20 40 Medelålder 26 år | 4 veckor | Lorazepam 1–5 mg, diazepam 5–25 mg | Lorazepam = diazepam > placebo | Patienterna från psykiatrisk öppenvård. Bortfall 20 – huvudsakligen i placebogrupp. Mer biverkningar av diazepam än lorazepam | Lågt |
| Anhalt 1980 [7] | "Ångestneuros". Duration > 1 år | 101 34 67 Medelålder 43 år | 4 veckor | Ketazolam medeldos 55 mg, diazepam medeldos 30 mg | Ketazolam > diazepam > placebo | Patienter från psykiatrisk öppenvård. Färre biverkningar med ketazolam än diazepam. Mycket höga doser | Medelhögt |
| Kleber 1980 [105] | "Ångestneuros". 90% mer än 3 månader | 56 16 40 Medelålder 40 år | 4 veckor | Ketazolam medeldos 58 mg, diazepam medeldos 24 mg | Ketazolam > diazepam > placebo | Patienterna från psykiatrisk privatklinik. Färre biverkningar av ketazolam än av diazepam | Medelhögt |
| Maletzky 1980 [120] | "Ångestneuros" eller "blandad ångest och depression". 95% > 3 månaders duration | 86 41 45 Medelålder 37 år | 4 veckor | Alprazolam 0,5–3 mg (medelos 1,8 mg), diazepam 5–60 mg (medeldos 33 mg) | Alprazolam > diazepam = placebo | Patienterna från psykiatrisk privatklinik. Hög diazepam-dos som möjligen kan förklara sämre effekt | Lågt |
| Rickels 1980 [142] | "Ångestneuros". Nästan hälften med samtidig depression. Hälften sjuka > 1 år | 222 75 147 Medelålder 37 år | 6 veckor | Ketazolam, kvälldos medel 50 mg, ketazolam x 3, medeldos 26 mg. Diazepam x 3, medeldos 25 mg | Ketazolam = diazepam > placebo. Något bättre effekt på somatiska än psykiska symtom | Patienterna från somatisk och psykiatrisk öppenvård | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|---|--|--|--|---|---|------------|
| Cohn 1981 [47] | "Ångestsymtom". Cirka 65% > 1 år | 976 (1 168) Ungefär lika många män som kvinnor, medelålder drygt 40 år | 4 veckor | Alprazolam 0,5–3 mg, diazepam 10–60 mg. Medeldoser ej angivna | Alprazolam > diazepam > placebo. Lika god effekt på psy- kiska som somatiska symtom Mer biverkningar, speciellt sedering av diazepam | Öppenvård, 192 randomi- serade patienter uteslöts från effektberäkning | Lågt |
| Zung 1981 [190] | Ungefär DSM-III GAD. Inga krav på studie- längd | 165 145 completers 24 116 Medelålder 43 år | 4 veckor | Prazepam medeldos 27 mg. Diazepam medeldos 14 mg. Lorazepam medeldos 2,7 mg | Prazepam = diazepam = lorazepam = placebo | Somatisk öppenvård. Ganska stor studie men ingen skillnad mot place- bo. Effekt endast baserad på "completers" | Medelhögt |
| Fontaine 1983 [78,141] | DSM-III GAD samt > 6 månaders duration | 48 24 24 Medelålder 38 år | 4 veckor | Bromazepam 16 mg, diazepam 15 mg | Bromazepam > diazepam > placebo. Bromazepam effekt mot somatiska sym- tom | Psykiatrisk öppenvård. Liten studie, men trots det signifikanta skillnader mellan två bensodiazepi- ner. Konc-effektsamband för diazepam, men inte bromazepam | Högt |
| Rickels 1983 [141] | "Ångestneuros", flertalet skulle fått diagnosen DSM-III GAD | 164, men 13 uteslöts pga tidigt bortfall. Män 22%, kvinnor 78%. Medelålder 39 år | 4 veckor | Alprazolam medeldos 2 mg, diazepam medeldos 27 mg | Alprazolam = diazepam > placebo. Mer sedation på diazepam | Något bättre effekt på somatiska symtom | Medelhögt |
| Anseau 1985 [8] | RDC GAD, > 1 år, HARS > 20. Långtidskonsumerter av bensodiazepiner | 18 överkorsnings- design. 11 7 Medelålder 46 år | Svårtolkade siff- ror, aldrig längre än 18 dagar | Metylklonazepam medeldos 5 mg, lorazepam medeldos 14 mg | Metylklonazepam > lorazepam > placebo. Mycket hög dos lorazepam | Komplicerad design, svår- förståeliga doseringar. Mycket kroniska patien- ter | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|------------------------------------|---|--|--------------------|--|-------------------------------------|--|-------------------|
| Castillo 1987 [44] | DSM-III GAD. 65% > 6 månader. HARS > 17 | 96 43 53 Medelålder 29 år | 8 veckor | Alprazolam medeldos 2 mg, klobazam medeldos 44 mg | Alprazolam = klobazam = placebo | Endast efter 1 vecka var aktiv drog bättre än placebo | Medelhögt |
| Loo 1991 [117] | DSM-III-R GAD HARS > 20 | 269 85 184 Medelålder 45 år | 5 veckor | Tetrabamat 900 mg, lorazepam 4,5 mg | Tetrabamat = lorazepam > placebo | Tetrabamat ej bensodia- zepin. Mer biverkningar av lorazepam | Högt |

Tabell 3 Studier där bensodiazepin jämförs med substanser som inte används i Sverige, och med placebo.

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|------------------------------|---|--|-------------|--|---|--|------------|
| Goldberg 1979 [85] | "Psykoneuros" HARS > 20 | 120 Kön och ålder inte angivna | 4 veckor | Klordiazepoxid 30–80 mg, proklorperazin 15–40 mg (neuroleptikum) | Proklorperazin > klordiazepoxid ≥ placebo | Mycket begränsad infor- mation om patienterna. Ej ITT, men litet bortfall | Lågt |
| Bjertnaes 1982 [19] | "Primär ångest" HARS > 9. Kortvariga symtom | 144 20 124 Medelålder 38 år | 6 veckor | Klordiazepoxid 30–60 mg, mianserin 30–60 mg (anti- depressivum) | Klordiazepam = mianserin = placebo | Ej ITT. Primärvårdspatienter | Lågt |
| Ceulemans 1985 [45] | DSM-III GAD. Kortvariga symtom. Medel HARS ca 20 | 83 27 56 Medelålder 43 år | 2 veckor | Ritanserin 5 eller 10 mg (5HT–2-recep- torblockerare), lorazepam 4 mg | Ritanserin 10 mg = lorazepam >, ritanserin 5 mg = placebo | Primärvårdspatienter. Olämpligt kort behand- lingstid. Mer biverkningar av lorazepam | Medelhögt |
| de Jonghe 1989 [57] | DSM-III GAD (n=56) eller PD (n=8) HARS > 19. Ingen uppgift om varaktighet | 64 31 33 Medelålder 38 år | 4 veckor | Lorazepam 5 mg, suriklon 1,5 mg, (partiell GABA- agonist) | Lorazepam = suriklon = placebo | Patienterna från psykia- trisk öppenvård. 8 patien- ter som avbröt under första veckan uteslöts från effektberäkning | Medelhögt |
| Borison 1990 [23] | DSM-III GAD HARS >17. Ingen uppgift om varaktighet | 34 19 15 Medelålder 43 år | 4 veckor | Diazepam 15 mg, ipsapiron 15 eller 30 mg (liknar buspiron) | Diazepam = 15 mg, ipsapiron > placebo. 30 mg ipsapiron gav många avbrott pga biverkningar | Delrapport från Boyer 1993 [31] | Medelhögt |
| Kragh-Sörensen 1990 [106] | DSM-III GAD HARS > 14. Endast kortvariga symtom | 239 62 177 Medelålder 36 år | 2 veckor | Bromazepam 3 mg, klorprotixen 15 mg (neuroleptikum) | Bromazepam = klorprotixen > placebo | Primärvård, kort behand- lingstid | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3 fortsättning

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|---|--|--------------|---|--|--|------------|
| Anseau 1991 [9] | DSM-IIIIR GAD. Kortare duration än kriterier, HARS > 19 | 341 133 208 Medelålder 41 år | 4 veckor | Diazepam 15 mg, suriklon 0,3–1,2 mg | Diazepam = suriklon (samtliga doser) > placebo. Merparten av patienterna fortfarande symtomatiska efter 4 veckor. Mer biverkningar av diazepam | Psykiatrisk öppenvård 18 patienter uteslöts från effektberäkning, men detta påverkar inte resultatet | Medelhögt |
| Diamond 1991 [61] | DSM-IIIIR GAD HARS > 19 | 30 6 24 Ålder 20–59 år | 4 veckor | Lorazepam 4,5 mg, alpidem 225 mg (partiell GABA- agonist) | Alpidem = lorazepam = placebo. Mycket liten studie med risk för falskt negativa resultat | Inga utsättningsproblem med alpidem | Medelhögt |
| Boyer 1993 [31] | DSM-III GAD HARS > 17 | 249 Ingen uppgift om kön eller ålder | 4 veckor | Diazepam 15 mg, ipsapiron 15 eller 30 mg | Diazepam = ipsapiron 15 mg > ipsapiron 30 mg = placebo. Mycket mag–tarm- biverkningar av 30 mg ipsapiron | Effekt baserad på 203 patienter | Medelhögt |
| Cutler 1993 [52] | DSM-III GAD HARS > 17 | 317 Mellan 26 och 43% män. Ingen uppgift om ålder | 4 + 4 veckor | Lorazepam medeldos 3,6 mg, ipsapiron medeldos 18,5 mg | Lorazepam = ipsapiron > placebo. Mer utsättningsproblem med lorazepam | Effekt beräknad på 263 patienter. Krav på 2 veckors deltagande för att inkluderas. Ingen redovisning av skillnader i tidigt bortfall mellan behandlingarna | Lågt |
| Lydiard 1997 [118] | DSM-IIIIR | 192 89 103 Medelålder 42 år | 4 veckor | Alprazolam medeldos 2,6 mg, abecarnil medeldos 7 mg (partiell GABA- agonist) | Alprazolam = abecarnil > placebo. Utsättningsproblem med alprazolam | HARS minskade från ca 25 till 12 poäng i båda aktiva grupperna | Högt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3 fortsättning

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|---|--|-------------------------|---|--|---|--------------|
| Rickels 1997 [150] | DSM-III GAD HARS >19 80% > 6 månaders duration | 198 79 119 Medelålder 41 år | 8 veckor | Diazepam medeldos 20 mg, gepiron medeldos 19 mg (liknar buspiron) | Diazepam > gepiron > placebo. Gepiron långsam effekt, bättre än placebo efter 6 veckor | Stort bortfall på gepiron pga biverkningar. Utsättningsymtom efter diazepam | Högt |
| Fresquet 2000 [80] | DSM-IV GAD HARS > 17 | 68 | | Lorazepam 2–4 mg, lesopitron 40–80 mg (liknar buspiron) | | Subgruppsanalys från opublicerad studie som inte fann skillnader mellan lesopitron, lorazepam eller placebo | Ej bedömbart |
| Rickels 2000 [144] | DSM-IIIIR GAD HARS > 19 | 310 124 286 Medelålder 40 år | 6 veckor + 18 veckor | Diazepam medeldos 22 mg, abecarnil medeldos 12 mg | Diazepam ≥ abecarnil ≥ placebo. Efter diazepam i mer än 12 veckor utsätt- ningsproblem | Likartade biverkningar i båda aktiva grupperna | Högt |

Tabell 4 Långtidsstudier.

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|---|--|--|--|--|--|------------|
| Fabre 1981 [75] | "Kronisk ångest" HARS > 30 | 139 Effektberäkning på 95 67 28 Medelålder 31 år | 24 veckor + 2 veckor | Ketazolam medeldos 17 mg, diazepam medeldos 16 mg | Ketazolam = diazepam. Uttalad rebound/abstinens efter utsättning. Patienterna minskade sin dosering under behandlingstiden | Privat institut. Oklar rekrytering. Ingen pla- cebogrupp. Patienterna förblev symtomatiska (HARS cirka 18). Endast patienter som fullföljde 12 veckor inkluderades | Lågt |
| Rickels 1983 [140] | DSM-III GAD > 3 månader, flertalet > 1 år. HARS > 17 | 61 veckor + 60 veckor + 59 veckor 81 99 Ålder 21–65 år | 6 veckor + 18 veckor placebo, 14 veckor + 8 veckor placebo, 22 veckor + 2 veckor placebo | Alla hade först behandling i 6 veckor med diazepam. Diazepam medeldos 25 mg | Bevarad effekt vid behandlingens slut (ingen tolerans- utveckling) | Ju längre behandlingstid desto mer utsättnings- problem. Efter 8 månader visade 43% utsättnings- symtom | Lågt |
| Cohn 1984 [48] | DSM-III GAD 95% > 6 månader. HARS > 25 | 200 82 118 Medelålder 41 år | 16 veckor | Alprazolam medeldos 3,3 mg, lorazepam medeldos 5,4 mg | Alprazolam = lorazepam > placebo | Färre än hälften på aktiv substans fullföljde och mindre än 10% på pla- cebo. Ingen registrering av utsättningsproblem | Lågt |

Tabell 5 Buspiron och placebo.

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|--|--|------------------------|----------------------------|--|---|------------|
| Böhm 1990 [40] | "Primär ångest" HARS > 17. Flertalet > 6 månader | 40 10 30 Medelålder 72 år | 4 veckor | Buspiron medeldos 18 mg | Buspiron > placebo. Ingen skillnad i biverkningar | Kortvarig ångest hos gamla. Lika god effekt på psykiatriska som somatiska symtom. Flertalet symtomfria i buspirongruppen | Lågt |
| Tollefson 1992 [178] | DSM-III GAD och alkoholberoende. HARS > 18 | 51 37 14 Medelålder 38 år | 24 veckor | Buspiron medeldos 42 mg | Buspiron > placebo. Säker effekt först efter 12 veckor. Ingen klar effekt på alkoholintag | Patienterna var alkoholfria i mellan 30 och 90 dagar före studien | Medelhögt |
| Delle Chiaie 1995 [59] | DSM-IIIIR GAD HARS > 17 | 44 17 27 Ålder 18–60 år | 2 veckor + 4 veckor | Buspiron 15 mg | Buspiron > placebo. Påtagligt låg dosering av buspiron | Alla patienter behandlades först 5 veckor med lorazepam, sedan 2 veckor uttrappning av detta. Mer utsättnings-symtom på placebo | Lågt |
| Sramek 1996 [171] | DSM-III GAD HARS > 17 Lätt depression | 162 72 90 Medelålder 38 år | 6 veckor | Buspiron medeldos 30 mg | Buspiron > placebo, men bara om ett av fyra centra utslöts | Olämpligt utesluta ett centrum för att uppnå signifikans. Fler patienter avbröt pga biverkningar i buspirongruppen | Lågt |

Tabell 6 Buspiron jämfört med bensodiazepiner och placebo.

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|---|--|---|---|---|---|------------|
| Goldberg 1979 [85] | "Ångestneuros" HARS > 19 | 56 18 36 Medelålder 37 år | 4 veckor | Buspiron medeldos 20 mg, diazepam medeldos 19 mg | Buspiron = diazepam > placebo. Färre biverkningar av buspiron än av diazepam och placebo | Bortfall inte redovisat. Studien gjord i privat öppenvård | Lågt |
| Rickels 1982 [151] | "Primär ångest" HARS > 17 65% > 6 månader | 240 112 128 Medelålder 38 år | 4 veckor | Buspiron medeldos 20 mg, diazepam medeldos 20 mg | Buspiron = diazepam > placebo. Medel HARS fortfa- rande förhöjt | Modifierad ITT – endast de som behandlats 1 vecka inkluderades | Medelhögt |
| Wheatley 1982 [184] | "Ångest i minst 4 veckor" HARS > 14 | 131 38 93 Medelålder 45 år | 3 veckor | Buspiron 10–30 mg, diazepam 10–30 mg | Diazepam > buspiron > placebo. Obetydlig skillnad i biverkningar. Tveksam klinisk skillnad mellan buspiron och placebo | Primärvårdspatienter. Effekt beräknat på de som fullföljde (n=106). Samma bortfall i de tre grupperna | Medelhögt |
| Pecknold 1985 [127] | DSM-III GAD | 60 21 39 Medelålder 35 år | 4 veckor + 1 vecka | Buspiron max 40 mg, diazepam max 40 mg | Buspiron = diazepam > placebo | Dåligt redovisad studie, oklart om delrapport av Pecknold 1989 [128] | Lågt |
| Olajide 1987 [126] | DSM-III GAD > 3 månader | 33 10 23 | 3 gånger 3 veckor. Överkorsnings- studie | Ca 20 mg av både buspiron och diazepam | Diazepam > buspiron = placebo | Patienter med svår kronisk ångest. De flesta på långtidsbehandling med bensodiazepiner. Buspiron hindrar inte abstinens efter bensodia- zepiner | Medelhögt |
| Ross 1987 [156] | DSM-III GAD HARS > 17 Flertalet > 6 månader | 37 Endast de 30 som fullföljde redovisas | 4 veckor | Buspiron medeldos 32 mg, diazepam medeldos 29 mg | Buspiron = diazepam = placebo | Låg power | Lågt |
| Pecknold 1989 [128] | DSM-III GAD HARS > 17 60% > 6 månader | 125 45 80 Medelålder 35 år | 4 veckor | Buspiron medeldos 25 mg, diazepam medeldos 20 mg | Buspiron = diazepam > placebo. Ca 65% symtomfria mot 40% på placebo | Psykiatriska öppenvårds- patienter | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 6 fortsättning

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|---|--|-------------|--|------------------------------------|---|------------|
| Böhm 1990 [39] | "Ångestneuros" HARS > 17 | 60 24 36 Medelålder 37 år | 3 veckor | Buspiron medeldos 23 mg, klobazam medeldos 21 mg | Buspiron = klobazam > placebo | Somatiska öppenvårds- patienter. Något större effekt av klobazam | Medelhögt |
| Enkelmann 1991 [74] | DSM-III GAD HARS > 17 Flertalet > 6 månader | 94 48 46 Medelålder 35 år | 6 veckor | Buspiron medeldos 19 mg, alprazolam medeldos 1,9 mg | Buspiron = alprazolam > placebo | Större bortfall på bus- piron än alprazolam pga både biverkningar och icke-effekt. Patienter som avbröt inom 2 veckor ej med i effektberäkning | Medelhögt |
| Pollack 1997 [132] | DSM-IIIIR GAD HARS > 19 | 458 181 277 Medelålder 39 år | 6 veckor | Abecarnil 7–14 mg, buspiron 34 mg | Buspiron = abecarnil = placebo | Psykiatrisk öppenvård. Abecarnil är en exp drog som ej marknadsförs. Hälften i placebogruppen blev påtagligt förbättrade | Medelhögt |
| Laakmann 1998 [109] | DSM-III | 125 45 80 Medelålder ca 50 år | 4 veckor | Buspiron 15 mg, lorazepam 3 mg | Buspiron = lorazepam > placebo | Endast 10 patienter ran- domiserades till placebo. Endast patienter som kommit till 3 besök inklu- derades i effektberäkning. Låg dos buspiron | Medelhögt |

Tabell 7 Tricykliska antidepressiva läkemedel.

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|--|--|-----------------------------------|--|---|--|------------|
| Kahn 1986 [97] | Symtomatiska frivilliga med förhöjda ångestnivåer | 223 113 110 Medelålder 35 år | 8 veckor | Imipramin cirka 120 mg, klordiazepoxid cirka 50 mg | Imipramin = klordiazepoxid > placebo. Störst bortfall på imipramin | Måttlig behandlingseffekt, flertalet fortfarande symptomatiska efter 8 veckor. 19 patienter som avbröt första veckan uteslöts från effektberäkning | Medelhögt |
| den Boer 1987 [60] | Endast 5 av 50 patienter med GAD. Exkluderas | | | | | | |
| Kahn 1987 [98] | Endast 7 av 45 patienter med GAD. Exkluderas | | | | | | |
| Hoehn-Saric 1988 [90] | DSM-III GAD > 6 månader. HARS > 17 | 60 (68) 25 35 Medelålder 41 år | 6 veckor | Imipramin medeldos 91 mg, alprazolam medeldos 2,2 mg | Imipramin = alprazolam. Men alprazolam snabbare effekt. Mer biverkningar av imipramin | Placebogrupp saknas. Patienter som avbröt under de tre första veckorna uteslöts från effektkalkyl | Lågt |
| Rickels 1993 [146] | DSM-III GAD. 75% > 6 månader. HARS > 17 | 230 77 153 Medelålder 39 år | 8 veckor | Imipramin medeldos 135 mg, trazodon medeldos 235 mg, diazepam medeldos 26 mg | Imipramin = trazodon = diazepam > placebo. Mer biverkningar av imipramin och speciellt trazodon. Diazepam effektivast första 2 veckorna | Stor och välgjord studie | Högt |
| Rickels 2000 [145] | DSM-IIIIR GAD. Långtidsanvändning av bensodiazepiner | 107 59 48 Medelålder 48 år | Utsättningsstudie, 4–6 + 5 veckor | Imipramin medeldos 138 mg, buspiron medeldos 38 mg | Imipramin ≥ buspiron > placebo vad gäller att reducera abstinens och möjliggöra utsättning av bensodiazepiner | Välgjord studie. Av de som kunde sluta var 65 procent utan bensodiazepiner efter ett år | Högt |

Tabell 8 SSRI-preparat.

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|----------------------------|--|------------------|---|--|--|------------|
| Paroxetin | | | | | | | |
| Rocca 1997 [153] | DSM-IV GAD HARS > 17 | 81 33 38 Medelålder 35 år | 8 veckor | Paroxetin 20 mg, imipramin 50–100 mg, klordesmetyl- diazepam 3–6 mg | Paroxetin = imipramin > klordesmetyldiazepam | Endast completeranalys baserad på 63 patienter. Störst bortfall på imipra- min. Ingen placebogrupp | Lågt |
| Pollack 2001 [133] | DSM-IV GAD HARS > 19 | 324 Män 36% Kvinnor 64% Medelålder 40 år | 8 veckor | Paroxetin 20–50 mg | Paroxetin > placebo, men först efter 6 veckor. Signifikant fler i remis- sion på paroxetin | Samma bortfall på paroxetin och placebo | Högt |
| Rickels 2003 [152] | DSM-IV GAD HARS > 19 | 566 Män 45% Kvinnor 55% Medelålder 40 år | 8 veckor | 1. Paroxetin 20 mg 2. Paroxetin 40 mg 3. Placebo | 2 ≥ 1 > 3 <i>Remission:</i> 1. 30% 2. 36% 3. 20% | Stor välgjord studie, men ingen komorbiditet tilläts vilket begränsar generaliserbarheten. Inga uppgifter om utsättnings- problem | Högt |
| Stocchi 2003 [176] | DSM-IV GAD HARS > 19 | 652 561 i fortsättnings- delen Män 36% Kvinnor 64% Medelålder 43 år | 8 + 24 veckor | 1. Paroxetin 20–50 mg 2. Placebo | 1 > 2 (akut) 1 > 2 (fortsättnings- behandling) <i>Återfall:</i> 1. 11% 2. 40% | Stor välgjord studie, men ingen komorbiditet tilläts vilket begränsar generali- serbarheten | Högt |
| Sertralin | | | | | | | |
| Allgulander 2004 [3] | DSM-IV GAD HARS > 17 | 378 (373 ITT-grupp) 167 206 Medelålder 41 år | 12 veckor | 1. Sertralin 50–150 mg 2. Placebo | 1 > 2 Skillnad HARS 3, 7 <i>Remission:</i> 1. 31% 2. 18% | Stor välgjord studie, men ingen komorbiditet tilläts vilket begränsar generali- serbarheten | Högt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 8 fortsättning

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|------------------------|--|-------------|---|--|---|------------|
| Escitalopram | | | | | | | |
| Davidson 2004 [55] | DSM-I > IV GAD HARS | 315 | 8 veckor | 1. Escitalopram 10–20 mg 2. Placebo | 1 > 2 Skillnad HARS 3,9 Respons: 1. 58% 2. 38% | Stor välgjord studie, men ingen komorbiditet tilläts vilket begränsar generaliserbarheten | Högt |

Tabell 9 Venlafaxin.

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|-------------------------------|--|---|-------------|---|--|---|--|
| Davidson 1999 [56] | DSM-IV GAD HARS > 17 | 365 Män cirka 35% Kvinnor cirka 65% Medelålder 38 år | 8 veckor | Venlafaxin XR 75 eller 150 mg, buspiron 30 mg Placebo | Venlafaxin 75 mg = venlafaxin 150 mg = buspiron = placebo. Signifikant fler på aktiv substans > 50% förbättrade | Oklar grund för val av patientantal att basera effekt på. Mycket större bortfall på venlafaxin än på buspiron och placebo | Medelhögt |
| Silverstone 1999 [163,164] | DSM-IV Egentlig depression + ångest | 359 92 patienter med depression + GAD | 12 veckor | 1. Venlafaxin XR 75–225 mg 2. Fluoxetin 20–60 mg 3. Placebo | Venlafaxin XR ≥ fluoxetin > placebo (depression). Depression + GAD: Venlafaxin XR > fluoxetin = placebo | Primärt en depressions- studie. Subgruppsanalys av patienter med depres- sion + GAD | Lågt |
| Gelenberg 2000 [83] | DSM-IV GAD HARS > 17 | 251 Män 41% Kvinnor 59% Medelålder 39 år | 24 veckor | Venlafaxin XR 75–225 mg Placebo | Venlafaxin > placebo. För att en patient på aktiv substans skulle bli mer än 40% bättre behövde tre patienter behandlas | Endast 60 på aktiv sub- stans och 44 på placebo fullföljde. Fler avbröt pga biverkningar på venla- faxin, pga icke-effekt på placebo | Medelhögt |
| Rickels 2000 [148] | DSM-IV HARS > 17 | 347 154 193 Medelålder 40 år | 8 veckor | Venlafaxin XR, 75, 150 eller 225 mg Placebo | 225 mg = 150 mg > 75 mg = placebo | Betydligt större bortfall i alla aktiva grupperna – nära 40% mot 20% i placebogrupp | Medelhögt |
| Rolland 2000 [155] | Delrapport från Davidson 1999 [56] | | | | | | |
| Allgulander 2001 [4] | DSM-IV GAD HARS > 19 | 541 213 328 Medelålder 45 år | 24 veckor | Venlafaxin XR 37,5, 75 eller 150 mg Placebo | 150 mg ≥ 75 mg > 37,5 mg = placebo efter 8 veckor, även 37,5 mg bättre än placebo efter 24 veckor | Inga skillnader i bortfall mellan de aktiva grupper- na och placebo. Betydan- de utsättningsproblem, speciellt i 150 mg-grup- pen | Högt |
| Lenox-Smith 2003 [114] | DSM-IV GAD med eller utan lindrig depression. Primärvårdsstudie | 244 100 144 Medelålder 47 år | 24 veckor | 1. Venlafaxin XR 75–150 mg 2. Placebo | 1 > 2 men först efter 24 veckor och skillnad i HARS endast 2 poäng <i>Remission:</i> 1. 28% 2. 19% | Ingen uppgift om sexu- ella biverkningar eller utsättningsproblem. Företagsplanerad och företagsförfattad studie | Formellt hög kvalitet, men många tvek- samheter |

Tabell 10 Betablockerare.

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|---|--|--|--|---|---|------------|
| Burrows 1976 [35] | Kronisk, måttlig eller svår ångest. HARS ca 30 | 62 18 44 Medelålder 37 år | 3 veckor | Oxprenolol 80–560 mg, diazepam 5–35 mg Placebo | Oxprenolol = diazepam = placebo | Låg power, kort behandlingstid. Ingen effekt på blodtryck och puls – tveksam följsamhet? | Lågt |
| Johnson 1976 [95] | “Primär ångest”. Varaktighet knappt 6 månader i medeltal | 38 14 24 Medelålder 32 år | 3 veckor | Oxprenolol 80–560 mg, diazepam 5–35 mg Placebo | Diazepam > oxprenolol = placebo. Mer biverkningar av oxprenolol | Liten studie, kort behandlingstid | Medelhögt |
| Kathol 1980 [99] | Endast 2 av 26 patienter med GAD. Exkluderas | | | | | | |
| Hallstrom 1981 [88] | Primär ångest > 6 månader. HARS cirka 23 | 24 13 11 Medelålder 35 år | 2 + 2 + 2 + 2 veckor Överkorsningsstudie | 1. Propranolol 120–240 mg 2. Diazepam 15–30 mg 3. Propranolol + diazepam i samma doser 4. Placebo | 2 = 3 > 1 = 4 | Kort behandling. Risk för "carry-over". Liten, tveksamt kliniskt relevant effekt även av diazepam | Medelhögt |
| Saul 1985 [158] | Ofullständig rapport. Exkluderas | | | | | | |
| Peet 1986 [129] | DSM-III GAD Flertalet > 6 månader | 49 19 30 Medelålder 35 år | 3 veckor | Propranolol 160 mg, atenolol 100 mg Placebo | Propranolol = atenolol > placebo. Endast egenskattning | Mer biverkningar och bortfall på atenolol, sannolikt för hög dos | Medelhögt |
| Rickels 1986 [143] | Blandade diagnoser både panik, GAD och anpassningsstörning. Exkluderas | | | | | | |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 10 fortsättning

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|--|--|--|---|---|---|------------|
| Meibach 1987 [122,123] | Behandlingskrävande ångest > 3 månader. HARS ca 25 | 393 130 263 Medelålder 34 år | 3 veckor | 1. Propranolol 80, 160, 320 mg 2. Klordiazepoxid 30, 45, 75 mg 3. Placebo | 1 = 2 = 3 | Ej ITT, kort behandlings- tid. Måttligt med biverk- ningar, även på höga doser | Medelhögt |
| King 1987 [102] | Ofullständig rapport. Exkluderas | | | | | | |
| Hudson 1988 [91] | Generaliserad ångest, med eller utan depres- sion | 57 23 34 Medelålder 38 år | 4 + 4 + 4 veckor Överkorsnings- studie | Propranolol 80 eller 160 mg Placebo | Propranolol 80 mg = 160 mg > placebo | Svårtydd effektredovis- ning. Flertalet patienter fortsatt symtomatiska | Medelhögt |
| Cooper 1990 [49] | Blandad ångestgrupp, även paniksyndrom. Exkluderas | | | | | | |
| Bjerrum 1992 [18] | DSM-III GAD HARS > 15 | 50 Medelålder 32 år | 4 veckor | CGP-361 (beta- blockerare) 2 mg flupentixol, (neuroleptikum) 2 mg Placebo | CGP-361 = flupentixol = placebo | Liten studie – stor risk för falskt negativt resultat | Medelhögt |

Tabell 11 Hydroxyzin (Atarax).

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|---|--|--|---------------|---|--|--|------------|
| Rickels 1970 [147] | Blandad grupp ångest med eller utan depression | 130 30 100 Medelålder 42 år | 4 veckor | 1. Hydroxyzin medeldos 300 mg 2. Klordiazepoxid medeldos 35 mg 3. Placebo | 1 = 2 > 3 | Extremt hög dos hydroxyzin med åtföljande biverkningar. Inga standardiserade effektmått. Två mycket skilda patientgrupper ingick | Medelhögt |
| Goldberg 1973 [84] | "Ångest-neuros" med eller utan depression | 51 Kön inte redovisat Ålder 18–60 år | 4 veckor | Hydroxyzin 100–400 mg Placebo | Hydroxyzin > placebo, men kliniskt tveksam effekt | Ingen effekt på depressiva symtom. Höga doser aktiv substans | Medelhögt |
| Ferreri 1994 [76] Darcis 1995 [54] | DSM-IIIIR GAD HARS > 19 | (124) 110 44 66 Medelålder 43 år | 4 + 1 vecka | Hydroxyzin 50 mg Placebo | Hydroxyzin > placebo | 15 patienter på aktiv behandling och 13 på placebo avbröt och ingår inte i effektberäkning. Ingen ångestökning efter behandlingsslut | Medelhögt |
| Lader 1998 [110] | DSM-IV GAD HARS > 19 | 246 75 171 Medelålder 41 år | 4 + 1 vecka | Hydroxyzin 50 mg, buspiron 20 mg Placebo | Hydroxyzin > buspiron = placebo. Ingen ångestökning efter behandlingens slut | Låg dos buspiron. Tendens att buspiron hade effekt om samtidiga depressiva symtom | Medelhögt |
| Llorca 2002 [116] | DSM-IV GAD HARS > 19 | 334 106 228 Medelålder 43 år | 12 + 4 veckor | Hydroxyzin 50 mg, bromazepam 6 mg Placebo | Bromazepam ≥ hydroxyzin > placebo | Inga utsättningssymtom efter vare sig bromazepam eller hydroxyzin | Högt |

Tabell 12 Övriga biologiska studier.

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|------------------------------------|----------------|--|--------------------|----------------------------|---------------|--------------------|-------------------|
| Bonne 2003 [22] | DSM-IV GAD | 42 | 10 veckor | 1. Homeopati 2. Placebo | 1 = 2 | | Medelhögt |

Tabell 13 Psykoterapistudier.

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Uppföljning | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|----------------------------|--|---|--------------|--|---|--------------------------------------|------------|
| Raskin 1980 [138] | "Kronisk ångest" > 1 år | 31 8 23 Medelålder 34 år | 6 veckor baseline + 6 veckor behandling + 6 veckor obehandlad uppföljning | 3–18 månader | 1. EMG-feedback (18 gånger) 2. Transcendental meditation 3. Avslappningsträning (18 gånger) | 1 = 2 = 3 | | Medelhögt |
| Woodward 1980 [188] | "Kronisk ångest" | 27 11 16 Medelålder 40 år | 8 veckor (1 behandling/ vecka) | 4 veckor | 1. Kognitiv terapi 2. Beteendeterapi (tillämpad avslappning) 3. Kognitiv terapi + beteendeterapi 4. Väntelista | 3 > 1 = 2 > 4 | Ej ITT, ej operatio- nell diagnos | Lågt |
| Jannoun 1982 [94] | Blandad GAD och panik | 27 8 19 Medelålder 36 år | 6 veckor | 3 månader | 1. Kognitiv + avslappning + broschyr 2. Väntelista | 1 > 2. Effekt kvarstod efter 3 månader | Ej ITT | Medelhögt |
| Barlow 1984 [11] | DSM-III GAD | 9 | 14 veckor | 3–12 månader | 1. Kognitiv terapi + avslappning 2. Väntelista | 1 > 2. Effekt kvarstår efter behandling. Mycket liten studie | Ej ITT | Medelhögt |
| Blowers 1987 [20] | DSM-III GAD > 3 månader | 66 35 31 Medelålder 38 år | 10 veckor | 6 månader | 1. Kognitiv terapi + avslappning, 8 behandlingar 2. Stödterapi, 8 behandlingar (Rogeriansk) 3. Väntelista | 1 = 2 > 3 | Ej ITT, ej obero- ende bedömare | Lågt |
| Borkovec 1987 [27] | DSM-III GAD | 42 (effekt base- rad på 30) 13 17 Medelålder 22 år | 6 veckor | | 1. Kognitiv terapi + avslappning 2. Stödterapi (Rogeriansk) + avslappning. Elevterapeuter. Deltagare rekryterade på universitet | 1 ≥ 2 | | Lågt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 13 fortsättning

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Uppföljning | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|---------------------------------|---|---|---|-------------------|---|--|----------------------------|------------|
| Durham 1987 [71] | "Kronisk ångest, med eller utan panik" > 1 år | 51 (effekt beräk- nad på 41) 16 25 Medelålder 37 år | Max 16 behandlingar på 6 månader | 6 månader | 1. Beteendeterapi 2. KBT | 2 > 1 Speciellt vid uppfölj- ning | Ej operationell diagnos | Lågt |
| Lindsay 1987 [115] | "Kronisk ångest" | 40 16 24 Medelålder 37 år | 4 veckor (2 behand- lingar/vecka) | 3 månader | 1. Kognitiv terapi + avslappning 2. Beteendeterapi ("anxiety management") + avslappning 3. Lorazepam – 3 mg som trappades ut under behandlingstiden 4. Väntelista | 1 = 2 > 3 = 4 Helt inadekvat dosering av farmaka | Ej oberoende bedömare | Lågt |
| Borkovec 1988 [26] | DSM-III GAD | 32 (effekt base- rad på 30) 13 17 | 12 veckor | 6 + 12 månader | 1. Beteendeterapi 2. Kognitiv terapi 3. Stödterapi (Rogeriansk) Alla fick också tillämpad avslappning | 1 = 2 = 3 Låg power | | Medelhögt |
| Power 1989 [135] | RDC GAD | 31 4 27 Medelålder 34 år | 6 veckor | 1 år | 1. KBT (4 behandlingar) 2. Diazepam 3. Placebo | 1 = 2 > 3 Färre i KBT-grupp fick annan behandling under uppföljning | | Medelhögt |
| Power 1990 [134,136] | DSM-III GAD | 101 29 72 Medelålder 40 år | 10 veckor | 6 månader | 1. KBT 2. Diazepam + KBT 3. Placebo + KBT 4. Diazepam 5. Placebo | 1 = 2 = 3 > 4 = 5. Fler i 4 och 5 fick behandling under uppföljningstiden | Låg power | Medelhögt |
| Butler 1991, 1993 [38,36] | DSM-III-R GAD | 57 8 49 Medelålder 34 år | 4–12 behand- lingar, en per vecka | 6 + 18 månader | 1. Beteendeterapi 2. Kognitiv terapi 3. Väntelista | 2 > 1 > 3 | | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 13 fortsättning

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Uppföljning | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|---|--|---|-------------------------------------|-------------|--|---|--|------------|
| Barlow 1992 [12] | DSM-III-R GAD | 65 (effekt baserad på 44 patienter) Medelålder 41 år | 15 veckor | 2 år | 1. Beteendeterapi (tillämpad avslappning) 2. Kognitiv terapi 3. Kognitiv terapi + avslappning 4. Väntelista | 1 = 2 = 3 > 4. Effekter kvarstår efter 2 år, men många fort- farande med symtom | Ej ITT | Lågt |
| Rice 1993 [139] | DSM-III GAD > 1 år | 50 (effektberäk- ning på 45) 22 23 Medelålder 27 år | 4 veckor (8 behand- lingar) | 6 veckor | 1–3. Olika former av EMG-biofeedback 4. "Pseudomeditation" 5. Väntelista | 1 = 2 = 3 = 4 > väntelista. Små till måttliga effek- ter, kort uppföljning. Studenter och lärare | Låg power. Ej oberoende bedömare | Lågt |
| Durhan 1997, 1999, 1994 [66,69,70] | DSM-III-R GAD. 80% ytterligare psykiatriska diagnoser | 110 36 74 Medelålder 39 år | 6 månader | 1 år | 1. Beteendeterapi (anxiety management) 8–10 eller 16–20 gånger (ej adekvat utbildade terapeuter) 2. KBT 8–10 eller 16–20 gånger 3. Psykodynamisk terapi 8–10 eller 16–20 gånger (ej adekvat utformad terapi) | 2 > 1 > 3 Ingen effektskill- nad mellan 10 och 20 gånger behandling vid avslutning, men större effekt av längre behandling vid 1 års uppföljning | Ej ITT | Lågt |
| Biswas 1995 [17] | DSM-III-R GAD | 16, alla män Medelålder 32 år | 3 månader (12 behand- lingar) | 4 månader | 1. Beteendeterapi (biofeedback och avslappning) 2. KBT (möjligen snarare kognitiv terapi) 3. Bensodiazepiner | Inga signifikanta skillnader, men mycket liten studie | Låg power. Ej oberoende bedö- mare | Lågt |
| Borkovec 1995, 1993 [24,25] | DSM-III-R GAD. 80% ytterligare psykiatrisk diagnos | 66 (effekt baserad på 55) 19 36 Medelålder 38 år | 12 veckor | 1 år | 1. Beteendeterapi (tillämpad avslappning) 2. KBT 3. Stödterapi (Rogeriansk) | 2 = 1 > 3, speciellt vid uppföljning. Effekt på GAD gav effekt även på andra diagnoser | Ej ITT | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 13 fortsättning

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Uppföljning | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|---|---|----------------------------|--------------------|---|--|----------------------------------|------------|
| Stanley 1996 [172] | DSM-III-R GAD. Hälften ytterligare psykiatrisk diagnos | 46 (effekt beräknad endast på 31 patienter) 13 33 Medelålder 68 år | 14 veckor | 6 månader | 1. Grupp-KBT 2. Grupp-stödterapi | 1 = 2 Effekt även vid uppföljning | Ej ITT. Låg power | Lågt |
| Ladouceur 2000 [111] | DSM-IV GAD | 26 | 16 veckor | 1 år | 1. KBT 2. Väntelista (fördröjd behandling) | 1 > 2 Efter behandling av 2 ingen skillnad. Effekt kvarstår vid uppföljning | | Medelhögt |
| Öst 2000 [191] | DSM-III-R GAD | 36 10 26 Medelålder 40 år | 12 veckor | 1 år | 1. Beteendeterapi (tillämpad avslappning) 2. Kognitiv terapi | 1 = 2 Bevarad effekt efter 1 år | Låg power | Medelhögt |
| Bond 2002 [21] | DSM-III-R GAD | 60 (effekt beräknad på 44 patienter) 17 27 Medelålder 34 år | 8 veckor | | 1. Beteendeterapi (anxiety management) + placebo 2. Stödterapi + placebo 3. Beteendeterapi + buspiron 4. Stödterapi + buspiron | 1 = 2 = 3 = 4 Fler föll bort i grupp 3 och 4, men bortfallet per grupp inte redovisat. Mycket låg power | Ej ITT. Låg power | Lågt |
| Arntz 2003 [10] | DSM-III-R GAD. Stor komorbiditet | 45 15 30 Medelålder 36 år | 12 veckor/ 12 sessioner | 1 och 6 månader | 1. Kognitiv terapi 2. Tillämpad avslappning | 1 = 2 Cirka 55% återställda i båda grupperna | Låg power. Ej oberoende bedömare | Medelhögt |
| Dugas 2003 [64] | DSM-IV GAD | 52 15 37 Medelålder 41 år | 14 veckor/ 14 sessioner | 1 och 2 år | 1. KBT-grupp 2. Väntelista | 1 > 2 60% ej GAD efter terapi, 95% vid 2 års uppföljning | | Medelhögt |
| Stanley 2003 [173] | DSM-IV GAD. 65% även andra psykiatriska diagnoser | 80 21 64 Medelålder 66 år | 15 veckor/ 15 sessioner | 1 år | KBT-grupp Minimal kontakt | 1 > 2, även vid uppföljning. Patienterna bättre, men inte bra | | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 13 fortsättning

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Uppföljning | Behandling | Effekt | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|--|---|---|-------------|---|--|--|------------|
| Wetherell 2003 [183] | DSM-IV GAD. 50% även andra psykiatriska diag- noser | | 12 veckor/ 12 sessioner | 6 månader | KBT-grupp Diskussionsgrupp Väntelista | 1 ≥ 2 > 3 efter behandling. 1 = 2 vid uppföljning. Inget stöd för specifik effekt av KBT | | Högt |
| Durham 2004 [68] | DSM-IV GAD. 90% samsjuk- lighet bland de med dålig prognos | 94 (effekt beräk- nad på de 55 som fullföljde). 50 44 Medelålder 39 år | God prognos – 5 veckor/ 5 sessioner. Dålig prognos 9 eller 15 veckor/ sessioner | 6 månader | KBT 5 gånger KBT 9 gånger KBT 15 gånger ”Effectiveness”-studie | KBT (9) = KBT (15). Bättre resultat i 5 gånger-gruppen än i de båda övriga. Svag effekt i gruppen med dålig prognos | Låg power. Ej oberoende bedö- mare. Ej ITT | Lågt |

Tabell 14 Självadministrerad behandling.

| Författare År, referens | Diagnos | Antal patienter Män Kvinnor Ålder | Studielängd | Uppföljning | Behandling | Effekt | Bevisvärde |
|----------------------------|------------------|--|-------------|-------------|---|---|------------|
| Donnan 1990 [63] | ”Kronisk ångest” | 101 26 75 Medelålder 42 år | 3 månader | | 1. Kasset + broschyr + standardbehandling 2. Standardbehandling | 1 > 2 | Medelhögt |
| Bowman 1997 [30] | DSM-III-R GAD | 38 10 28 Medelålder 43 år | 4 veckor | 3 månader | 1. Broschyr + arbets- blad 2. Väntelista | 1 > 2 Effekt även efter 3 månader, men fortfarande sym- tom | Medelhögt |

HARS = Hamilton Anxiety Rating Scale
PD = paniksyndrom
STAI = Spielbergers State-Trait Anxiety Scale

Tabell 15 Uteslutna studier.

| Författare, år, referens | Orsak |
|---------------------------|---|
| Townsend 1975 [179] | Ej GAD, troligen inte randomiserad |
| Hutchings 1980 [93] | Frivilliga studenter, ej GAD |
| Leboeuf 1980 [112] | Ej randomiserad |
| Lehrer 1983 [113] | Oroliga friska, ej GAD |
| Cragan 1984 [50] | Oroliga somatiska patienter, ej GAD |
| Eayrs 1984 [72] | Ej randomiserad, ej GAD |
| Spencer 1986 [168] | Frivilliga studenter, ej GAD |
| Tarrier 1986 [177] | Blandtillstånd PD och GAD, endast väntelistekontroll |
| Deberry 1989 [58] | Oroliga friska, ej GAD |
| Gagne 1994 [82] | Ej GAD |
| King 1991 [103] | Endast 2 patienter med GAD |
| White 1992 [185] | Ej randomiserad |
| Crits-Christoph 1996 [51] | Öppen studie, ingen kontrollgrupp |
| Newman 1999 [125] | Endast 3 patienter |
| Barrowclough 2001 [13] | Blandade ångestdiagnoser, 19% med GAD, ej särredovisade |
| Borkovec 2002 [28] | Ej randomiserad |

Referenser

- Aden GC. Alprazolam in clinically anxious patients with depressed mood. *J Clin Psychiatry* 1983;44:22-4.
- Akiskal HS. Toward a definition of generalized anxiety disorder as an anxious temperament type. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1998;393:66-73.
- Allgulander C, Dahl AA, Austin C, Morris PL, et al. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:1642-9.
- Allgulander C, Hackett D, Salinas E. Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder: twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Psychiatry* 2001;179:15-22.
- Andreatini R, Sartori VA, Seabra ML, Leite JR. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. *Phytother Res* 2002;16:650-4.
- Andrews G, Slade T. The classification of anxiety disorders in ICD-10 and DSM-IV: a concordance analysis. *Psychopathology* 2002;35:100-6.
- Anhalt HS, Young R, Roginsky M. Double-blind comparison of ketazolam, diazepam and placebo in once-a-day vs t.i.d. dosing. *J Clin Psychiatry* 1980;41:386-92.
- Anseau M, Doumont A, Thiry D, von Frenckell R, Collard J. Initial study of methylclonazepam in generalized anxiety disorder. Evidence for greater power in the cross-over design. *Psychopharmacology (Berl)* 1985;87:130-5.
- Anseau M, Olie JP, von Frenckell R, Jourdain G, et al. Controlled comparison of the efficacy and safety of four doses of suriclone, diazepam, and placebo in generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1991;104:439-43.
- Arntz A. Cognitive therapy versus applied relaxation as treatment of generalized anxiety disorder. *Behav Res Ther* 2003;41:633-46.
- Barlow DH, Cohen A, Waddell MT, Vermilyea B, et al. Panic and generalized anxiety disorders: nature and treatment. *Behavior Therapy* 1984;15:431-49.
- Barlow DH, Rapee R, Brown T. Behavioral treatment of generalized anxiety disorder. *Behavior Therapy* 1992;23:551-70.
- Barrowclough C, King P, Colville J, Russell E, et al. A randomized trial of the effectiveness of cognitive-behavioral therapy and supportive counseling for anxiety symptoms in older adults. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:756-62.
- Beck AT, Emery G, Greenberg RL. *Anxiety disorders and phobia: A cognitive perspective*. New York: Basic Books; 1985.
- Beekman AT, Bremmer MA, Deeg DJ, van Balkom AJ, Smit JH, de Beurs E, et al. Anxiety disorders in later life: a report from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:717-26.
- Bieling PJ, Antony MM, Swinson RP. The State-Trait Anxiety Inventory, Trait version: structure and content re-examined. *Behav Res Ther* 1998;37:777-88.

17. Biswas A, Biswas D, Chattopadhyay P. Cognitive behaviour therapy in generalised anxiety disorder. *Indian Journal of Clinical Psychology* 1995;22:1-10.
18. Bjerrum H, Allerup P, Thunedborg K, Jakobsen K, Bech P. Treatment of generalized anxiety disorder: comparison of a new beta-blocking drug (CGP 361 A), low-dose neuroleptic (flupenthixol), and placebo. *Pharmacopsychiatry* 1992;25:229-32.
19. Bjertnaes A, Block JM, Hafstad PE, Holte M, Ottemo I, Larsen T, et al. A multicentre placebo-controlled trial comparing the efficacy of mianserin and chlordiazepoxide in general practice patients with primary anxiety. *Acta Psychiatr Scand* 1982;66:199-207.
20. Blowers C, Cobb J, Mathews A. Generalised anxiety: a controlled treatment study. *Behav Res Ther* 1987;25:493-502.
21. Bond AJ, Wingrove J, Valerie Curran H, Lader MH. Treatment of generalised anxiety disorder with a short course of psychological therapy, combined with buspirone or placebo. *J Affect Disord* 2002;72:267-71.
22. Bonne O, Shemer Y, Gorali Y, Katz M, Shalev AY. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of classical homeopathy in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:282-7.
23. Borison RL, Albrecht JW, Diamond BI. Efficacy and safety of a putative anxiolytic agent: ipsapirone. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:207-10.
24. Borkovec TD, Abel JL, Newman H. Effects of psychotherapy on comorbid conditions in generalized anxiety disorder. *J Consult Clin Psychol* 1995;63:479-83.
25. Borkovec TD, Costello E. Efficacy of applied relaxation and cognitive-behavioral therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:611-9.
26. Borkovec TD, Mathews AM. Treatment of nonphobic anxiety disorders: a comparison of nondirective, cognitive, and coping desensitization therapy. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:877-84.
27. Borkovec TD, Mathews AM, Chambers A, Ebrahimi S, et al. The effects of relaxation training with cognitive or nondirective therapy and the role of relaxation-induced anxiety in the treatment of generalized anxiety. *J Consult Clin Psychol* 1987;55:883-8.
28. Borkovec TD, Newman MG, Pincus AL, Lytle R. A component analysis of cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder and the role of interpersonal problems. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:288-98.
29. Borkovec TD, Ruscio AM. Psychotherapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 11:37-42; discussion 43-5.
30. Bowman D, Scogin F, Floyd M, Patton E, Gist L. Efficacy of self-examination therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Journal of Counseling Psychology* 1997;44:267-73.
31. Boyer WF, Feighner JP. A placebo-controlled double-blind multicenter trial of two doses of ipsapirone versus diazepam in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8:173-6.
32. Bresolin N, Monza G, Scarpini E, Scarlato G, et al. Treatment of anxiety with ketazolam in elderly patients. *Clin Ther* 1988;10:536-42.
33. Brown C, Schulberg HC, Madonia MJ, Shear MK, Houck PR. Treatment outcomes for primary care patients with major depression and lifetime anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1996;153:1293-300.
34. Brown TA, Campbell LA, Lehman CL, Grisham JR, Mancill RB. Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample. *J Abnorm Psychol* 2001;110:585-99.
35. Burrows GD, Davies B, Fail L, Poynton C, Stevenson H. A placebo controlled trial of diazepam and oxprenolol for anxiety. *Psychopharmacology (Berl)* 1976;50:177-9.
36. Butler G. Predicting outcome after treatment for generalised anxiety disorder. *Behav Res Ther* 1993;31:211-3.
37. Butler G, Cullington A, Hibbert G, Klimes I, Gelder M. Anxiety management for persistent generalised anxiety. *Br J Psychiatry* 1987;151:535-42.
38. Butler G, Fennell M, Robson P, Gelder M. Comparison of behavior therapy and cognitive behavior therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:167-75.
39. Böhm C, Placchi M, Stallone F, Gammans RE, et al. A double-blind comparison of buspirone, clobazam, and placebo in patients with anxiety treated in a general practice setting. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10(3 Suppl):38S-42S.
40. Böhm C, Robinson DS, Gammans RE, Shrotriya RC, et al. Buspirone therapy in anxious elderly patients: a controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10(3 Suppl):47S-51S.
41. Böhm C, Robinson DS, Gammans RE, Shrotriya RC, Alms DR, Leroy A, et al. Buspirone therapy in anxious elderly patients: a controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10(3 Suppl):47S-51S.
42. Carter RM, Wittchen HU, Pfister H, Kessler RC. One-year prevalence of sub-threshold and threshold DSM-IV generalized anxiety disorder in a nationally representative sample. *Depress Anxiety* 2001;13:78-88.
43. Casacchia M, Bolino F, Ecarl U. Etizolam in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind study versus placebo. *Curr Med Res Opin* 1990;12:215-23.
44. Castillo A, Sotillo C, Mariategui J. Alprazolam compared to clobazam and placebo in anxious outpatients. *Neuropsychobiology* 1987;18:189-94.
45. Ceulemans DL, Hoppenbrouwers ML, Gelders YG, Reyntjens AJ. The influence of ritanserin, a serotonin antagonist, in anxiety disorders: a double-blind placebo-controlled study versus lorazepam. *Pharmacopsychiatry* 1985;18:303-5.
46. Chilvers C, Dewey M, Fielding K, Gretton V. Antidepressant drugs and generic counselling for treatment of major depression in primary care: randomised trial with patient preference arms. *BMJ* 2001;322:772-5.
47. Cohn JB. Multicenter double-blind efficacy and safety study comparing alprazolam, diazepam and placebo in clinically anxious patients. *J Clin Psychiatry* 1981;42:347-51.

48. Cohn JB, Wilcox CS. Long-term comparison of alprazolam, lorazepam and placebo in patients with an anxiety disorder. *Pharmacotherapy* 1984;4:93-8.
49. Cooper SJ, Kelly CB, McGilloway S, Gilliland A. Beta 2-adrenoceptor antagonism in anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol* 1990;1:75-7.
50. Cragan M, Deffenbacher J. Anxiety management training and relaxation as self-control in the treatment of generalized anxiety in medical outpatients. *J Consult Psychol* 1984;31:123-31.
51. Crits-Christoph P, Conolly MB, Azarian K, Crits-Christoph K, Shappell S. An open trial of brief supportive-expressive psychotherapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Psychotherapy* 1996;33:418-30.
52. Cutler NR, Sramek JJ, Keppel Hesselink JM, Krol A, et al. A double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ipsapirone versus lorazepam in patients with generalized anxiety disorder: a prospective multicenter trial. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:429-37.
53. Cutler NR, Sramek JJ, Wardle TS, Hesselink JM, Roeschen JK. The safety and efficacy of ipsapirone vs. lorazepam in outpatients with generalized anxiety disorder (GAD): single site findings from a multicenter trial. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:303-8.
54. Darcis T, Ferreri M, Natens J, Burtin B, Deram P. A multicentre double blind placebo-controlled study investigating the anxiolytic efficacy of hydroxyzine in patients with generalized anxiety. *Human Psychopharmacology* 1995;10:181-7.
55. Davidson JR, Bose A, Korotzer A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depress Anxiety* 2004;19:234-40.
56. Davidson JR, DuPont RL, Hedges D, Haskins JT. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:528-35.
57. de Jonghe F, Swinkels J, Tuynman-Qua H, Jonkers F. A comparative study of suriclone, lorazepam and placebo in anxiety disorder. *Pharmacopsychiatry* 1989;22:266-71.
58. Deberry S, Davis S, Reinhard KE. A comparison of meditation-relaxation and cognitive/behavioral techniques for reducing anxiety and depression in a geriatric population. *J Geriatr Psychiatry* 1989;22:231-47.
59. Delle Chiaie R, Pancheri P, Casacchia M, Stratta P, et al. Assessment of the efficacy of buspirone in patients affected by generalized anxiety disorder, shifting to buspirone from prior treatment with lorazepam: a placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:12-9.
60. den Boer JA, Westenberg HG, Kamerbeek WD, Verhoeven WM, Kahn RS. Effect of serotonin uptake inhibitors in anxiety disorders; a double-blind comparison of clomipramine and fluvoxamine. *Int Clin Psychopharmacol* 1987;2:21-32.
61. Diamond BI, Nguyen H, O'Neal E, Ochs R, et al. A comparative study of alpidem, a nonbenzodiazepine, and lorazepam in patients with nonpsychotic anxiety. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:67-71.
62. Dobson KS. An analysis of anxiety and depression scales. *J Pers Assess* 1985;49:522-7.
63. Donnan P, Hutchinson A, Paxton R, Grant B, Firth M. Self-help materials for anxiety: a randomized controlled trial in general practice. *Br J Gen Pract* 1990;40:498-501.
64. Dugas MJ, Ladouceur R, Leger E, Freeston MH, et al. Group cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder: treatment outcome and long-term follow-up. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:821-5.
65. Durham RC, Allan T. Psychological treatment of generalised anxiety disorder. A review of the clinical significance of results in outcome studies since 1980. *Br J Psychiatry* 1993;163:19-26.
66. Durham RC, Allan T, Hackett CA. On predicting improvement and relapse in generalized anxiety disorder following psychotherapy. *Br J Clin Psychol* 1997;36(Pt 1):101-19.
67. Durham RC, Chambers JA, MacDonald RR, Power KG, Major K. Does cognitive-behavioural therapy influence the long-term outcome of generalized anxiety disorder? An 8-14 year follow-up of two clinical trials. *Psychol Med* 2003;33:499-509.
68. Durham RC, Fisher P, Dow MG, Sharp DM, et al. Cognitive behaviour therapy for good and poor prognosis generalized anxiety disorder: a clinical effectiveness study. *Clinical Psychology and Psychotherapy* 2004;11:145-57.
69. Durham RC, Hau C, Richard K, Stewart JB. One year follow-up of cognitive therapy, analytic psychotherapy and anxiety management training for generalized anxiety disorder: symptom change, medication usage and attitudes to treatment. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 1999;27:19-35.
70. Durham RC, Murphy T, Allan T, Richard K, et al. Cognitive therapy, analytic psychotherapy and anxiety management training for generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 1994;165:315-23.
71. Durham RC, Turvey AA. Cognitive therapy vs behaviour therapy in the treatment of chronic general anxiety. *Behav Res Ther* 1987;25:229-34.
72. Eayers C, Harvey PG. Behavioural group training for anxiety management. *Behavioural Psychotherapy* 1984;12:117-29.
73. Eich H, Agelink MW, Lehmann E, Lemmer W, Kliesser E. [Acupuncture in patients with minor depressive episodes and generalized anxiety. Results of an experimental study]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000;68:137-44.
74. Enkelmann R. Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1991;105:428-32.
75. Fabre LF, McLendon DM, Stephens AG. Comparison of the therapeutic effect, tolerance and safety of ketazolam and diazepam administered for six months to out-patients with chronic anxiety neurosis. *J Int Med Res* 1981;9:191-8.
76. Ferreri M, Hantouche EG, Billardon M. [Value of hydroxyzine in generalized anxiety]

- ety disorder: controlled double-blind study versus placebo]. *Encephale* 1994;20:785-91.
77. Fisher PL, Durham RC. Recovery rates in generalized anxiety disorder following psychological therapy: an analysis of clinically significant change in the STAI-T across outcome studies since 1990. *Psychol Med* 1999;29:1425-34.
78. Fontaine R, Annable L, Chouinard G, Ogilvie RI. Bromazepam and diazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 1983;3:80-7.
79. Frances AE. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-IV.* Washington D.C.: American Psychiatric Association; 1994.
80. Fresquet A, Sust M, Lloret A, Murphy MF, et al. Efficacy and safety of lesopitron in outpatients with generalized anxiety disorder. *Ann Pharmacother* 2000;34:147-53.
81. Friedli K, King MB, Lloyd M, Horder J. Randomised controlled assessment of non-directive psychotherapy versus routine general-practitioner care. *Lancet* 1997;350:1662-5.
82. Gagne D, Toye RC. The effects of therapeutic touch and relaxation therapy in reducing anxiety. *Arch Psychiatr Nurs* 1994;8:184-9.
83. Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, et al. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:3082-8.
84. Goldberg HL, Finnerty RJ. The use of hydroxyzine (Vistaril) in the treatment of anxiety neurosis. *Psychosomatics* 1973;14:38-41.
85. Goldberg HL, Finnerty RJ. The comparative efficacy of buspirone and diazepam in the treatment of anxiety. *Am J Psychiatry* 1979;136:1184-7.
86. Greiss KC, Fogari R. Double-blind clinical assessment of alprazolam, a new benzodiazepine derivative, in the treatment of moderate to severe anxiety. *J Clin Pharmacol* 1980;20:693-9.
87. Guizhen L, Yunjun Z, Linxiang G, Aizhen L. Comparative study of acupuncture combined with behavioral desensitization for treatment of anxiety neuroses. *Am J Acupunct* 1998;26:117-20.
88. Hallstrom C, Treasaden I, Edwards JG, Lader M. Diazepam, propranolol and their combination in the management of chronic anxiety. *Br J Psychiatry* 1981;139:417-21.
89. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
90. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD. Differential effects of alprazolam and imipramine in generalized anxiety disorder: somatic versus psychic symptoms. *J Clin Psychiatry* 1988;49:293-301.
91. Hudson CF. An evaluation of once daily long acting propranolol hydrochloride (Inderal LA and Half-Inderal LA) in the treatment of anxiety. A double-blind placebo-controlled general practice study. *Br J Clin Pract* 1988;42:419-26.
92. Hunt C, Issakidis C, Andrews G. DSM-IV generalized anxiety disorder in the Australian National Survey of Mental Health and Well-Being. *Psychol Med* 2002;32:649-59.
93. Hutchings DF, Denney DR, Basgall J, Houston BK. Anxiety management and applied relaxation in reducing general anxiety. *Behav Res Ther* 1980;18:181-90.
94. Jannoun L, Oppenheimer C, Gelder M. A self-help treatment program for anxiety state patients. *Behavior Therapy* 1982;13:103-11.
95. Johnson G, Singh B, Leeman M. Controlled evaluation of the beta adrenoceptor blocking drug oxprenolol in anxiety. *Med J Aust* 1976;1:909-12.
96. Judd LL, Kessler RC, Paulus MP, Zeller PV, Wittchen HU, Kunovac JL. Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study (NCS). *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1998;393:6-11.
97. Kahn RJ, McNair DM, Lipman RS, Covi L, Rickels K, Downing R, et al. Imipramine and chlordiazepoxide in depressive and anxiety disorders. II. Efficacy in anxious outpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:79-85.
98. Kahn RS, Westenberg HG, Verhoeven WM, Gispen-de Wied CC, Kamerbeek WD. Effect of a serotonin precursor and uptake inhibitor in anxiety disorders; a double-blind comparison of 5-hydroxytryptophan, clomipramine and placebo. *Int Clin Psychopharmacol* 1987;2:33-45.
99. Kathol RG, Noyes R, Jr., Slymen DJ, Crowe RR, et al. Propranolol in chronic anxiety disorders. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:1361-5.
100. Kerry RJ, McDermott CM. Alprazolam in the treatment of neurotic anxiety. *Pharmatherapeutica* 1983;3:451-5.
101. Kessler RC, Keller MB, Wittchen HU. The epidemiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2001;24:19-39.
102. King DJ, Devaney NM, Gilbert JK. A double-blind placebo controlled trial of a selective beta 2 adrenoceptor antagonist (ICI 118551) in chronic anxiety. *Int Clin Psychopharmacol* 1987;2:191-200.
103. King P, Barrowclough C. A clinical pilot study of cognitive-behavioural therapy for anxiety disorders in the elderly. *Behavioural Psychotherapy* 1991;19:337-45.
104. Kirsch I, Montgomery G, Sapirstein G. Hypnosis as an adjunct to cognitive-behavioral psychotherapy: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 1995;63:214-20.
105. Kleber RJ. Ketazolam compared to diazepam and placebo in the treatment of anxiety. *J Int Med Res* 1980;8:439-45.
106. Kragh-Sørensen P, Holm P, Fynboe C, Schaumburg E, et al. Bromazepam in generalized anxiety. Randomized, multi-practice comparisons with both chlorprothixene and placebo. *Psychopharmacology (Berl)* 1990;100:383-6.
107. Kranzler HR, Burleson JA, Del Boca FK, Babor TF, Korner P, Brown J,

- et al. Buspirone treatment of anxious alcoholics. A placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:720-31.
108. Laakmann G, Blaschke D, Hippus H, Schewe S. Double-blind randomized trial of the benzodiazepine derivative metaclazepam as compared with placebo treatment of outpatients with anxiety syndromes. *Pharmacopsychiatry* 1988;21:136-43.
109. Laakmann G, Schule C, Lorkowski G, Baghai T, et al. Buspirone and lorazepam in the treatment of generalized anxiety disorder in outpatients. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;136:357-66.
110. Lader M, Scotto JC. A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;139:402-6.
111. Ladouceur R, Dugas MJ, Freeston MH, Leger E, et al. Efficacy of a cognitive-behavioral treatment for generalized anxiety disorder: evaluation in a controlled clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:957-64.
112. Leboeuf A, Lodge J. A comparison of frontalis EMG feedback training and progressive relaxation in the treatment of chronic anxiety. *Br J Psychiatry* 1980;137:279-84.
113. Lehrer P, Woolfolk R, Rooney A, McCann B, Carrington P. Progressive relaxation and meditation. A study of psychophysiological and therapeutic differences between two techniques. *Behav Res Ther* 1983;21:651-62.
114. Lenox-Smith AJ, Reynolds A. A double-blind, randomised, placebo controlled study of venlafaxine XL in patients with generalised anxiety disorder in primary care. *Br J Gen Pract* 2003;53:772-7.
115. Lindsay WR, Gamsu CV, McLaughlin E, Hood EM, Espie CA. A controlled trial of treatments for generalized anxiety. *Br J Clin Psychol* 1987;26 (Pt 1):3-15.
116. Llorca PM, Spadone C, Sol O, Danniau A, et al. Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1020-7.
117. Loo H, Malka R, Hantouche E, Lancrenon S, Guelfi JD. [A controlled double-blind study of tetrabamate versus lorazepam and placebo in generalized anxiety]. *Encephale* 1991;17:295-300.
118. Lydiard RB, Ballenger JC, Rickels K. A double-blind evaluation of the safety and efficacy of abecarnil, alprazolam, and placebo in outpatients with generalized anxiety disorder. Abecarnil Work Group. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 11:11-8.
119. Malcolm R, Anton RF, Randall CL, Johnston A, Brady K, Thevos A. A placebo-controlled trial of buspirone in anxious inpatient alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16:1007-13.
120. Maletzky BM. Anxiolytic efficacy of alprazolam compared to diazepam and placebo. *J Int Med Res* 1980;8:139-43.
121. McCurdy L, Schatzberg AF. Studies with oral lorazepam in anxiety neurosis associated with depressive symptomatology. *J Clin Psychiatry* 1978;39(10 Pt 2):30-4.
122. Meibach RC, Dunner D, Wilson LG, Ishiki D, Dager SR. Comparative efficacy of propranolol, chlordiazepoxide, and placebo in the treatment of anxiety: a double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1987;48:355-8.
123. Meibach RC, Mullane JF, Binstok G. A placebo-controlled multicenter trial of propranolol and chlordiazepoxide in the treatment of anxiety. *Current Therapeutic Research* 1987;41:65-76.
124. Messer S, Warren S. *Models of Brief Psychodynamic Therapy: A Comparative Approach*: Guilford Publications; 1995.
125. Newman MG, Consoli AJ, Taylor CB. A palmtop computer program for the treatment of generalized anxiety disorder. *Behav Modif* 1999;23:597-619.
126. Olajide D, Lader M. A comparison of buspirone, diazepam, and placebo in patients with chronic anxiety states. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:148-52.
127. Pecknold JC, Familamiri P, Chang H, Wilson R, et al. Buspirone: anxiolytic? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1985;9:639-42.
128. Pecknold JC, Matas M, Howarth BG, Ross C, et al. Evaluation of buspirone as an antianxiety agent: buspirone and diazepam versus placebo. *Can J Psychiatry* 1989;34:766-71.
129. Peet M, Ali S. Propranolol and atenolol in the treatment of anxiety. *Int Clin Psychopharmacol* 1986;1:314-9.
130. Pinosky DG. Clinical assessment of the safety and efficacy of lorazepam, a new benzodiazepine derivative, in the treatment of anxiety. *J Clin Psychiatry* 1978;39 (10 Pt 2):24-9.
131. Pittler MH, Ernst E. Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:84-9.
132. Pollack MH, Worthington JJ, Manfro GG, Otto MW, Zucker BG. Abecarnil for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled comparison of two dosage ranges of abecarnil and buspirone. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 11:19-23.
133. Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, McCafferty JP, et al. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 2001;62:350-7.
134. Power K, Simpson R, Swanson V, Wallace LA. A controlled comparison of cognitive-behaviour therapy, diazepam, and placebo, alone and in combination, for the treatment of generalised anxiety disorder. *J Anxiety Disord* 1990;4:267-92.
135. Power KG, Jerrom D, Simpson D, Mitchell MJ, Swanson V. A controlled comparison of cognitive-behaviour therapy, diazepam and placebo in the management of general anxiety. *Behavioural Psychotherapy* 1989;17:1-14.
136. Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Wallace LA. Controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of generalized anxiety disorder in primary care. *Br J Gen Pract* 1990;40:289-94.
137. Rakel RE. Long-term buspirone therapy for chronic anxiety: a multicenter international study to determine safety. *South Med J* 1990;83:194-8.
138. Raskin M, Bali LR, Peeke HV. Muscle biofeedback and transcendental meditation. A controlled evaluation of efficacy in the treatment of chronic anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:93-7.

139. Rice KM, Blanchard EB, Purcell M. Biofeedback treatments of generalized anxiety disorder: preliminary results. *Biofeedback Self Regul* 1993;18:93-105.
140. Rickels K, Case WG, Downing RW, Winokur A. Long-term diazepam therapy and clinical outcome. *JAMA* 1983;250:767-71.
141. Rickels K, Csanalosi I, Greisman P, Cohen D, et al. A controlled clinical trial of alprazolam for the treatment of anxiety. *Am J Psychiatry* 1983;140:82-5.
142. Rickels K, Csanalosi I, Greisman P, Mirman MJ, et al. Ketazolam and diazepam in anxiety: a controlled study. *J Clin Pharmacol* 1980;20:581-9.
143. Rickels K, Csanalosi IB, Chung HR, Avallone MF, et al. The beta blocker atenolol in anxiety: A controlled study. *Current Therapeutic Research* 1986;40:149-55.
144. Rickels K, DeMartinis N, Aufdembrinke B. A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:12-8.
145. Rickels K, DeMartinis N, Garcia-Espana F, Greenblatt DJ, et al. Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *Am J Psychiatry* 2000;157:1973-9.
146. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:884-95.
147. Rickels K, Gordon PE, Zamostien BB, Case W, et al. Hydroxyzine and chlordiazepoxide in anxious neurotic outpatients: a collaborative controlled study. *Compr Psychiatry* 1970;11:457-74.
148. Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:968-74.
149. Rickels K, Schweizer E, Csanalosi I, Case WG, Chung H. Long-term treatment of anxiety and risk of withdrawal. Prospective comparison of clorazepate and buspirone. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:444-50.
150. Rickels K, Schweizer E, DeMartinis N, Mandos L, Mercer C. Gepirone and diazepam in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:272-7.
151. Rickels K, Weisman K, Norstad N, Singer M, et al. Buspirone and diazepam in anxiety: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 1982;43(12 Pt 2):81-6.
152. Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, Bellew K, et al. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003;160:749-56.
153. Rocca P, Fonzo V, Scotta M, Zanalda E, Ravizza L. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:444-50.
154. Rogers C. *Client-centered therapy: Its current practice, implications, and theory*. Boston: Houghton Mifflin; 1951.
155. Rolland P, Kabling A, Brannon G, Freeman A. Treatment of generalised anxiety disorder with venlafaxine XR. A randomised, double-blind trial in comparison with buspirone and placebo. *Clin Drug Invest* 2000;19:163-5.
156. Ross CA, Matas M. A clinical trial of buspirone and diazepam in the treatment of generalized anxiety disorder. *Can J Psychiatry* 1987;32:351-5.
157. Roth A, Fonagy P. *What works for whom? A critical review of psychotherapy research*. New York, London: The Guilford Press; 1996.
158. Saul P, Jones BP, Edwards KG, Tweed JA. Randomized comparison of atenolol and placebo in the treatment of anxiety: a double-blind study. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;28 Suppl:109-10.
159. Scarpini E, Baron PG, Bet L, Bottini G, et al. Low doses of ketazolam in anxiety: a double-blind, placebo-controlled study. *Neuropsychobiology* 1988;20:74-7.
160. Schweizer E, Rickels K. Placebo response in generalized anxiety: its effect on the outcome of clinical trials. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 11:30-8.
161. Seivewright H, Tyrer P, Johnson T. Prediction of outcome in neurotic disorder: a 5-year prospective study. *Psychol Med* 1998;28:1149-57.
162. Shapiro AK, Struening EL, Shapiro E, Milcarek BI. Diazepam: how much better than placebo? *J Psychiatr Res* 1982;17:51-73.
163. Silverstone PH, Ravindran A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. Venlafaxine XR 360 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999;60:22-8.
164. Silverstone PH, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder and comorbid generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62:523-9.
165. Simpson S, Corney R, Fitzgerald P, Beecham J. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of psychodynamic counselling for general practice patients with chronic depression. *Psychol Med* 2003;33:229-39.
166. Singh AN, Saxena B. A comparison of lorazepam, diazepam and placebo in the treatment of anxiety states. *Curr Ther Res Clin Exp* 1974;16:149-62.
167. Slade T, Andrews G. DSM-IV and ICD-10 generalized anxiety disorder: discrepant diagnoses and associated disability. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001;36:45-51.
168. Spencer J. Maximization of biofeedback following cognitive stress preselection in generalized anxiety. *Percept Mot Skills* 1986;63:239-42.
169. Spielberger CD, Gorsuch RL, Kushene RE. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Self-Evaluation Questionnaire)*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press. 1970.
170. Spitzer RE. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Third Edition Revised. DSM-III-R. Washington

- D. C.: American Psychiatric Association; 1986.
171. Sramek JJ, Tansman M, Suri A, Hornig-Rohan M, et al. Efficacy of buspirone in generalized anxiety disorder with coexisting mild depressive symptoms. *J Clin Psychiatry* 1996;57:287-91.
172. Stanley MA, Beck G, DeWitt Glassco J. Treatment of generalized anxiety in older adults: a preliminary comparison of cognitive-behavioral and supportive approaches. *Behavior Therapy* 1996;27:565-81.
173. Stanley MA, Hopko DR, Diefenbach GJ, Bourland SL, et al. Cognitive-behavior therapy for late-life generalized anxiety disorder in primary care: preliminary findings. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:92-6.
174. Stein DJ. Comorbidity in generalized anxiety disorder: impact and implications. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 11:29-34; discussion 35-6.
175. Stetter F, Kupper S. Autogenic training: a meta-analysis of clinical outcome studies. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2002;27:45-98.
176. Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH, Lepola UM, et al. Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:250-8.
177. TARRIER N, MAIN CJ. Applied relaxation training for generalised anxiety and panic attacks: the efficacy of a learnt coping strategy on subjective reports. *Br J Psychiatry* 1986;149:330-6.
178. Tollefson GD, Montague-Clouse J, Tollefson SL. Treatment of comorbid generalized anxiety in a recently detoxified alcoholic population with a selective serotonergic drug (buspirone). *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:19-26.
179. Townsend RE, House JF, Addario D. A comparison of biofeedback-mediated relaxation and group therapy in the treatment of chronic anxiety. *Am J Psychiatry* 1975;132:598-601.
180. Tyrer P, Seivewright N, Ferguson B, Tyrer J. The general neurotic syndrome: a coaxial diagnosis of anxiety, depression and personality disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:201-6.
181. Tyrer P, Seivewright N, Murphy S, Ferguson B, et al. The Nottingham study of neurotic disorder: comparison of drug and psychological treatments. *Lancet* 1988;2(8605):235-40.
182. Weiller E, Bisserbe JC, Maier W, Lecrubier Y. Prevalence and recognition of anxiety syndromes in five European primary care settings. A report from the WHO study on Psychological Problems in General Health Care. *Br J Psychiatry Suppl* 1998:18-23.
183. Wetherell JL, Gatz M, Craske MG. Treatment of generalized anxiety disorder in older adults. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:31-40.
184. Wheatley D. Buspirone: multicenter efficacy study. *J Clin Psychiatry* 1982;43(12 Pt 2):92-4.
185. White J, Keenan M, Brooks N. Stress control: a controlled comparative investigation of large group therapy for generalized anxiety disorder. *Behavioural Psychotherapy* 1992;20:97-114.
186. Williams JE. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-III*. Washington: American Psychiatric Association; 1980.
187. Woodman CL, Noyes R, Jr, Black DW, Schlosser S, Yagla SJ. A 5-year follow-up study of generalized anxiety disorder and panic disorder. *J Nerv Ment Dis* 1999;187:3-9.
188. Woodward R, Jones RB. Cognitive restructuring treatment: a controlled trial with anxious patients. *Behav Res Ther* 1980;18:401-7.
189. Zung WW. Effect of clorazepate on depressed mood in anxious patients. *J Clin Psychiatry* 1987;48:13-4.
190. Zung WW, Daniel JT, Jr, King RE, Moore DT. A comparison of prazepam, diazepam, lorazepam and placebo in anxious outpatients in non-psychiatric private practices. *J Clin Psychiatry* 1981;42:280-4.
191. Öst LG, Breitholtz E. Applied relaxation vs. cognitive therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Behav Res Ther* 2000;38:777-90.

8. Behandling och förebyggande av ångestsyndrom hos barn och ungdomar

Slutsatser

- Det finns starkt stöd för effekt av läkemedel och psykologiska metoder vid behandling av barn och ungdomar med ångestsyndrom (Evidensstyrka 1).
- Hos barn och ungdomar med separationsångest, överdriven ängslan och generaliserad ångest samt social fobi finns starkt stöd för effekt av kognitiv beteendeterapi (Evidensstyrka 1). Effekterna kvarstår vid uppföljningar under upp till två år (Evidensstyrka 2).
- Vid specifika fobier finns starkt stöd för att exponering har god effekt (Evidensstyrka 1).
- Det finns ett måttligt stöd för korttidseffekt av fluoxetin, paroxetin, sertralin och fluvoxamin vid överdriven ängslan, social fobi och generaliserad ångest (Evidensstyrka 2). Det saknas stöd för effekt under längre tid än fyra månader. Inget läkemedel är godkänt på dessa indikationer för barn och ungdom.
- Klomipramin har korttidseffekt vid behandling av tvångssyndrom (Evidensstyrka 1). Det finns också stöd för korttidseffekt av sertralin och fluoxetin (Evidensstyrka 1) samt fluvoxamin och paroxetin (Evidensstyrka 2). Endast sertralin och fluvoxamin är godkända på indikationen tvångssyndrom. Flertalet behandlade patienter får symptomlindring, men inte symptomfrihet (Evidensstyrka 1).

- Beteendeterapi, med eller utan kognitiva inslag, har likvärdig effekt med antidepressiva läkemedel vid tvångssyndrom (Evidensstyrka 1). Kombinationsbehandling ger en begränsad ytterligare effekt (Evidensstyrka 1).
- Vid posttraumatiskt stressyndrom finns måttligt stöd för effekt av kognitiv beteendeterapi (Evidensstyrka 2) medan det saknas studier av farmakologiska behandlingar.
- Det finns begränsat stöd för effekt av preventiva insatser hos såväl oselekterade barn som hos barn med förhöjd ångestnivå (Evidensstyrka 3).

Bakgrund och definitioner

För att kunna bedöma behandlingslitteratur om ångestsyndrom hos barn och ungdomar är det nödvändigt att känna till några specifika frågor om metodproblem och definitioner.

Följande specifika metodproblem berör det barn- och ungdomspsykiatriska kunskapsområdet:

- Är kriterierna för ångestsyndrom under uppväxtåren jämförbara med motsvarande tillstånd i vuxen ålder, dvs kan man jämföra barn, ungdomar och vuxna?
- Kan samma ångestdefinition användas oavsett ålder och kön?
- Vilka metodproblem ses vid användningen av skalor, enkäter och självskattningsformulär?
- Har könsskillnader betydelse?
- Kan kunskaper om läkemedelseffekter och omsättning som är baserade på undersökningar av vuxna användas vid studier av växande barn?

- Behövs anpassning av de, oftast för vuxna, utvecklade psykoterapierna till den intellektuella och emotionella utvecklingen i olika åldersgrupper?

Kriterier för ångest

Ångestupplevelser kan variera i intensitet vid jämförelse mellan olika personer. De vanligaste symtomen är kroppsligt obehag med symtom som hjärtklappning, bröstsmärta, känsla av andnöd och yrsel vilka uppträder tillsammans med psykiskt obehag i form av oro, ångslan och överklighetskänslor. Inte sällan finns en rädsla att dö, förlora självkontrollen eller att bli ”tokig”. En låg grad av ångest kallas ångslan, ängslighet eller oro, medan högre grad upplevs som skräck eller panik. Prototypen för ångest är fruktan eller rädsla, dvs reaktioner som upplevs i en farofylld situation.

Ängslan och rädsla är naturliga känslor i vissa faser, t ex rädslan att skiljas från föräldrar, rädslan för främlingar och för mörker. Förmågan att känna rädsla och undvika farliga situationer har ett överlevnadsvärde. Dispositionerna att utan rädsla utforska nya miljöer respektive att ängslas inför minsta förändring är i betydande grad ärftligt betingade [89,97].

I barn- och ungdomspsykiatriska handböcker och enligt DSM- och ICD-klassifikationerna beskrivs ett antal olika tillstånd hos barn. Hit hör, inom DSM, tillstånd där ångest är den dominerande svårigheten för barnet, som vid separationsångest samt alla de ångestsyndrom som är definierade för vuxna. Inom ICD-systemet används beteckningarna: ”separation anxiety disorder of childhood”, ”phobic anxiety disorder of childhood” och ”social anxiety disorder of childhood”. ”Sibling rivalry disorder” där ångestliknande beteenden kan finnas, kan sägas vara ett specialfall.

Vid ångestsyndrom är det viktigt att hålla i minnet att psykisk samsjuklighet kan föreligga. Ångest ingår också som delsymtom vid depression och psykoser. Hos barn med autistiska syndrom och andra tillstånd inom gruppen ”pervasive developmental disorders”, kan ångestreaktioner

förekomma. Pavor (latin för fruktan) Nocturnus, så kallad nattskräck hos barn, är en övergående sömnstörning som är förenad med svår ångest.

Frågan om eventuella skillnader när det gäller upplevelser av, och uttrycksformer för, ångest vid jämförelser mellan pojkar och flickor är ännu ofullständigt besvarad. Resultaten från en tvillingstudie om genetiska och miljömässiga faktorer inverkan på ångestupplevelser talar för att könsskillnader finns [134].

Obsessivt–kompulsivt syndrom (OCD)

Tvångssyndrom, OCD, definieras vanligen som psykiska störningar där tvångstankar (obsessioner) och tvångshandlingar (kompulsioner) dominerar den kliniska bilden. Även om tvångssyndrom ibland kan förstås i ett dynamiskt perspektiv som försvar mot ångest och uttryck för ett strängt överjag så finns det ett biologiskt underlag för hjärnans funktion vid tvångssyndrom.

I barn- och ungdomspsykiatriska handböcker anges att tvångssyndrom som debuterar under uppväxtåren har likheter med tvångssyndrom hos vuxna, men att det tycks ha vissa specifika särdrag som kräver en något annan klinisk handläggning [84].

Räknat från de övre tonåren anses livstidsprevalensen för tvångssyndrom vara i storleksordningen 2–3 procent. Tillstånden debuterar tidigare hos pojkar än hos flickor, med en topp vid puberteten och en annan i början av vuxenlivet. Möjligen kan det också vara så att det finns könsspecifika skillnader vid jämförelser av symtomtyper bland pojkar och flickor. Fullständig remission kan förekomma i 10–15 procent av de fall där tvångssyndromen startat under uppväxtåren. Symtombilderna hos ungdomar och vuxna liknar varandra och mätmetoder användbara för vuxna tycks kunna användas också för yngre personer.

Gränsområdet mellan barn- och ungdomspsykiatri och ”vuxenpsykiatri”

Den väsentligaste skillnaden mellan barn- och ungdomspsykiatri och vuxenpsykiatri är att de uttrycksformer genom vilka psykisk sjuklighet visar sig och kan mätas är olikartade. Förenklat kan sägas att barnet i takt med sin mognad och utveckling successivt börjar visa vuxnas symtom. ”Övergången” sker på allvar under de senare tonåren, och den tidigare myndighetsåldern 21 år kan sägas vara ett bra mått på att individuella mognadsskillnader börjat jämnas ut och att psykopatologi kan beskrivas med terminologi hämtad från ”vuxenpsykiatri”.

Under åren 1930–1970 genomfördes många undersökningar som genom observationer syftade till att beskriva vanliga barns kognitiva utveckling, biologiska mognad och beteende. I longitudinella studier, beskrevs större grupper barn genom att enskilda barns utveckling beskrevs ”över tid” varvid så kallad ”developmental trajectories across ages” kunde studeras. I dessa studier undersöktes barns utveckling med inriktning på olika aspekter såsom känslomässiga, sociala, kognitiva och fysiologiska. Olsons studie om ”Child development” är intressant därför att han kartlade ”developmental trajectories” för flera olika egenskaper hos samma barn [109]. Fyndet visar att barns utveckling inte förlöper enligt enkla linjära samband mellan utvecklingsålder och kronologisk ålder. Förloppen är mer komplicerade, vilket framgår av utvecklingen hos pojken ”Sam”, se Figur 1, sist i kapitlet.

En annan betydelsefull studie från samma tidsperiod är Macfarlane och medarbetares undersökning ”A developmental study of the behavior problems of normal children between twenty-one months and fourteen years” [90]. Undersökningen, som startade 1929, är intressant också idag därför att den använde sig av kriterier som liknar dagens DSM-kriterier. Dessa undersökningsinstrument översattes till svenska och har använts bland svenska barn och ungdomar. Bland dessa kan nämnas PBU-undersökningen från Stockholm [108], 222 Stockholmspojkar [65] och den så kallade Östgötastudien [26]. För barn under tio år använde Macfarlane och medarbetare inte ångest som begrepp utan istället termer som ”excessive emotional dependance”, ”excessive demanding of attention”, ”oversensitiveness”, ”physical timidity”, ”specific fears”,

”somberness” etc. Liknande termer återfinns i dagens DSM-system. Fynden i studien visar att vissa beteenden är mycket vanliga bland helt normala barn och verkar variera med ålder och mognad. Rädsla och oro samt nedstämdhet visar ett tvåpuckligt förlopp och verkar vara beroende såväl av kognitiva och erfarenhetsmässiga faktorer som av könsfaktorer och ålder/utveckling. Intressant att notera är att förpubertets- och pubertetsåren ofta är förenade med ökad frekvens av beteendestörningar bland båda könen.

Vid den översättning och anpassning av Macfarlanes intervjuformulär till svenska förhållanden som gjordes av Jonsson och Kälvesten, och som bl a skulle användas för svenska normalbarn (8–14 år), infördes begreppet ”ångest, ängslan” vilka skattades enligt bestämda kriterier [65]. Bland de 222 ”vanliga” Stockholmspojkar i undersökningen, uppvissade cirka 5 procent ”en ständig underström av ängslan”, dvs en ökad ångestbenägenhet inför vardagsstimuli, enligt mödrarna. Tvångshandlingar och lätta fobiska reaktioner fanns hos omkring 10 procent.

Uppdelningen av symtomen i dels ångestsymtom, dels tvångssymtom och fobier, följde den tidens barnpsykiatriska uppfattning. Enligt denna gick det att skilja på en diffus ångest utan direkt anknytning till ett bestämt objekt eller bestämda situationer, och en mer bunden ångest där patienten upplevde ett tvång att tänka eller handla på ett väsensfrämmande sätt för att undvika en manifest ångest. Hos barn ansågs dock denna gräns vara oskarp.

Begrepp som oro, ängslan, fruktan, rädsla och ångest, dvs känslouttryck och upplevelser kan vara svåra att jämföra mellan småbarn, skolbarn och ungdomar och vuxna. Att oro och ängslan är vanligt förekommande hos normalbarn och bör uppfattas som ”normalsymtom” har påvisats i en studie från 1998 [100].

Ett mätproblem vid ångestforskning hos barn uppstår som en följd av DSM-systemets definition av begreppet ångest: ”den upplevda förkänningen av en kommande fara eller olycka åtföljd av en känsla av olust eller kroppsliga uttryck av anspänning. Centrum för den förväntade

faran kan ha inre eller yttre orsaker”. Det krävs en betydande erfarenhet och språklig mognad för att kunna beskriva ångest genom självskattningsformulär eller vid intervjuer och skriftliga enkäter. Sådan erfarenhet och språklig mognad uppnår/förvärvar barn knappast före tonåren. Däremot är det lättare att beskriva och följa symtom vid tvångssyndrom eftersom dessa lättare kan beskrivas genom beteendet.

Metoder och mätproblem

Ångestskalor har använts för barn sedan 1950-talet. The Children’s Manifest Anxiety Scale (CMAS) utvecklades 1956 från en vuxenskala [25]. För att kunna använda den för skolbarn och gymnasister gjordes en revision 1978 [115]. Skalan har sedermera reviderats ytterligare en gång under 1990-talet [116]. En kompletterande skala, The State-Trait Anxiety Inventory for Children (STAIC), tillkom i början av 1970-talet med två olika variabler för ångest [128].

Två huvudtyper av mätproblem har observerats. Det ena berör svagheter i skalornas validitet, dvs i vilken utsträckning de faktiskt fångar in ångestsyndromens egenskaper. Det andra avser problemet med att föräldrar, barn eller andra informatorer ofta bedömer olika vid skattning av ångest hos samma barn.

År 1978 diskuterade Willis och Seymour validiteten i personlighetsformuläret Child Personality Questionnaire (CPQ) genom att jämföra självskattning och lärarskattning. Fyndet talar för att självskattningsskalan CPQ inte mäter vad den avser att mäta [147].

I en studie undersöktes relationen mellan ångest hos barn registrerad genom självskattningar/kliniska intervjuer och diagnosen ”anxiety disorders” enligt DSM-III [12]. De fann att deras testprotokoll mätte förhållanden som indikerar en ångestdiagnos enligt DSM-III. Närmare 60 procent av de barn som uppfattades ha ångest enligt självskattning uppfyllde också DSM-kriterier för en diagnos. Samtidigt noterades metodproblem och tolkningssvårigheter vid användningen av testprotokollen.

I en annan studie undersöktes utvecklingsfaktorernas betydelse för ångestsyndrom [133]. Resultaten tyder på att uttrycksformerna för ”over anxious disorder” enligt DSM-III varierar över tid och med utveckling och mognad.

En ytterligare undersökning gällde metodproblem och felkällor vid skattning av bl a ångest bland barn i åldrarna 8–12 år [45,46]. Egen-skattning, lärarskattning och kamratskattningar jämfördes. Slutsatsen blev att olika personer tenderar att bedöma samma fenomen på olika sätt. En större överensstämmelse sågs i vissa variabler mellan barnens och kamraternas skattningar jämfört med lärarskattningarna. Författaren framhöll behovet av ytterligare studier.

En forskargrupp undersökte självrapporterad ångest bland 1 197 första-klassare (yngre än sju år) i amerikanska skolor [64]. De fann, i motsats till andra, att självrapporterad ångest tycktes vara relativt stabil om testen upprepades efter fyra månader. De framhåller dock att ytterligare forskning krävs för att kunna dra andra slutsatser än de som hittills gällt, dvs att yngre barns egenrapporterade ångest egentligen är övergående utvecklingsrelaterade symtom.

De utvecklingsrelaterade faktorernas betydelse vid utvärdering av psyko-terapi effekter har diskuterats i flera översiktsartiklar [9,48,68,74,93,110]. De lyfter fram flera typer av problem förknippade med behandlings-forskning hos växande individer. Förutom utvecklingen och mognaden i sig så belyses problem med diagnostisering, med mätmetoder och vid val av lämpliga behandlingsformer. När det gäller undersökningsuppläg-gning krävs behandlingsformer som följer en manual och kan reproducera, ett tillräckligt stort patienturval, kontrollgrupper och möjligheter att särskilja effekter av medicinering från andra behandlingsmoment. Bra metoder saknas för att beskriva behandlingsinducerad förändring.

Med ett stort antal frågeformulär och skattningsskalor, som i samma studie ofta i olika versioner används av forskaren, barnet, föräldern och läraren, uppkommer ett stort antal kombinationer där inte alltid de olika bedömarna är överens om förändringarnas storlek. Det är ovanligt att

bedömningarna går i helt olika riktning, men betydligt vanligare att storleken på den uppfattade förändringen varierar.

Psykofarmakas verkningsätt och omsättning hos barn och ungdom

Kunskaper om farmakokinetik är huvudsakligen baserade på undersökningar av vuxna [24]. Egentliga kunskaper om individuella skillnader bland barn när det gäller psykofarmakas metabolism samt en eventuell påverkan på den växande och mognande individen saknas. Det enda antidepressiva läkemedel som visats ha effekt vid depression hos barn och ungdomar är fluoxetin samtidigt som flera andra SSRI-preparat visat en ökad risk för självmordstankar och självskadande beteende. Å andra sidan har ingen ökad risk setts vid behandling av tvångssyndrom med sertralin, fluvoxamin och klomipramin. Dessa kunskaper måste vägas in när det gäller användningen av antidepressiva läkemedel mot olika ångestsyndrom.

Sammanfattning av metodproblem

Helt tillfredsställande definitioner och metoder som är användbara för att mäta eventuell förändring vid behandling av ångest och tvångssyndrom bland växande barn saknas ännu. När det gäller ångest har den hittillsvarande uppfattningen varit att rädsla och oro hos små barn är utvecklingsrelaterade övergående symtom. Nyare forskning tyder dock på att det även hos små barn ofta rör sig om mer långvariga problem som går att identifiera [69,70]. När det gäller tvångssyndrom kan sägas att mätmetoder som är användbara för vuxna med tvångssyndrom är lättare att använda bland barn och ungdomar eftersom tvångssyndrom kan visa sig genom beteendet. Under vissa åldrar är tvångstankar och tvångshandlingar vanligt förekommande. Det är inte heller klarlagt om det finns symtom och beteenden som föregår de mer regelrätta tvångs-symtomen vilka genomsnittligen brukar debutera i åldrarna 10–19 år eller senare i livet.

Nyare epidemiologiska studier

I studier från bl a Tyskland, Australien, USA, Holland, Finland, Danmark och Puerto Rico har förekomsten av ångestsyndrom och andra psykiska problem kartlagts bland ett slumpvis utvalt antal barn och ungdomar [4,23,47,49,80,111,122]. Förekomsten varierar mellan de olika studierna, men är i samtliga hög.

I andra studier har man följt ungdomar fram till ungt vuxenliv, eller undersökt debutåldern för ångestsyndromen hos vuxna med depression eller ångestsjukdom [34,77,106,120]. I dessa studier med varierande metodik och resultat är dock gemensamma fynd att en stor del av unga vuxna med ångest eller depression har haft ångestsyndrom under barndomen eller tonåren, att diagnoserna inte är stabila utan att samma barn får olika diagnoser vid olika tidpunkter, samt att barndomsångest ökar risken för depression och missbruk under tonåren och tidigt vuxenliv.

Litteratursökning

De medicinska databaserna PubMed, The Cochrane Database of Systematic Reviews och The Cochrane Central Register of Controlled Trials har genom sökts t o m oktober 2004. "Anxiety disorders" samt namnen på de enskilda ångestsyndromen har kombinerats med "meta-analysis" och "randomized trial". Inga språkliga begränsningar har tillämpats, men samtliga studier var publicerade på engelska. Från denna stora databas har studier på barn och ungdomar identifierats manuellt, eftersom ett försök att avgränsa till studier på de under 18 år visade sig omfatta alla studier där någon under 18 år ingått.

Referenslistor, barnpsykiatriska läroböcker, monografier och behandlingsrekommendationer har granskats för att identifiera eventuella ytterligare studier. För att även få en uppfattning om långtidseffekter har "clinical trials", "cohort studies" och "prospective studies" kombinerats med "anxiety disorder" samt "child or adolescent". Några aktuella genomgångar av utvecklingspsykologi och dess relevans för diagnostik och behandling har också ingått i underlaget.

Sammanlagt har 71 randomiserade studier inkluderats, medan 137 ytterligare studier granskats men uteslutits därför att de inte var randomiserade, innehöll färre än 10 deltagare, inte primärt studerade ångestsyndrom eller inte redovisade kliniska resultat. Bakgrundslitteraturen utgörs av ytterligare drygt 200 publikationer vilka enbart inkluderats bland referenserna om de direkt citerats.

I tillgängliga databaser över pågående studier finns ett betydande antal som gäller ångestsjukdomar hos unga varför kunskapsläget inom några år kommer att vara gynnsammare.

Behandling

Separationsångest, överdriven ängslan, generaliserad ångest och social fobi, samt skolvägran relaterad till dessa ångestsyndrom

Det stora flertalet studier (se Tabell 1–3 och 5–6) har använt någon form av kognitiv beteendeterapi som jämförts med andra versioner av kognitiv beteendeterapi och med barn på väntelista. Resultaten är relativt enhetliga, de behandlade barnen förbättras mer än de på väntelista, förbättringen är kliniskt relevant och den består vid uppföljningar under upp till två år.

De kognitiva momenten betonas i behandlingen av äldre barn och tonåringar, medan beteendebeteendeterapier är mer centrala med yngre barn. Detta är givetvis en anpassning till intellektuell och emotionell utvecklingsnivå [59]. Studier som jämfört behandlingar som omfattat även föräldrar har inte entydigt gett bättre resultat än de som enbart inkluderat barnen, men det finns ett samband med ålder så att med yngre barn är föräldramedverkan gynnsam, och har i enstaka studier kunnat ersätta behandling av barnet självt. Jämförelser mellan behandling individuellt och i grupp har inte visat på några säkra skillnader i effekt.

Betydelsen av behandlingens längd har inte studerats. Extra behandlingar någon månad efter avslutad terapi har prövats, men inte systematiskt jämförts med behandlingar utan sådana tillägg.

Förekomsten av mer än ett ångestsyndrom, vilket flertalet barn i studierna haft, förefaller inte påverka behandlingsresultatet negativt [72,112]. Den samtidiga förekomsten av ångestsyndrom och utåtriktade störningar (ADHD, beteendeproblem) är ett kliniskt vanligt fenomen [88], men behandlingen har bara undersökts i enstaka studier [143].

Någon form av läkemedelsbehandling har prövats i 12 studier [1,15,16,17,20,21,56,58,79,121,126,136]. I två av dem användes bensodiazepiner [58,126] och i fem tricykliska antidepressiva läkemedel [15,16,17,56,79]. Dessa läkemedel ges numera sällan till barn pga risk för beroende och biverkningar.

I de övriga fem studierna prövades de olika serotoninupptagshämmarna (SSRI) fluvoxamin [1], fluoxetin [20,21], sertralin [121] och paroxetin [136]. Samtliga studier var korta och jämförde enbart med placebo och inte med psykoterapeutiska alternativ. Man fann signifikant större effekter än av placebo, men effekterna var måttliga och det är mycket sannolikt att studier som inte fann signifikanta resultat förblivit opublicerade på samma sätt som varit fallet med studier av depressionsbehandling hos unga.

Specifika fobier

I nio studier har man prövat olika former av exponering mot specifika fobier, oftast mot spindlar men även mot ormar och tandläkarbesök, se Tabell 4 [14,41,43,96,102,103,118,125,148]. Flera av de äldre studierna håller låg kvalitet, medan de nyare håller måttlig eller hög metodstandard. Genomgående är direkt exponering effektivast och ger lika goda resultat som vid behandling av vuxna.

Tvångssyndrom

Lindriga tvångssymtom är mycket vanliga, medan förekomsten av tvångssyndrom hos barn och ungdomar varierar mellan 0,25 och 4 procent i olika studier [44,62,114]. Sjukdomen är för många livslång, men flertalet uppfyller inte diagnoskriterier vid långtidsuppföljningar, även om de istället oftast utvecklat andra psykiatriska störningar [132,146].

Den kliniska effekten av psykodynamiskt baserade terapier har aldrig värderats i kontrollerade studier, men är sannolikt mycket liten. Där emot har kognitiv beteendeterapi och flera slags antidepressiva läkemedel visats ha en tydlig, men oftast ofullständig, effekt, se Tabell 7.

Till skillnad från behandlingen av vuxna är det först de senaste åren som effekten av kognitiv beteendeterapi dokumenterats i välgjorda randomiserade studier [6,94]. I den ena av dessa såg man samma effekt av KBT som av SSRI-preparatet sertralin, medan kombinationsbehandling gav små tilläggs effekter [94].

Klomipramin, som är ett tricykliskt antidepressivt läkemedel med effekt på såväl noradrenalin som serotonin har visat effekt i sex studier [38,42,50,83,85,86], men inte bättre effekt än placebo i en sjunde [113]. Samtliga dessa studier är äldre och med betydande metodsvagheter, med undantag för en välgjord utsättningsstudie som visade att barn som framgångsrikt behandlats med klomipramin försämrades om detta byttes ut mot desipramin som saknar effekt på serotoninssystemet.

SSRI-preparaten fluvoxamin [107,117], fluoxetin [54,87], sertralin [92,94,121] och paroxetin [55] har samtliga visats ha en signifikant större effekt än placebo, men i den enda studie där kognitiv beteendeterapi ingick som jämförelse var denna behandling effektivare än sertralin [94]. Studierna har bara pågått i tre månader, men öppna fortsättningsstudier av dem som svarat på akutbehandlingen har visat på bibehållen effekt och inga nya biverkningsproblem under upp till ett år [33,42,137].

Posttraumatiskt stressyndrom

Ett stort antal studier har visat att barn och ungdomar som råkar ut för olyckshändelser, plågsamma sjukhusvistelser, våld och övergrepp, i betydande utsträckning får långvariga och psykiska problem, inklusive ett fullständigt eller partiellt posttraumatiskt stressyndrom [22,66,129,138].

Endast ett litet antal kontrollerade studier har påträffats (se Tabell 8); fyra med barn som utsatts för sexuella övergrepp eller annat våld och som fått olika former av kognitiv beteendeterapi [27,32,39,131] och tre har omfattat offer för naturkatastrofer [28,29,57]. I en studie jämfördes en psykodynamisk terapiform given individuellt eller i grupp, men utan någon obehandlad kontrollgrupp [135]. I ytterligare en studie ingick tonåringar som överlevt cancersjukdom samt deras familjer [67].

Sammantaget ger studierna ett måttligt stöd för effekt av kognitiv beteendeterapi. Effekt av psykodynamiska korttidsbehandlingar kan inte utslutas.

Preventiva insatser

Eftersom såväl ångestsyndrom som depressioner ofta debuterar före vuxenlivet har flera forskargrupper försökt använda korta pedagogiska och kognitiva insatser för att öka barns förmåga till problemlösning och stresshantering, se Tabell 9. Vissa studier har omfattat slumpvis utvalda skolor eller klasser [7,141], enstaka studier har valt ut barn som hade förhöjd ångestnivå [35,81], och en studie har gällt skolbarn som råkat ut för vulkanutbrott [119].

Flera studier har använt skolans lärare för interventionerna, sedan de utbildats i metodiken. Även om resultaten är lovande, främst då man satsat på de barn som hade förhöjd ångestnivå, finns en alltför stor osäkerhet om interventionernas utformning och behandlingseffekternas varaktighet för att kunna dra slutsatsen att sådana metoder borde bli rutin i skolorna. Det saknas helt beräkningar av kostnader och kostnads-effektivitet.

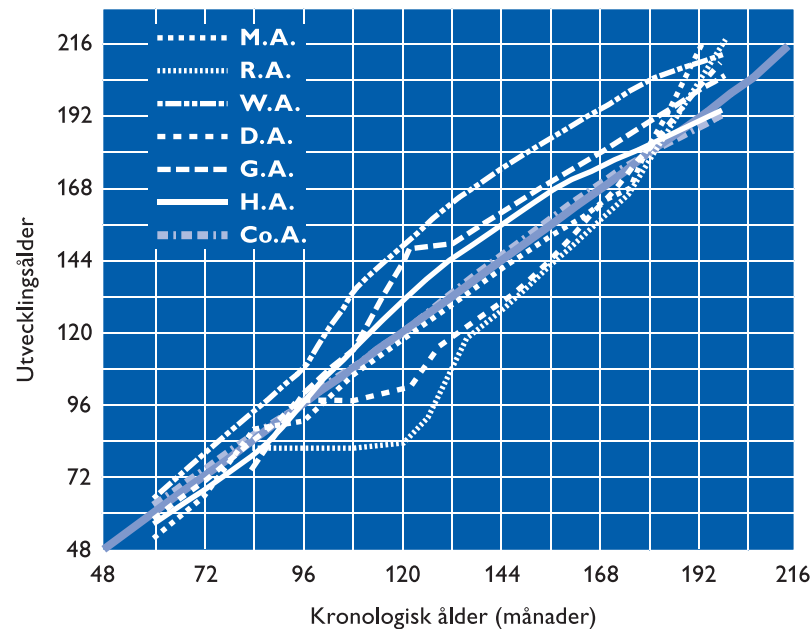
Kunskapsluckor och forskningsbehov

I stora studier från USA har traditionell barnpsykoterapi inte visats ha större effekt än begränsade stödinsatser [5,142,144,145]. Liksom inom många andra områden finns här ett stort behov av att studera hur man kan införa forskningsbaserade behandlingar och hur stor effekt dessa skulle ha i rutinsjukvården.

Eftersom de flesta behandlingar med både psykofarmaka och kognitiv beteendeterapi ger symtomfrihet bara för en begränsad del av dem som behandlas finns ett klart behov att studera strategier för behandlingsbyten och behandling kombinationer. Behandlingstidens längd behöver också studeras ytterligare, liksom vilka anpassningar som behöver göras med hänsyn till den behandlades ålder.

Det vore också av stort värde med förnyade longitudinella epidemiologiska undersökningar av förekomsten av olika barnpsykiatriska tillstånd uppdelade efter kön och hur symtomen kan förändras över tid och som i likhet med bl a den svenska undersökningen och uppföljningen av 222 Stockholmspojkar [65] baserades på ett slumpmässigt urval.

Slutligen finns också mycket att studera kring de mätmetoder som används, varför patienten, föräldern och läraren så ofta skiljer sig i bedömningen av problemens natur och svårighet.



Figur 1 Pojken Sam. Kurvorna visar de olika utvecklingsförlopp som begåvningen (M.A.), läsförmågan (R.A.), vikten (W.A.), tand-/bettutvecklingen (D.A.), motoriken (G.A.), längden (H.A.) och benkärnornas utveckling (Co.A.) kan ha hos ett och samma barn och att den kronologiska åldern och de olika "utvecklingsåldrarna" varken följer varandra eller samma spår.

Källa: Willard C. Olson: *Child development*. D.C. Heath and Company, Boston 1959.

Förkortningar Tabell 1–9

ADIS-C = Anxiety Disorder Interview Schedule for Children
 ADIS-P = Anxiety Disorder Interview Schedule for Children – Parent version
 ADIS-R = Anxiety Disorder Interview Schedule-Revised
 ARC-R = Anxiety Rating for Children - Revised
 BAT = Behavior Assessment Test
 BAT-CR = Revised Behavioral Assertiveness Test for Children
 BDI och BDI-II = Beck Depression Inventory
 BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale
 -C = Childrens Version
 CAFAS = Child & Adolescent Functional Assessment Scale
 CAPS = Clinician Administered PTSD Scale
 CAS = Clinical Anxiety Scale
 CASI = Childhood Anxiety Sensitivity Index
 CBCL = Child Behavior Checklist
 CBGT-A = Cognitive Behavioral Group Therapy for Adolescents
 CCT = Child Centered Therapy (icke-styrande, humanistisk terapi)
 CDI = Children's Depression Inventory
 CDRS-R = Children's Depression Rating Scale – Revised
 CDS = Children's Depression Scale
 CGAS = Childrens Global Assessment Scale
 CGI-S = Clinical Global Impresion-Severity
 CGI-F = Clinical Global Impresion
 CGI-I = Clinical Global Impresion – Improvement (8 skalsteg, där 1–3 innebär förbättring eller stor förbättring)
 CITES-R = Children's Impact of Traumatic Events – Revised
 CNCEQ = Children's Negative Cognitive Error Questionnaire
 COIS-P = Child Obsessive Impact Scale – for Parents
 CPSS = Child PTSD Symptom Scale
 CQ = Coping Questionnaire
 CQ-C = Coping Questionnaire – Children's version
 CRI = Child PTSD Reaction Index
 CSBI = Child Sexual Behavior Inventory
 CY-BOCS = Childrens Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale
 DASS = Depression Anxiety Stress Scales
 DASS-21 = Depression Anxiety Stress Scales (21 item version)
 DISCAP = The Diagnostic Interview Schedule for Children, Adolescents and Parents
 ED = Emotional Disclosure
 EMDR = Eye Movement Desensitization and Reprocessing
 EPI = Eysenck Personality Inventory
 Es = Educational support (psykopedagogiskt program avsett att vara en trovärdig kontrollbehandling)
 ES = effektstorlek (ett standardiserat mått på effekt)
 FAD = McMaster Family Assessment Device
 FQ = Fear Questionnaire
 FSSC-II = Fear Survey Schedule for Children – II
 FSSC-R = The Fear Survey Schedule For Children – Revised
 FT = Fear Thermometer
 GAD = Generalized Anxiety Disorder (generaliserat ångestsyndrom)

GAF = Global Assessment of Functioning
 GIS = Global Improvement Scale
 HARS = Hamilton Anxiety Rating Scale
 HDRS = Hamilton Depression Rating Scale
 IES-R = Impact of Event Scale – Revised
 ITT = intention-to-treat
 KBT = kognitiv beteendeterapi
 K-GAS = Children's Global Assessment Scale
 KRI = Kauai Recovery Index (mäter centrala PTSD-symtom)
 K-SADS = Kiddie Schedule for Affective Disorder
 Kutcher-GSADS-A = Kutcher Generalized Social Anxiety Disorder Scale for Adolescents
 LOI-C-CV = Leyton Obsessional Inventory – Child Version
 LS = Loneliness Scale
 LSAS-CA = Liebowitz Social Anxiety Scale for Children and Adolescents
 MASC = Multidimensional Anxiety Scale for Children
 NASSQ = Child Sexual Behavior Inventory Questionnaire
 NIMH-GOCS = National Institute of Mental Health – Global Obsessive-Compulsive Scale
 OCD = Obsessive Compulsive Disorder
 -P = Parent Version
 PARS = Pediatric Anxiety Rating Scale
 PAS = Psychotic Anxiety Scale
 P-CAS = Parent – Clinical Anxiety Scale
 PERQ = Predictions of Effort and Reward Questionnaire
 PGRS = Parents Global Rating of Severity
 PPQ = Pediatric Pain Questionnaire
 PRIDS = Patient Rated Impairment and Disability Scale
 PRSC = Private Self-Consciousness
 PSD-G = psykoedukativ gruppterapi
 PSD-I = individuell psykoterapi
 PSI = Parenting Stress Index
 PSQ = Pediatric Symptom Checklist
 PT = Parent Training
 PTSD-RI = Posttraumatic Stress Disorder – Reaction Index
 PTT = Parent and Teacher Training (kognitivt inriktad utbildning av lärare och föräldrar)
 RCADS = Revised Child Anxiety and Depression Scale
 RCMAS = Revised Children's Manifest Anxiety Scales
 RI = Reaction Index (mäter symtom på PTSD)
 SAM = the Self Assessment Manikin
 SAS = Sibling Accommodation Scale
 SASC-R = Social Anxiety Scale for Children – Revised
 SC = Self Control Therapy (KBT-variant)
 SCARED = Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders
 SCAS = Spence Children's Anxiety Scale
 SCBE = Social Competence and Behavior Evaluation
 SCCIP = Surviving Cancer Competently Intervention Program (KBT + familjeterapi)
 SEQ-SS = Self-Efficacy Questionnaire for School Situations
 SET-C = Social Effectiveness Therapy for Children (KBT-variant)
 SPAI-C = Social Phobia and Anxiety Inventory – Children
 SPP = The Stress Prone Personality
 SPPC = Self-Perception Profile for Children

SPQ-C = Spider Phobia Questionnaire for Children
 SSQ-P = Social Skills Questionnaire – Parent
 STAIC = State-Trait Anxiety Inventory for Children
 STAIC-A-P, STAIC-M = State-Trait Anxiety Inventory for Children
 SUDS = Subjective Units of Distress Scale
 SWC = The Scale for Worry in Children
 SWQ-PU = Social Worries Questionnaire – Pupil
 TCRS = Teacher-Child Rating Scale
 TF-CBT = Trauma Focused CBT
 TRF = Teacher Report Form
 WARS = Work and Adjustment Rating Scales
 Y-BOCS = Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

Tabell 1 Blandade ångestsyndrom – psykologisk behandling.

| Författare, År, referens | Screenade Randomiserade Fullföljande Ålder Flickor/ pojkar | Diagnos | Behandling | Behandlings-tid (veckor) | Uppföljning (månader) | Effektmått | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|--|---|--|----------------------------|-----------------------|---|---|--|------------|
| Kendall 1994, 1996 [71,76] | – 60 47 9–13 år 24/36 | DSM-III-R Olika ångest-syndrom, ej specifik fobi | 1. KBT 2. Väntelista (8 veckor) | 16 veckor/ 16 sessioner | 12, 39 | RCMAS STAI-C FSSC-R CDI CQ-C NASSQ CBCL STAIC-A-P | 1 > 2 För de 38 som följdes upp i 1 år, bestående förbättring lik-som för de 36 som följdes upp i 3,5 år | Ej ITT. Bortfall/behand-lingsgrupp inte redovisat | Lågt |
| Barrett 1996 [10] | – 79 74 7–14 år 34/45 | DSM-III-R Social fobi, separations-ångest, GAD | 1. KBT 2. KBT + familje-stöd 3. Väntelista | 12 | 12 | Diagnoskrite-rier (ADIS-C) Funktionskala Global förbättring RCMAS FSSC-R CDI CBCL DASS | Ej längre diagnos 2 > 1 > 3 1. 57% 2. 84% 3. 26% 2 > 1 även vid uppföljning | | Högt |
| Barrett 2001 [11] | Uppföljning av Barrett 1996 [10] | | | | 6 år | | | 52 av 53 inter-vjuade, 86% ingen ångestdiagnos | |
| Bickman 1997 [19] | 419 350 | Blandad grupp barnpsykiatriska patienter | 1. Integrerat vårdprogram 2. Rutin-behandling | | | P-CAS CAS CBCL TRF CAFAS FAD SPP | 1 = 2 | Tillgänglighet och behand-lingsinsatser ökade utan någon effekt på behandlings-reultat | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

| Författare, År, referens | Screenade Randomiserade Fullföljande Ålder Flickor/ pojkar | Diagnos | Behandling | Behandlings-tid (veckor) | Uppföljning (månader) | Effektmått | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|---------------------------|--|--|---|----------------------------------|-----------------------|---|---|--|------------|
| Kendall 1997 [73] | 118 112 94 9–13 år Ca 35% flickor | DSM-III-R Olika ångest-syndrom. Ej specifik fobi som primär diagnos | 1. KBT 2. Väntelista (8 veckor) | 16 veckor/ 16 sessioner | 12 | RCMAS STAI-C FSSC-R CDI CQ-C NASSQ CBCL | 1 > 2 Ingen diagnos 1. 53% 2. 6% Bevarad effekt hos de 85 som kunde följas upp | Ej ITT. Bortfall/ behandlingsgrupp inte redovisat | Lågt |
| Kendall 2004 [75] | Långtids-uppföljning av Kendall 1997 [73] | | | 86/94 patienter kunde följas upp | 7,4 år | | Lägre frekvens av alkoholproblem och depression hos de som svarat på akut behandling | | |
| Barrett 1998 [8] | ? 60 50 7–14 år 28/32 | DSM-III-R Social fobi, separations-ångest, GAD | 1. KBT-grupp 2. KBT-grupp + familjestöd 3. Väntelista | 12 | 12 | Diagnoskriterier (ADIS-C), funktionsskala, global förbättring FSSC-R CBCL | Ej längre diagnos 2 ≥ 1 > 3 1. 56% 2. 71% 3. 25% 2 ≥ 1 även vid uppföljning | | Högt |
| Cobham 1998, 1999 [30,31] | – 67 61 7–14 år (m = 9,6) 33/34 | DSM-III-R GAD 40 patienter, separations-ångest 8 patienter, specifik fobi 12 patienter, övriga ångest-syndrom 7 patienter | 1. KBT 2. KBT + föräldra-träning. Stratifierad randomisering baserad på föräldrars ångestnivå | 14 veckor/ 10 sessioner | 6 och 12 | ADIS-C/P RCMAS STAI-C STAI CBCL Global skattning | Ej längre diagnos 1 = 2 (ca 80%) 2 > 1 (hög ångestnivå hos förälder). Stort selektivt bortfall vid uppföljning | Ingen obehandlad kontrollgrupp | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

| Författare, År, referens | Screenade Randomiserade Fullföljande Ålder Flickor/ pojkar | Diagnos | Behandling | Behandlings-tid (veckor) | Uppföljning (månader) | Effektmått | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|------------------------------|--|--|---|---|-----------------------|---|---|---|------------|
| Mendlowitz 1999 [95] | 68 + 40 på väntelista 62 7–12 år (m = 9,8) 39/29 | DSM-IV Ångestsyndrom, ej specificerade | 1. KBT-grupp (barn och förälder) 2. KBT-grupp (barn) 3. Föräldra-träning 4. Väntelista (matchad) | 12 veckor/ 12 sessioner | – | RCMAS CDI CCSC GIS | 1 > 2 = 3 ≥ 4 | Genomgående mycket små effekter | Medelhögt |
| Silverman 1999 [124] | – 56 41 6–16 år (m = 10) 22/34 | DSM-III-R GAD 12 patienter, social fobi 15 patienter, överdrivet ängslig (ungefär GAD) 29 patienter | 1. KBT-grupp + föräldrar 2. Väntelista | Ej klart redovisat (8–10 veckor/ ? sessioner) | 3, 6 och 12 | Diagnos-kriterier RCMAS FSSC-R CDI CBCL PGRS | 1 > 2 1. 64% ej diagnos. 2. 13% ej diagnos. Stort och selektivt bortfall vid uppföljning | Enbart effektberäkning på de som fullföljde | Lågt |
| Flannery-Schroeder 2000 [52] | – 41 37 8–14 år 18/13 | DSM-IV GAD 21 patienter, separations-ångest 11 patienter, social fobi 5 patienter. Diagnoser på de som avbröt studien inte redovisade | 1. KBT-grupp 2. KBT-individ 3. Väntelista | 18 veckor/ 18 sessioner | 3 | Barn RCMAS STAI-C CQ-C SASC-R CDI SPPC Förälder CBCL PRSC SAS-P | 1 ≥ 2 > 3 Bevarade effekter vid uppföljning | | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

| Författare, År, referens | Screenade Randomiserade Fullföljande Ålder Flickor/ pojkar | Diagnos | Behandling | Behandlings-tid (veckor) | Uppföljning (månader) | Effektmått | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|--------------------------|--|--|--|--|-----------------------|---|--|---|------------|
| Nauta 2001 [104] | – 18 18 8–15 år (m = 10,3) 8/10 | DSM-IV Separations- ångest 44%, social fobi 39%, GAD 17% | 1. KBT (barn) + föräldraträning 2. KBT (barn) | 12 veckor/ 12 sessioner | 3 + 15 | FQ (egen version) SWC (egen version) | 1 = 2 Bevarad effekt efter 3 måna- der, men efter 15 månader betydande sym- tomförvärring | Pilotstudie, låg power. Ingen obehand- lad kontroll- grupp | Lågt |
| Shortt 2001 [123] | – 71 64 6,5–10 år (m = 7,9) 42/29 | DSM-III-R GAD 42 patienter, separations- ångest 19 patienter, social fobi 10 patienter. Stor andel med mer än en diag- nos | 1. KBT-grupp (barn + föräldrar) 2. Väntelista | 10 veckor / 10 sessioner + 2 sessioner efter 1 och 3 månader | 12 | RCMAS CBCL DISCAP | 69% utan diagnos efter behandling mot 6% i kontroll- grupp. Bevarad effekt vid uppföljning | | Medelhögt |
| Manassis 2002 [91] | – 78 78 8–12 år (m = 10) 36/42 | DSM-IV GAD 60%, separations- ångest 26%, specifik fobi 6%, social fobi 6% | 1. KBT-individ 2. KBT-grupp Båda grupperna också föräldra- träning | 12 veckor/ 12 sessioner | 12 | MASC CGAS GIS SASC CDI | KBT-individ = KBT-grupp. Bevarade effek- ter vid uppfölj- ning | Ingen obehand- lad kontroll- grupp. Barn med social ångest tende- rade förbättras mer i individuell behandling | Medelhögt |
| Muratori 2002 [99] | – – 30 6–11 år (m = 6,9) 10/20 | ICD-10 Blandade ångest- och depressions- diagnoser | 1. PSD (barn + förälder) 2. Rutin- behandling | 16 veckor/ 11 sessioner | 6 + 18 | CBCL CGAS | 1 > 2 även vid uppföljning | Ingen ran- domisering, fördelning efter tillgång till tera- peut | Lågt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

| Författare, År, referens | Screenade Randomiserade Fullföljande Ålder Flickor/ pojkar | Diagnos | Behandling | Behandlings-tid (veckor) | Uppföljning (månader) | Effektmått | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|--------------------------|---|--|--|-----------------------------|-----------------------|---|--|--|------------|
| Muris 2002 [101] | 24 20 + 10 (matchad kontroll-grupp) 30 9–12 år (m = 10) 20/10 | DSM-III-R Separations-ångest 50%, GAD 35%, social fobi 15% | 1. KBT-grupp 2. ED-grupp (psykologisk placebo) 3. Väntelista | 12 veckor/ 12 sessioner | – | RCADS STAI-C | 1 > 2 = 3 | Pilotstudie | Medelhögt |
| Nauta 2003 [105] | 128 79 76 7–18 år (m = 11) 40/39 | DSM-IV Separations-ångest 33%, social fobi 39%, GAD 19%, PD 9% | 1. KBT (barn) + föräldraträning 2. KBT (barn) 3. Väntelista | 12 veckor/ 12 sessioner | 3 | CBCL SCAS-P SCAS-C FSSC-R CDI | 1 = 2 > 3 Viss ytterligare förbättring vid uppföljning | Till skillnad från andra studier sågs ingen fördel med föräldraprogrammet hos yngre barn | Högt |
| Weiss 2003 [143] | 113 93 89 m = 9,7 år 37% flickor | Blandade psykiska problem (både inåtvända och utagerande barn) | 1. RECAP (KBT-variant med föräldramedverkan) 2. Väntelista | 36 veckor (ett studieår) | | | 1 ≥ 2 Stort antal mått från elev, lärare och förälder, inte helt enhetliga resultat | Närmast naturalistisk design. Kliniskt intressant | Lågt |

Tabell 2 Blandade ångestsyndrom Farmakologisk behandling/
Jämförelser psykoterapi–psykofarmaka.

| Författare År, referens | Screenade Randomi- serade Fullföljande Ålder Flickor/ pojkar | Diagnos | Behandling | Farma- kologisk dos (mg) | Behand- lingstid (veckor) | Upp- följning (måna- der) | Effekt- mått | Resultat | Kommentarer | Bevis- värde |
|--|--|---|--|--|---------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|---|---|-----------------|
| Graae 1994 [58] | 89 15 12 7–13 år 7/8 | DSM-III-R Olika ångest- syndrom | 1. Klonazepam 2. Placebo | 0,5–2 | 4 + 4 | | BPRS CGI Biverk- ningar | 1 = 2 2 avbröt pga ut- agerande beteende | Överkursnings- studie | Lågt |
| Anonymous 2001[1] Walkup 2003 [140] | 128 104 153 6–17 år 63/65 | DSM-III-R Social fobi (65%), separationsångest (60%), GAD (57%). Många hade mer än en diagnos | 1. Fluvoxamin + stödterapi 2. Placebo + stödterapi | 250–300 mg | 8 | | PARS CGI-I MASC SCARED | 1 > 2 CGI (1–3) 1. 76% 2. 29% | Vanligare med agitation och magbesvär av fluvoxamin. Endast 5 avbröt pga biverkningar. Diagnosen social fobi och hög sym- tomnivå var nega- tiva prediktorer | Högt |
| Walkup 2002 [139] Wagner 2003 [137] | Öppen fortsättnings- studie | | 1. Fortsatt fluvoxamin (n=35) 2. Fluoxetin till de som inte svarat på fluvoxamin (n=14) 3. Fluvoxamin till de som inte svarat på placebo (n=48) | 1. 250–300 mg 2. 20 mg 3. 250–300 mg | 24 | | PARS CGI-I MASC SCARED | 1. 94% fortsatt förbättrade 2. 71% 3. 56% | Inga redovisade symtom på aktive- ring eller suicid- tankar | Lågt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

| Författare År, referens | Screenade Randomiserade Fullföljande Ålder Flickor/ pojkar | Diagnos | Behandling | Farmakologisk dos (mg) | Behandlingstid (veckor) | Uppföljning (månader) | Effekt-mått | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|---|--|----------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|--|---|--|------------|
| Birmaher 2003 [20] | 99 74 – 7–17 år 40/34 | DSM-IV GAD (63%), social fobi (54%), separations- ångest (47%), selektiv mutism (5%), specifik fobi (24%) | 1. Fluoxetin 2. Placebo | 10–20 mg | 12 | – | CGI-I CGI-S PARS SCARED-C SCARED-P CDI CGAS Biverk- ningsskala | 1 > 2 <i>Mycket förbättrade:</i> 1. 61% 2. 35% Störst effekt på social fobi | Fem patienter fick avbryta fluoxetin pga tecken till hypomani och ytterligare två hade symtom men kunde fortsätta i studien (totalt 18%) | Medelhögt |

Tabell 3 Skolvägran/Skolfobi.

| Författare År, referens | Screenade Randomiserade Fullföljande Ålder Flickor/ pojkar | Diagnos | Behandling | Farmakologisk dos (mg) | Tid (vecka/ session) | Upp- följning (månad) | Effekt- mått | Resultat | Kommentarer | Bevis- värde |
|---|---|---|---|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---|---|---|-----------------|
| Gittelman- Klein 1971 [56] | – 42 35 6–14 år (m = 10,8) 19/16 | Skolfobi, ingen mer specifik diagnostik | 1. Imipramin 2. Placebo | m = 152 mg | 6 veckor | | Äldre skalor och mått. Ingen specifik depressions- skattning | 1 > 2 Åter i skolan: 1. 81% 2. 47% | Ingen ITT-analys. Inga oberoende skattare | Lågt |
| Miller 1972 [98] Hampe 1973 [60] | 148 67 67 6–15 år 30/37 | Främst skolfobi, men även separa- tionsångest och specifika fobier | 1. Beteende- terapi (systematisk desensibili- sering) 2. PSD (lekterapi) 3. Väntelista | | 8 veckor /24 ses- sioner | 1, 12, 24 | Globalt mått på svårig- hetsgrad | 1 = 2 ≥ 3 Barn under 10 år större effekt än äldre barn. 62/67 kunde följas upp och 80% av dessa var fortsatt bra | | Högt |
| Berney 1981 [15] | – 52 46 9–15 år 57% flickor | Skolfobi pga "neurotiska" problem | 1. Klomipramin + psykoterapi 2. Psykoterapi | 40–75 mg beroende på ålder | 12 | | Närvaro, globalskala, depressions- skala | 1 = 2 närvaro, globalskala 1 > 2 depression | Ingen biverknings- rapportering. Något låga läke- medelsdoser | Lågt |
| King 1998 [78] | – 34 34 5–15 år (m = 11) 16/18 | Skolvägran DSM-III-R Olika ångest- syndrom | 1. KBT + PT 2. Väntelista | | 4 veckor/ 6 ses- sioner | 3 | Frånvaro FT FSSC-II RCMAS CDI SEQ-SS CBCL TRF GAF | 1 > 2 Närvaro- ökning: 1. 50% (från 61 till 94) 2. 40% (från 40 till 56) Bevarad effekt efter 3 månader | | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3 fortsättning

| Författare År, referens | Screenade Randomi- serade Fullföljande Ålder Flickor/ pojkar | Diagnos | Behandling | Farma- kologisk dos (mg) | Tid (vecka/ session) | Upp- följning (månad) | Effekt- mått | Resultat | Kommentarer | Bevis- värde |
|------------------------------------|--|--|--|--|------------------------------------|-----------------------------|---|--|--|-----------------|
| Last 1998 [82] | 105 56 41 6–17 år (m = 12) Ca 2/3 flickor | Skolvägran DSM-III-R Olika ångestsyndrom | 1. KBT 2. Psykologisk placebo (studieträning) | | 12 veckor/ 12 ses- sioner | 1 + 3–4 | Frånvaro från skolan GIS FSSC-R STAI-C-M CDI | 1 = 2, även vid uppfölj- ning | Effekt baserad endast på de som fullföljde. Ingen diskussion om svårigheter med KBT med små barn | Lågt |
| Bernstein 2000, 2001 [16,18] | – 63 47 12–18 år 38/25 | Skolvägran pga depression + ångest enligt DSM-III-R | 1. KBT + imipramin 2. KBT + placebo | Cirka 180 mg – dos baserad på plasmakon- centrationer | 8 veckor/ 8 ses- sioner | 12 | Frånvaro från skolan ARC-C CDRS-R RCMAS BDI | 1 > 2 för frånvaro och depression, ej för ångest. Effekt kvar- stod inte för några mått efter 12 månader | Bristfällig redovisning av biverkningar | Medelhögt |
| Heyne 2002 [63] | 84 65 61 7–14 år (m = 11,5) 28/33 | Skolfobi DSM-IV Olika ångestsyn- drom | 1. KBT-barn 2. KBT-barn + PTT 3. PTT | | 4 veckor/ 8 ses- sioner | 4,5 | FT FSSC-II RCMAS CDI SEQ-SS | 1 = 2 = 3 Samma vid uppföljning | Låg power | Medelhögt |

Tabell 4 Specifika fobier.

| Författare År, referens | Screenade Randomi- serade Fullföljande Ålder Flickor/ pojkar | Diagnos | Behandling | Tid (vecka/ session) | Uppföljning (månad) | Effektmått | Resultat | Kommentarer | Bevis- värde |
|----------------------------|--|--|--|----------------------------|------------------------|--|---|--|-----------------|
| Ritter 1968 [118] | – 44 44 5–11 år 28/16 | Ormfobi (klinisk diagnos) | Desensibilisering i grupp 1. Deltagande observation 2. Exponering in vivo 3. Väntelista | 2 veckor/ 2 sessioner | | Beteendemått | 2 ≥ 1 > 3 Andel mycket bättre: 1. 53% 3. 0% | Ingen upp- följning. Låg power | Medelhögt |
| Berg 1978 [14] | | | Sjukhusvård 3 eller 6 månader | | | | | Ej aktuell behandlingsform | Lågt |
| Del Gaudio 1991 [41] | 440 78 68 9–13 år (m = 11,2) 33/35 | Tandvårdsfobi, ej formell DSM- diagnos | 1. Avslappning + färdighetsträning + exponering 2. Färdighets- träning + expo- nering 3. Indirekt expo- nering 4. Färdighets- träning 5. Undervisning 6. Väntelista | 3 x 1 timme | | DAS STAI-C Hjärtfrekvens Beteendskala | Ingen skillnad mellan behand- lingarna mätt som beteende- ändring | Låg power | Lågt |
| Menzies 1993 [96] | 200 48 48 3–8 år (m = 5,5) 17/31 | Vattenfobi | 1. Exponering in vivo 2. Deltagande observation 3. Exponering + deltagande obser- vation 4. Uppmärksam- hetskontroll | 3 veckor/ 3 sessioner | 3 | BRS CWP Globalskala | 1 = 3 > 2 ≥ 4 Bevarade effek- ter vid uppfölj- ning | Ej oberoende observatörer, men samma effekt rapporte- rad av föräldrar och barn. Låg power | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4 fortsättning

| Författare År, referens | Screenade Randomiserade Fullföljande Ålder Flickor/ pojkar | Diagnos | Behandling | Tid (vecka/ session) | Uppföljning (månad) | Effektmått | Resultat | Kommentarer | Bevis- värde |
|----------------------------|---|---|--|---|------------------------|--|--|---|-----------------|
| Muris 1997 [103] | – 22 22 9–14 år (m = 11,5) Kön inte angivet | DSM-III-R Specifik fobi (spindel) | 1. EMDR 2. Exponering | 1 + 1 | | | 2 > 1 (undvikande) 2 = 1 (subjektiv upp- levelse) | Överkorsnings- studie | Medelhögt |
| Muris 1998 [102] | – 26 26 8–17 år (m = 12,6) Enbart flickor | DSM-III-R Specifik fobi (spindel) | Fas I 1. EMDR 2. Exponering in vivo 3. Exponering (virtuell) Fas II Alla grupper exponering in vivo | Fas I 1 session (2,5 timmar) Fas II 1 session (2,5 timmar) | | SPQ-C SAM BAT Globalt mått | 2 > 1 = 3 Exponering = EMDR + exponering | | Högt |
| Silverman 1999 [125] | – 104 81 6–16 år (m = 9,8) 50/54 | DSM-III-R Specifik fobi 87 patienter, social fobi 10 patienter, agorafobi 7 patienter | 1. Exponering- grupp 2. SC-grupp 3. ES Samtliga också med föräldra- träning | 10 veckor/ 10 sessioner | 3, 6, 12 | ADIS-C ADIS-P RCMAS-C FSSC-R FT CDI CNCEQ RCMAS-P FSSC-R/P CBCL PGRS | 1 = 2 = 3 efter behandling 1 = 2 ≥ 3 efter 12 månader. Cirka 85% av de som fullföljde behandlingen kunde följas upp | Ej ITT, något fler avbrott i ES-gruppen | Medelhögt |
| Dewis 2001 [43] | 48 28 25 10–17 år 18/10 | DSM-IV Spindelfobi | 1. Exponering in vivo 2. Virtuellt expo- nering (dator) 3. Väntelista | 3 x 45 minuter | 1 | BAT SUDS SPQ-C PT WARS | 1 > 2 = 3 Också vid upp- följning | Kort uppföljning | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4 fortsättning

| Författare År, referens | Screenade Randomi- serade Fullföljande Ålder Flickor/ pojkar | Diagnos | Behandling | Tid (vecka/ session) | Uppföljning (månad) | Effektmått | Resultat | Kommentarer | Bevis- värde |
|----------------------------|--|----------------------------|---|----------------------------|------------------------|--|--|-------------|-----------------|
| Öst 2001 [148] | 76 60 7–17 år (n = 11,7) 37/23 | DSM-IV Specifika fobier | 1. Exponering 2. Exponering med förälder 3. Väntelista | 1 session | 12 | ADIS- C ADIS-P BAT FSSC-R RCMAS STAI-C CASI CDI | 1 = 2 > 3 Bevarad effekt vid uppföljning. Samtliga patien- ter kunde följas upp | | Högt |

Tabell 5 Överdriven ängslan/GAD.

| Författare År, artikel | Screenade Randomiserade Fullföljande Ålder Flickor/pojkar | Diagnos | Behandling | Farma- kologisk dos (mg) | Tid (vecka/ session) | Upp- följning (månad) | Effekt- mått | Resultat | Kommen- tarer | Bevis- värde |
|---------------------------|---|--|-----------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------|--|---|--|-----------------|
| Simeon 1992 [126] | – 30 8–17 år (m = 12,6) 7/23 | "Anxiety Disorder Interview Schedule" | 1. Alprazolam 2. Placebo | 0,5–3,5 mg | 4 veckor | 1 | Stort antal skalor och mått | Alprazolam > placebo. Inga utsätt- ningssymtom | Ej relevant behandling | Medelhögt |
| Rynn 2001 [121] | 37 22 19 5–17 år (m = 11,7) 6/16 | DSM-IV GAD | 1. Sertralin 2. Placebo | 50 mg | 9 veckor | – | ADIS-R HARS CGI MASC RCMAS HDRS | 1 > 2 | Liten studie, men kliniskt relevant effektstor- lek. Mer rast- löshet på sertralin, men ingen patient avbröt pga biverkningar | Medelhögt |

Tabell 6 Selektiv mutism/Social fobi.

| Författare År, referens | Screenade Randomi- serade Fullföljande Ålder Flickor/ pojkar | Diagnos | Behandling | Farma- kologisk dos (mg) | Tid (vecka/ session) | Upp- följning (månad) | Effekt- mått | Resultat | Kommen- tarer | Bevis- värde |
|----------------------------|---|--|--|--------------------------------|---|-----------------------------|---|---|--|-----------------|
| Beidel 2000 [13] | 102 67 50 8–12 år 36/24 (kön på de 7 som avbröt efter randomisering inte angivet) | DSM-IV Social fobi – generaliserad form. Ganska få med komorbiditet | 1. SET-C (grupp) 2. Psykologisk kontrollgrupp | | 12 veckor/ 24 sessioner | 6 | CDI EPI LS SPAI-C STAI-C CBCL K-GAS Dagbok | SET-C > psykologisk kontroll, även vid uppfölj- ning. Måttlig eller stor effekt | Ej ITT, men inget selektivt bortfall | Medelhögt |
| Hayward 2000 [61] | – 35 33 (m = 16 år) enbart flickor | DSM-IV Social fobi | 1. CBGT-A 2. Väntelista | | 16 veckor/ 16 sessioner | 12 | SPAI ADIS | 1 > 2 efter behandling 1 = 2 vid upp- följning pga förbättrad kontrollgrupp | Pilotstudie | Medelhögt |
| Spence 2000 [127] | – 50 40 7–14 år (m = 10,7) 19/31 | DSM-III-R Social fobi. Hälften med mer än en diagnos | 1. KBT + föräldrar 2. KBT 3. Väntelista | | 12 veckor/ 12 sessioner + 1 session efter 3 och 1 session efter 6 månader | 12 | ADIS-C/P RCMAS SCAS SWQ-PU SSQ-P BAT-CR | 1 = 2 > 3 | Ej ITT. Selektivt och stort bortfall vid uppföljning | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 6 fortsättning

| Författare År, referens | Screenade Randomi- serade Fullföljande Ålder Flickor/ pojkar | Diagnos | Behandling | Farma- kologisk dos (mg) | Tid (vecka/ session) | Upp- följning (månad) | Effekt- mått | Resultat | Kommen- tarer | Bevis- värde |
|---|--|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------|---|-----------------------------|---|--|--|-----------------|
| GSK 2002 [3] Wagner 2004 [136] | 425 319 228 8–17 år (n = 13,1) 159/160 | DSM-IV Social fobi | 1. Paroxetin 2. Placebo | 10–50 mg | 16 veckor + 1–4 veck- ors gradvis utsättning | | LSAS-CA SPAI-C Kutcher- GSADS-A CGI | 1 > 2 LSAS-CA: 1. –48 2. –24 > 70% bättre: 1. 47% 2. 13% Således stor klinisk effekt | Endast 5% avbröt pga biverkningar. Fåtal fall av aktivering eller själv- destruktivt beteende. Betydande utsättnings- problem trots gradvis dosminskning | Högt |
| Gallagher 2004 [53] | – 23 23 8–11 år 12/11 | DSM-IV | 1. KBT-grupp 2. Väntelista | | 3 veckor/ 3 sessioner + hemupp- gifter | 3 veckor | SPAI-C SASC-R RCMAS CDI CBCL | KBT > vänte- lista, även vid uppföljning | Pilotstudie, kort uppfölj- ning | Lågt |

Tabell 7 Tvångssyndrom (OCD).

| Författare År, referens | Screenade Randomiserade Fullföljande Ålder Flickor/ pojkar | Diagnos | Behandling | Farma- kologisk dos (mg) | Tid | Upp- följning (månad) | Effekt- mått | Resultat | Kommen- tarer | Bevis- värde |
|----------------------------------|---|---|---|--|--|---|--|--|---|-----------------|
| Rapoport 1980 [113] | 24 9 8 6–17 år (m = 15) 2/7 | Klinisk bedöm- ning | 1. Klomipramin 2. Desipramin 3. Placebo | Max 150 mg | 3–5 veckor per läkemedel | – | LOI | 1 = 2 | Överkors- ningsstudie. Dosering låg och behand- lingstid kort. Låg power | Lågt |
| Flament 1985 a,b [50,51] | 27 23 19 6–18 år 9/18 | DSM-III > 1 år | 1. Klomipramin 2. Placebo | 50–200 mg beroende på vikt (m = 151 mg) | 2 x 5 veckor utan placebo- intervall | | LOI-CV NIMH-OC BPRS- depression. Global- skalor | 1 > 2, obe- roende av ordning | Överkors- ningsstudie | Lågt |
| Leonard 1988, 1989 [83,86] | – 50 45 7–19 år (m = 14) 18/32 | DSM-III > 1 år | 1. Klomipramin 2. Desipramin | Klomipramin = desipramin 150 +/- 50 mg | 5 veckor med vardera läkemedlet | – | LOI-C NIMH-OCS BPRS HDRS Global- skattning | Klomi- pramin > desipramin | Över- korsnings- studie. Ingen "wash-out"- period | Medelhögt |
| Leonard 1991 [85] | 28 26 8–19 år 11/15 | Fortsättning av Leonard 1989 [86] | Randomisering till fortsatt klomipramin eller till desipramin | | 12 veckor klo + 8 veckor klo alt des + 12 veckor klo | – | NIMH-OCS | Byte till desipramin gav försäm- ring | | Högt |
| DeVeough- Geiss 1992 [42] | – 60 54 10–17 år (m = 14) 24/36 | DSM-III | 1. Klomipramin 2. Placebo | 75–200 mg beroende på vikt och biverkningar | 8 veckor | Öppen fort- sättnings- behandling i upp till ett år | Y-BOCS NIMH- Global Globalskala | 1 > 2 Y-BOCS reduktion –10 –2 | Biverkningar dåligt redo- visade | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 7 fortsättning

| Författare År, referens | Screenade Randomi- serade Fullföljande Ålder Flickor/ pojkar | Diagnos | Behandling | Farma- kologisk dos (mg) | Tid | Upp- följning (månad) | Effekt- mått | Resultat | Kommen- tarer | Bevis- värde |
|---|--|--|---|--------------------------------|-----------|--|----------------------------------|---|--|-----------------|
| de Haan 1998 [38] | 32 23 22 8–18 år (m = 12,5) 11/11 | DSM-III-R | 1. Klomipramin 2. Beteende- terapi | 2,5 mg/kg | 12 veckor | | CY-BOCS LOI-CV CBCL CDS | Beteende- terapi ≥ klomipramin | Pilotstudie. Rando- miserad men öppen design | Lågt |
| March 1998 [92] | – 187 156 6–17 år (m = 12,6) Kön ej redo- visat | DSM-III-R | 1. Sertralin 2. Placebo | 50–200 mg | 12 veckor | | CY-BOCS NIMH- GOCS CGI | 1 > 2 CY-BOCS: 1. –6,8 2. –3,4 Responders: 1. 42% 2. 26% | 13% avbröt sertralin pga biverk- ningar. Mer agita- tion och sömnstör- ningar av sertralin | Högt |
| Cook 2001 [33] Wagner 2003 [137] | Öppen fortsättnings- behandling. 137 patienter som svarat på akutbehandling | DSM-III-R | Sertralin | 150–160 mg | 12 veckor | | | 47% sym- tomfria 25% klart förbättrade | | |
| Neziroglu 2000 [107] | – 10 10 10–17 år (m = 14,5) 4/6 | DSM-IV Inte kunnat genomgå bete- endeterapi | Fluvoxamin + eventuellt senare tillägg av beteendeterapi | 200 mg | 10 veckor | 12 (fortsatt behand- ling med fluvoxamin) | CY-BOCS NIMH- GOCS CGI | 8/10 hade effekt av fluvoxamin, 2/5 för- bättrades ytterligare av beteen- deterapi | Öppen sekvens- studie av pilotkarak- tär. Kliniskt relevant design | Lågt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 7 fortsättning

| Författare År, referens | Screenade Randomi- serade Fullföljande Ålder Flickor/ pojkar | Diagnos | Behandling | Farma- kologisk dos (mg) | Tid | Upp- följning (månad) | Effekt- mått | Resultat | Kommen- tarer | Bevis- värde |
|--|--|-----------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------|-----------------------------|--|---|--|-----------------|
| Geller 2001 [54] | 148 103 69 7–17 år (m = 11,4) 54/49 | DSM-IV > 6 månader | 1. Fluoxetin 2. Placebo | 20–60 mg | 13 veckor | | CY-BOCS NIMHNIM- Nimh-OCD CGI | 1 > 2 CY-BOCS: 1. –9,5 2. –5,2 Mycket för- bättrade: 1. 55% 2. 19% | Enstaka patienter med mani eller ner- vositet på fluoxetin | Högt |
| GSK 2001 [2] Geller 2004 [55] | 265 203 145 7–17 år 86/117 | DSM-IV | 1. Paroxetin 2. Placebo | 10–50 mg | 10 veckor | – | CY-BOCS CGI-S CGI-F GAF | Paroxetin > placebo CY-BOCS reduktion: 1. –8,8 2. –5,3 | 10% avbröt pga biverk- ningar av paroxetin. Överakti- viteten vanlig (agitation?). Svag klinisk effekt | Medelhögt |
| Riddle 2001 [117] | ? 120 74 | DSM-III-R | 1. Fluvoxamin 2. Placebo | 50–200 mg | 10 veckor | – | CY-BOCS NIMH-OC CGI | Fluvoxamin > placebo CY-BOCS: 1. –6,0 2. –3,3 | 5% avbröt pga biverk- ningar av fluvoxamin. Sömnsvårig- heter och trötthet vanliga | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 7 fortsättning

| Författare År, referens | Screenade Randomiserade Fullföljande Ålder Flickor/ pojkar | Diagnos | Behandling | Farmakologisk dos (mg) | Tid | Uppföljning (månad) | Effekt- mått | Resultat | Kommentarer | Bevis- värde |
|----------------------------|---|--|---|---------------------------|---|------------------------|--|---|--|-----------------|
| Liebowitz 2002 [87] | – 43 38 8–17 år (m = 13) 18/25 | DSM-III-R > 1 år CY-BOCS > 16 | 1. Fluoxetin 2. Placebo | 20–80 mg (m = 65 mg) | 8 veckor upptrappning + 8 veckor underhåll | | CY-BOCS CGI NIMH-OC COIS-P HDRS | Fluoxetin > placebo CY-BOCS: 1. –7,8 2. –5,2 Cirka 50% responders på fluoxetin, ytterligare förbättring av fortsatt behandling i 8 veckor | Inga bortfall pga biverkningar. Fler på fluoxetin hade agitation och sömnstörning | Högt |
| Barrett 2004 [6] | 77 – 7–17 år (m = 12) 39/38 | DSM-IV OCD 79% ytterligare ångest diagnos | 1.KBT-grupp + familj 2. KBT-individ + familj 3. Väntelista | | 1 session/ vecka i 14 veckor + 2 booster | 3 och 6 månader | ADIS-P NIMH- GOCS CY-BOCS MASC CDI FAD DASS-21 SAS | 1 = 2 > 3 Bevarade effekter vid uppföljning. Ca 60% symtom- minskning | Enstaka patienter kvarstod på farmaka. Bortfall oklart redovisat, men ITT-analys | Högt |
| March 2004 [94] | 154 112 97 7–17 (m = 12) 56/56 | DSM-IV | 1. KBT + sertralin 2. KBT 3. Sertralin + stöd 4. Placebo + stöd | 25–200 mg | 12 veckor respektive 14 sessioner | – | ADIS-C CY-BOCS | 1 = 2 ≥ 3 > 4 (reduktion CY-BOCS): 1. –12,6 2. –12,0 3. –7,0 4. –3,7 | En svaghet att uppföljningsdata saknas. Data redovisas så att effekt av enbart sertralin överskattas. Låg power | Medelhögt |

Tabell 8 Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD).

| Författare År, referens | Screenade Randomiserade Fullföljande Ålder Flickor/ pojkar | Diagnos | Behandling | Tid (vecka/ session) | Uppföljning (månad) | Effektmått | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|---|---|---|---|----------------------------|------------------------|---|---|--|------------|
| Celano 1996 [27] | 56 49 32 8–13 år (m = 10,5) Enbart flickor | Offer för sexuella övergrepp, oftast incest. Svåra PTSD- symtom, ingen formell diagnos | 1. KBT-variant (barn + mor) 2. Psykoterapi enligt gällande rutin. (Ostruk- turerad) | 8 veckor/ 8 sessioner | | CBCL CITES-R PRIDS PAS CGAS | 1 = 2 (barn) 1 > 2 (mor) | Ingen ITT-analys. Inga data från uppföljning | Lågt |
| Deblinger 1996,1999 [39,40] Stauffer 1996 [130] | – 100 90 7–13 år (m = 9,8) 83/17 | Offer för sexuella övergrepp, oftast incest. 71% PTSD- diagnos, 2% depression. Övriga betydande symtom | 1. KBT – barn 2. KBT – mor 3. KBT – barn + mor 4. Rutin- behandling | 12 veckor/ 12 sessioner | 3, 6, 12, 24 | CBCL CDI STAIC-S/T K-SADS | 1 = 2 = 3 > 4 Ca 80% ingick i uppföljningarna. Bevarade effekter | Låg power | Medelhögt |
| Goenjian 1997 [57] | – 64 64 Cirka 12 år 42/22 | Drabbade av jordbävning cirka 18 månader före intervention | 1. Trauma – sorgterapi (grupp och individ) 2. Obehandlade | 3 veckor/ 6 sessioner | 18 | C-PTSD-RI DSS | 1 > 2, speciellt flickor | Ej randomiserad. Matchade kon- troller | Lågt |
| Chemtob 2002 [29] | 3 864 248 214 6–12 år (m = 8,2) 61 % flickor | Sannolik PTSD 2 år efter orkan | 1. "Counseling" – grupp 2. "Counseling" – individ 3. Upprepade tester utan intervention | 4 sessioner | 12 | KRI CRI | 1 = 2 > 3 Bevarade effekter efter 1 år | Skolbaserad. Pragmatisk design | Högt |
| Chemtob 2002 [28] | 40 34 32 6–12 år (m = 8,4) 22/10 | Fortsatta PTSD- symtom efter behandling i före- gående studie | 1. EMDR 2. Väntelista | 4 veckor/ 3 sessioner | 6 | KRI CRI RCMAS CDI | 1 > 2 Bevarad effekt vid uppföljning | | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 8 fortsättning

| Författare År, referens | Screenade Randomiserade Fullföljande Ålder Flickor/ pojkar | Diagnos | Behandling | Tid (vecka/ session) | Uppföljning (månad) | Effektmått | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|---|--|---|--|------------------------|--|---|---|------------|
| Trowell 2002 [135] | 94 75 69 6–14 år Enbart flickor | Sexuella övergrepp < 2 år tidigare. DSM-IV 73% PTSD, 57% depression, 37% GAD, 58% separationsångest | 1. PSD-I 2. PSD-G, (inklusive psyko- pedagogiska moment) | 30 veckor/ 30 sessioner (I) 30 veckor/ 18 sessioner (G) | 12, 24 | K-SADS K-GAS PTSD-skala | 1 = 2 globalt 1 > 2 PTSD Bevarade effekter vid uppföljning | Ingen obehandlad kontrollgrupp. Selektivt bortfall vid uppföljning | Medelhögt |
| Stein 2003 [131] | 769 126 117 m = 11 år 71/55 | Utsatt för trauma. Signifikanta PTSD-symtom. PTSD-diagnos inte ställd | KBT-G (25–30 per grupp) Väntelista (senarelagd behandling) | 10 veckor/ 10 sessioner | 3 och 6 | CPSS CDI PSQ TCRS | KBT-grupp > väntelista. Efter 6 månader då båda grup- per behandlats, inte längre någon skillnad, utan båda väsentligen återställda | Ej redovisat hur länge symtom förekommit före behandling | Medelhögt |
| Cohen 2004 [32] | – 229 180 8–14 år (m = 10,8) 160/43 | Sexuella övergrepp och andra trauman, 89% PTSD enligt DSM-IV | TF-CBT (barn och förälder). CCT (barn och förälder) | 12 veckor/ 12 sessioner | | Barn K-SADS CBCL CDI STAIC CAPS CSBI Förälder BDI-II PERQ PPQ PSQ | 1 > 2 i alla mätningar liten–måttlig skill- nad (ES 0,1–0,7) | Inga uppföljnings- data. Ingen obehandlad kontrollgrupp | Medelhögt |

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 8 fortsättning

| Författare År, referens | Screenade Randomiserade Fullföljande Ålder Flickor/ pojkar | Diagnos | Behandling | Tid (vecka/ session) | Uppföljning (månad) | Effektmått | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|----------------------------|---|---|---------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------------------|---|--|------------|
| Kazdin 2004 [67] | 437 150 116 11–19 år (m = 14) 76/74 | Posttraumatiska stressymtom, men endast 20% med PTSD (något högre stressnivå hos föräldrar) | 1. SCCIP 2. Väntelista | 1 dag/ 4 sessioner | – | IES-R PTSD-RI STAI RCMAS | 1 > 2 barn och fäder. Ganska små effekter, möjli- gen pga selektivt bortfall | Inga uppföljnings- data. Bortfall främst i interventions- gruppen bland de mest stressade | Medelhögt |

Tabell 9 Prevention.

| Författare År, referens | Screenade Randomiserade Fullföljande Ålder Flickor/ pojkar | Diagnos | Behandling | Tid (vecka/ session) | Uppföljning (månad) | Effektmått | Resultat | Kommentarer | Bevisvärde |
|--------------------------------|---|--|--|--|--|---|---|---|------------|
| Dadds 1997, 1999 [36,37] | 1 786 128 128 7–14 år (m = 9,4) 72% flickor | 70–80% någon ångestdiagnos, övriga ångest- symtom | 1. KBT-grupp + familj 2. Strukturerad symtom- skattning | 10 veckor/ 10 sessioner | 6 och 24 | ADIS-P CBCL RCMAS Global- skattning | 1 ≥ 2 efter behandling 1 > 2 vid upp- följning. Signifikant fler diagnosfria i KBT- gruppen | | Högt |
| LaFreniere 1997 [81] | 137 43 42 31–70 månader 23/20 | Ängsliga – till- bakadragna | 1. Eklektisk psykoterapi (mor och barn) 2. Väntelista | 24/1 klinik- + 18 hem- sessioner | – | SCBE PSI Observations- skalor | Intervention > kontroll för social interaktion och stress hos förälder | Matchad kontroll- grupp | Lågt |
| Ronan 1999 [119] | – 113 112 7–13 år (m = 10,5) 61/52 | Exponerade för vulkanutbrott. 69 av barnen med symtom | 1. Exponering 2. KBT | | | RI CQ | Exponering = KBT | Randomisering på skolnivå. Ingen obehandlad kontrollgrupp | Lågt |
| Barrett 2001 [7] | – – 489 10–12 år Ca hälften av vardera könet | Ingen | 1. KBT-grupp (psykolog) 2. KBT-grupp (lärare) 3. Kontroll, enbart intervjuer | 12 | Inga långtids- data redovi- sade | SCAS RCMAS CDI | 1 = 2 > 3 | Randomisering på klassnivå, inte individ | Medelhögt |
| Webster 2002 [141] | – – 594 10–13 år – | Ingen | 1. KBT-familj – grupp (FRIENDS) 2. Kontroll, enbart intervjuer | 10 | 12 | SCAS RCMAS CDI | 1 > 2 | Randomisering på skolnivå. Specialtränade lärare var ”tera- peuter” | Medelhögt |

Referenser

1. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. The Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:1279-85.
2. A randomized, multicenter, 10-week, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study to evaluate the efficacy and safety of paroxetine in children and adolescents with Obsessive-Compulsive disorder (OCD). In; 2001. p 1178.
3. A 16-week, double-blind, placebo controlled study to investigate the efficacy and tolerability of paroxetine in the treatment of children and adolescents with social anxiety disorder/social phobia. In; 2002. p 1259.
4. Almqvist F, Puura K, Kumpulainen K, Tuompo-Johansson E, et al. Psychiatric disorders in 8-9-year-old children based on a diagnostic interview with the parents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1999;8 Suppl 4:17-28.
5. Andrade AR, Lambert EW, Bickman L. Dose effect in child psychotherapy: outcomes associated with negligible treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:161-8.
6. Barrett P, Healy-Farrell L, March JS. Cognitive-behavioral family treatment of childhood obsessive-compulsive disorder: a controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:46-62.
7. Barrett P, Turner C. Prevention of anxiety symptoms in primary school children: preliminary results from a universal school-based trial. *Br J Clin Psychol* 2001;40:399-410.
8. Barrett PM. Evaluation of cognitive-behavioral group treatments for childhood anxiety disorders. *J Clin Child Psychol* 1998;27:459-68.
9. Barrett PM. Treatment of childhood anxiety: developmental aspects. *Clin Psychol Rev* 2000;20:479-94.
10. Barrett PM, Dadds MR, Rapee RM. Family treatment of childhood anxiety: a controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 1996;64:333-42.
11. Barrett PM, Duffy AL, Dadds MR, Rapee RM. Cognitive-behavioral treatment of anxiety disorders in children: long-term (6-year) follow-up. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:135-41.
12. Beidel DC, Turner SM. Comorbidity of test anxiety and other anxiety disorders in children. *J Abnorm Child Psychol* 1988; 16:275-87.
13. Beidel DC, Turner SM, Morris TL. Behavioral treatment of childhood social phobia. *J Consult Clin Psychol* 2000;68: 1072-80.
14. Berg I, Fielding D. An evaluation of hospital in-patient treatment in adolescent school phobia. *Br J Psychiatry* 1978;132: 500-5.
15. Berney T, Kolvin I, Bhate SR, Garside RF, et al. School phobia: a therapeutic trial with clomipramine and short-term outcome. *Br J Psychiatry* 1981;138: 110-8.
16. Bernstein GA, Borchardt CM, Perwien AR, Crosby RD, et al. Imipramine plus cognitive-behavioral therapy in the treatment of school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:276-83.
17. Bernstein GA, Garfinkel BD, Borchardt CM. Comparative studies of pharmacotherapy for school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:773-81.
18. Bernstein GA, Hektner JM, Borchardt CM, McMillan MH. Treatment of school refusal: one-year follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40: 206-13.
19. Bickman L, Summerfelt WT, Noser K. Comparative outcomes of emotionally disturbed children and adolescents in a system of services and usual care. *Psychiatr Serv* 1997;48:1543-8.
20. Birmaher B, Axelson DA, Monk K, Kalas C, et al. Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:415-23.
21. Black B, Uhde TW. Treatment of elective mutism with fluoxetine: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:1000-6.
22. Bryant B, Mayou R, Wiggs L, Ehlers A, Stores G. Psychological consequences of road traffic accidents for children and their mothers. *Psychol Med* 2004;34:335-46.
23. Canino G, Shrout PE, Rubio-Stipec M, Bird HR, et al. The DSM-IV rates of child and adolescent disorders in Puerto Rico: prevalence, correlates, service use, and the effects of impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:85-93.
24. Carrey N. Developmental neurobiology: implications for pediatric psychopharmacology. *Can J Psychiatry* 2001;46: 810-8.
25. Castaneda A, McCandless BR, Palermo DS. The children's form of the manifest anxiety scale. *Child Dev* 1956;27: 317-26.
26. Cederblad M, Höök B. Epidemiologisk studie i Östergötland – Vart sjätte barn har psykiska störningar. *Läkartidningen* 1986; 83:953-9.
27. Celano M, Hazzard A, Webb C, McCall C. Treatment of traumagenic beliefs among sexually abused girls and their mothers: an evaluation study. *J Abnorm Child Psychol* 1996;24:1-17.
28. Chemtob CM, Nakashima J, Carlson JG. Brief treatment for elementary school children with disaster-related posttraumatic stress disorder: a field study. *J Clin Psychol* 2002;58:99-112.
29. Chemtob CM, Nakashima JP, Hamada RS. Psychosocial intervention for postdisaster trauma symptoms in elementary school children: a controlled community field study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:211-6.
30. Cobham VE, Dadds MR, Spence SH. The role of parental anxiety in the treatment of childhood anxiety. *J Consult Clin Psychol* 1998;66:893-905.
31. Cobham VE, Dadds MR, Spence SH. Anxious children and their parents: what do they expect? *J Clin Child Psychol* 1999; 28:220-31.
32. Cohen JA, Deblinger E, Mannarino AP, Steer RA. A multisite, randomized controlled trial for children with sexual abuse-

- related PTSD symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:393-402.
33. Cook EH, Wagner KD, March JS, Biederman J, et al. Long-term sertraline treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1175-81.
34. Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:837-44.
35. Dadds M, Spence S, Holland D, Barrett P, Laurens K. Prevention and early intervention for anxiety disorder: a controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:627-35.
36. Dadds MR, Holland DE, Laurens KR, Mullins M, et al. Early intervention and prevention of anxiety disorders in children: results at 2-year follow-up. *J Consult Clin Psychol* 1999;67:145-50.
37. Dadds MR, Spence SH, Holland DE, Barrett PM, et al. Prevention and early intervention for anxiety disorders: a controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:627-35.
38. de Haan E, Hoogduin KA, Buitelaar JK, Keijsers GP. Behavior therapy versus clomipramine for the treatment of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:1022-9.
39. Deblinger E, Lippmann J, Steer RA. Sexually abused children suffering post-traumatic stress symptoms: Initial treatment outcome findings. *Child Maltreat* 1996;1:310-21.
40. Deblinger E, Steer RA, Lippmann J. Two-year follow-up study of cognitive behavioral therapy for sexually abused children suffering post-traumatic stress symptoms. *Child Abuse Negl* 1999;23:1371-8.
41. Del Gaudio DJ, Nevid JS. Training dentally anxious children to cope. *J Dent Child* 1991;58:31-7.
42. DeVeaugh-Geiss J, Moroz G, Biederman J, Cantwell D, et al. Clomipramine hydrochloride in childhood and adolescent obsessive-compulsive disorder – a multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:45-9.
43. Dewis LM, Kirkby KC, Martin F, Daniels BA, et al. Computer-aided vicarious exposure versus live graded exposure for spider phobia in children. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2001;32:17-27.
44. Douglass HM, Moffitt TE, Dar R, McGee R, Silva PA. Obsessive-compulsive disorder in a birth cohort of 18-year-olds: prevalence and predictors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:1424-31.
45. Epkins CC. A preliminary comparison of teacher ratings and child self-report of depression, anxiety, and aggression in inpatient and elementary school samples. *J Abnorm Child Psychol* 1993;21:649-61.
46. Epkins CC. Peer ratings of depression, anxiety, and aggression in inpatient and elementary school children: rating biases and influence of rater's self-reported depression, anxiety, and aggression. *J Abnorm Child Psychol* 1994;22:611-28.
47. Essau CA, Conradt J, Petermann F. Course and outcome of anxiety disorders in adolescents. *J Anxiety Disord* 2002;16:67-81.
48. Eyberg SM, Schuhmann EM, Rey J. Child and adolescent psychotherapy research: developmental issues. *J Abnorm Child Psychol* 1998;26:71-82.
49. Ezpeleta L, Keeler G, Erkanli A, Costello EJ, Angold A. Epidemiology of psychiatric disability in childhood and adolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42:901-14.
50. Flament MF, Rapoport JL, Berg CJ, Sceery W, et al. Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. A double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:977-83.
51. Flament MF, Rapoport JL, Kilts C. A controlled trial of clomipramine in childhood obsessive compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1985;21:150-2.
52. Flannery-Schroeder EC, Kendall PC. Group and individual cognitive-behavioral treatments for youth with anxiety disorders: A randomized clinical trial. *Cognit Ther Res* 2000;24:251-78.
53. Gallagher HM, Rabian BA, McCloskey MS. A brief group cognitive-behavioral intervention for social phobia in childhood. *J Affect Disord* 2004;18:459-79.
54. Geller DA, Hoog SL, Heiligenstein JH, Ricardi RK, et al. Fluoxetine treatment for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:773-9.
55. Geller DA, Wagner KD, Emslie G, Murphy T, et al. Paroxetine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:1387-96.
56. Gittelman-Klein R, Klein DF. Controlled imipramine treatment of School Phobia. *Arch Gen Psychiatry* 1971;25:204-7.
57. Goenjian AK, Karayan I, Pynoos RS, Minassian D, et al. Outcome of psychotherapy among early adolescents after trauma. *Am J Psychiatry* 1997;154:536-42.
58. Graae F, Milner J, Rizzotto L, Klein RG. Clonazepam in childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:372-6.
59. Grave J, Blissett J. Is cognitive behavior therapy developmentally appropriate for young children? A critical review of the evidence. *Clin Psychol Rev* 2004;24:399-420.
60. Hampe E, Noble H, Miller LC, Barrett CL. Phobic children one and two years posttreatment. *J Abnorm Psychol* 1973;82:446-53.
61. Hayward C, Varady S, Albano AM, Thienemann M, et al. Cognitive-behavioral group therapy for social phobia in female adolescents: results of a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:721-6.
62. Heyman I, Fombonne E, Simmons H, Ford T, et al. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in the British nationwide survey of child mental health. *Br J Psychiatry* 2001;179:324-9.
63. Heyne D, King NJ, Tonge BJ, Rollings S, et al. Evaluation of child therapy and caregiver training in the treatment of school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:687-95.

64. Ialongo N, Edelsohn G, Werthamer-Larsson L, Crockett L, Kellam S. The significance of self-reported anxious symptoms in first-grade children. *J Abnorm Child Psychol* 1994;22:441-55.
65. Jonsson G, Kälvesten A-L. 222 Stockholmspojkar – En socialpsykiatrisk undersökning av barn i skolåldern. Uppsala: Almqvist & Wiksell; 1964.
66. Kazak A, Barakat L, Meeske K, Christiakis D, et al. Posttraumatic stress, family functioning, and social support in survivors of childhood leukemia and their mothers and fathers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:120-9.
67. Kazak AE, Alderfer MA, Streisand R, Simms S, et al. Treatment of posttraumatic stress symptoms in adolescent survivors of childhood cancer and their families: a randomized clinical trial. *J Fam Psychol* 2004;18:493-504.
68. Kazdin AE, Nock MK. Delineating mechanisms of change in child and adolescent therapy: methodological issues and research recommendations. *J Child Psychol Psychiatry* 2003;44(8):1116-29.
69. Keenan K, Shaw D, Delliquadri E, Giovannelli J, Walsh B. Evidence for the continuity of early problem behaviors: application of a developmental model. *J Abnorm Child Psychol* 1998;26:441-52.
70. Keenan K, Wakschlag LS. Can a valid diagnosis of disruptive behavior disorder be made in preschool children? *Am J Psychiatry* 2002;159:351-8.
71. Kendall PC. Treating anxiety disorders in children: results of a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:100-10.
72. Kendall PC, Brady EU, Verduin TL. Comorbidity in childhood anxiety disorders and treatment outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:787-94.
73. Kendall PC, Flannery-Schroeder E, Panichelli-Mindel SM, Southam-Gerow M, et al. Therapy for youths with anxiety disorders: a second randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:366-80.
74. Kendall PC, Flannery-Schroeder EC. Methodological issues in treatment research for anxiety disorders in youth. *J Abnorm Child Psychol* 1998;26:27-38.
75. Kendall PC, Safford S, Flannery-Schroeder E, Webb A. Child anxiety treatment: outcomes in adolescence and impact on substance use and depression at 7.4-year follow-up. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:276-87.
76. Kendall PC, Southam-Gerow M. Long-term follow-up of a cognitive-behavioral therapy for anxiety-disordered youth. *J Consult Clin Psychol* 1996;64:724-30.
77. Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, et al. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:709-17.
78. King NJ, Tonge BJ, Heyne D, Pritchard M, et al. Cognitive-behavioral treatment of school-refusing children: a controlled evaluation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:395-403.
79. Klein RG, Koplewicz HS, Kanner A. Imipramine treatment of children with separation anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:21-8.
80. Kroes M, Kalff AC, Kessels AG, Steyaert J, et al. Child psychiatric diagnoses in a population of Dutch schoolchildren aged 6 to 8 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1401-9.
81. LaFreniere PJ, Capuano F. Preventive intervention as means of clarifying direction of effects in socialization: anxious-withdrawn preschoolers case. *Dev Psychopathol* 1997;9:551-64.
82. Last CG, Hansen C, Franco N. Cognitive-behavioral treatment of school phobia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:404-11.
83. Leonard H, Swedo S, Rapoport JL, Coffey M, Cheslow D. Treatment of childhood obsessive compulsive disorder with clomipramine and desmethylimipramine: a double-blind crossover comparison. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:93-5.
84. Leonard HL, M.C. L, E. SS. Obsessive-compulsive disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 1993;2:655-66.
85. Leonard HL, Swedo SE, Lenane MC, Rettew DC, et al. A double-blind desipramine substitution during long-term clomipramine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:922-7.
86. Leonard HL, Swedo SE, Rapoport JL, Koby EV, et al. Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents. A double-blind crossover comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1088-92.
87. Liebowitz MR, Turner SM, Piacentini J, Beidel DC, et al. Fluoxetine in children and adolescents with OCD: a placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1431-8.
88. Lilienfeld SO. Comorbidity between and within childhood externalizing and internalizing disorders: reflections and directions. *J Abnorm Child Psychol* 2003;31:285-91.
89. Lonigan CJ, Vasey MW, Phillips BM, Hazen RA. Temperament, anxiety, and the processing of threat-relevant stimuli. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2004;33:8-20.
90. Macfarlane JW, Allen L, Honzik MP. A developmental study of the behavior problems of normal children between twenty-one months and fourteen years. Berkeley & Los Angeles: University of California Press; 1954.
91. Manassis K, Mendlowitz SL, Scapillato D, Avery D, et al. Group and individual cognitive-behavioral therapy for childhood anxiety disorders: a randomized trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1423-30.
92. March JS, Biederman J, Wolkow R, Safferman A, et al. Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1752-6.
93. March JS, Curry JF. Predicting the outcome of treatment. *J Abnorm Child Psychol* 1998;26:39-51.
94. March JS, Foa E, Gammon P, Chrisman A, et al. Cognitive-Behavior Therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with Obsessive-Compulsive Disorder. *JAMA* 2004;292:1969-76.

95. Mendlowitz SL, Manassis K, Bradley S, Scapillato D, et al. Cognitive-behavioral group treatments in childhood anxiety disorders: the role of parental involvement. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1223-9.
96. Menzies RG, Clarke JC. A comparison of in vivo and vicarious exposure in the treatment of childhood water phobia. *Behav Res Ther* 1993;31:9-15.
97. Merikangas KR, Avenevoli S, Dierker L, Grillon C. Vulnerability factors among children at risk for anxiety disorders. *Biol Psychiatry* 1999;46:1523-35.
98. Miller LC, Barrett CL, Hampe E, Noble H. Comparison of reciprocal inhibition, psychotherapy, and waiting list control for phobic children. *J Abnorm Psychol* 1972;79:269-79.
99. Muratori F, Picchi L, Casella C, Tancredi R, et al. Efficacy of brief dynamic psychotherapy for children with emotional disorders. *Psychother Psychosom* 2002;71:28-38.
100. Muris P, Meesters C, Merckelbach H, Sermon A, Zwakhalen S. Worry in normal children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:703-10.
101. Muris P, Meesters C, van Melick M. Treatment of childhood anxiety disorders: a preliminary comparison between cognitive-behavioral group therapy and a psychological placebo intervention. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2002;33:143-58.
102. Muris P, Merckelbach H, Holdrinet I, Sijsehaar M. Treating phobic children: effects of EMDR versus exposure. *J Consult Clin Psychol* 1998;66:193-8.
103. Muris P, Merckelbach H, Van Haaften H, Mayer B. Eye movement desensitization and reprocessing versus exposure in vivo. A single-session crossover study of spider-phobic children. *Br J Psychiatry* 1997;171:82-6.
104. Nauta M, Scholing A, Emmelkamp P, Minderaa R. Cognitive-behavioural therapy for anxiety disordered children in a clinical setting: Does additional cognitive parent training enhance treatment effectiveness? *Clinical Psychology and Psychotherapy* 2001;8:330-40.
105. Nauta MH, Scholing A, Emmelkamp PM, Minderaa RB. Cognitive-behavioral therapy for children with anxiety disorders in a clinical setting: no additional effect of a cognitive parent training. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:1270-8.
106. Newman DL, Moffitt TE, Caspi A, Magdol L, et al. Psychiatric disorder in a birth cohort of young adults: prevalence, comorbidity, clinical significance, and new case incidence from ages 11 to 21. *J Consult Clin Psychol* 1996;64:552-62.
107. Neziroglu F, Yaryura-Tobias JA, Walz J, McKay D. The effect of fluvoxamine and behavior therapy on children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:295-306.
108. Nylander I. A 20-year prospective follow-up study of 2 164 cases at the child guidance clinics in Stockholm. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1979;276:1-45.
109. Olson DW. *Child Development*. Boston: D.C. Heath and Comp; 1959.
110. Pearsall DF. Psychotherapy outcome research in child psychiatric disorders. *Can J Psychiatry* 1997;42:595-601.
111. Petersen DJ, Bilenberg N. Forekomsten af børnepsykiatriske sygdomme hos danske 8-9-årige børn. *Ugeskr Laeger* 2003;165:3822-5.
112. Rapee RM. The influence of comorbidity on treatment outcome for children and adolescents with anxiety disorders. *Behaviour Research and Therapy* 2003;41:105-12.
113. Rapoport J, Elkins R, Mikkelsen E. Clinical controlled trial of chlorimipramine in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1980;16:61-3.
114. Rapoport J, Inoff-Germain G, Weissman MM, Greenwald S, et al. Childhood obsessive-compulsive disorder in the NIMH MECA study: parent versus child identification of cases. *J Anxiety Disord* 2000;14:535-48.
115. Reynolds CR, Richmond BO. What I think and feel: a revised measure of children's manifest anxiety. *J Abnorm Child Psychol* 1978;6:271-80.
116. Reynolds CR, Richmond BO. What I Think and Feel: a revised measure of Children's Manifest Anxiety. *J Abnorm Child Psychol* 1997;25:15-20.
117. Riddle MA, Reeve EA, Yaryura-Tobias JA, Yang HM, et al. Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:222-9.
118. Ritter B. The group desensitization of children's snake phobias using vicarious and contact desensitization procedures. *Behav Res Ther* 1968;6:1-6.
119. Ronan K, Johnston D. Behaviourally-based interventions for children following volcanic eruptions: an evaluation of effectiveness. *Disaster Prevention and Management* 1999;8:169-76.
120. Roza SJ, Hofstra MB, van der Ende J, Verhulst FC. Stable prediction of mood and anxiety disorders based on behavioral and emotional problems in childhood: a 14-year follow-up during childhood, adolescence, and young adulthood. *Am J Psychiatry* 2003;160:2116-21.
121. Rynn MA, Siqueland L, Rickels K. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:2008-14.
122. Sawyer MG, Arney FM, Baghurst PA, Clark JJ, et al. The mental health of young people in Australia: key findings from the child and adolescent component of the national survey of mental health and well-being. *Aust N Z J Psychiatry* 2001;35:806-14.
123. Shortt AL, Barrett PM, Fox TL. Evaluating the FRIENDS program: a cognitive-behavioral group treatment for anxious children and their parents. *J Clin Child Psychol* 2001;30:525-35.
124. Silverman WK, Kurtines WM, Ginsburg GS, Weems CF, et al. Treating anxiety disorders in children with group cognitive-behavioral therapy: a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 1999;67:995-1003.

125. Silverman WK, Kurtines WM, Ginsburg GS, Weems CF, et al. Contingency management, self-control, and education support in the treatment of childhood phobic disorders: a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67:675-87.
126. Simeon JG, Ferguson HB, Knott V, Roberts N, et al. Clinical, cognitive, and neurophysiological effects of alprazolam in children and adolescents with overanxious and avoidant disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:29-33.
127. Spence SH, Donovan C, Brechman-Toussaint M. The treatment of childhood social phobia: the effectiveness of a social skills training-based, cognitive-behavioural intervention, with and without parental involvement. *J Child Psychol Psychiatry* 2000;41:713-26.
128. Spielberger CD. Preliminary manual for the State-Trait Anxiety Inventory for Children (How I feel Questionnaire). Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press; 1973.
129. Stallard P, Salter E, Velleman R. Posttraumatic stress disorder following road traffic accidents. A second prospective study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13:172-8.
130. Stauffer LB, Deblinger E. Cognitive behavioral groups for nonoffending mothers and their young sexually abused children: A preliminary treatment outcome study. *Child Maltreat* 1996;1:65-76.
131. Stein BD, Jaycox LH, Kataoka SH, Wong M, et al. A mental health intervention for schoolchildren exposed to violence. *JAMA* 2003;290:603-11.
132. Stewart SE, Geller DA, Jenike M, Pauls D, Shaw D, Mullin B, et al. Long-term outcome of pediatric obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis and qualitative review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:4-13.
133. Strauss CC, Lease CA, Last CG, Francis G. Overanxious disorder: an examination of developmental differences. *J Abnorm Child Psychol* 1988;16:433-43.
134. Topolski TD, Hewitt JK, Eaves L, Meyer JM, et al. Genetic and environmental influences on ratings of manifest anxiety by parents and children. *J Anxiety Disord* 1999;13:371-97.
135. Trowell J, Kolvin I, Weeramanthri T, Sadowski H, et al. Psychotherapy for sexually abused girls: psychopathological outcome findings and patterns of change. *Br J Psychiatry* 2002;180:234-47.
136. Wagner KD, Berard R, Stein MB, Wetherhold E, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1153-62.
137. Wagner KD, Cook EH, Chung H, Messig M. Remission status after long-term sertraline treatment of pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13 Suppl 1:S53-60.
138. Walker JL, Carey PD, Mohr N, Stein DJ, Seedat S. Gender differences in the prevalence of childhood sexual abuse and in the development of pediatric PTSD. *Arch Womens Ment Health* 2004;7:111-21.
139. Walkup J, Labellarte M, Riddle MA, Pine DS, et al. Treatment of pediatric anxiety disorders: an open-label extension of the research units on pediatric psychopharmacology anxiety study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:175-88.
140. Walkup JT, Labellarte MJ, Riddle MA, Pine D, et al. Searching for moderators and mediators of pharmacological treatment effects in children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:13-21.
141. Webster HM. An ecological approach to the prevention of anxiety disorders during childhood [Ph.D.]. Brisbane: Griffith;2002.
142. Weiss B, Catron T, Harris V. A 2-year follow-up of the effectiveness of traditional child psychotherapy. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:1094-101.
143. Weiss B, Harris V, Catron T, Han SS. Efficacy of the RECAP intervention program for children with concurrent internalizing and externalizing problems. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:364-74.
144. Weisz JR, Donenberg GR, Han SS, Weiss B. Bridging the gap between laboratory and clinic in child and adolescent psychotherapy. *J Consult Clin Psychol* 1995;63:688-701.
145. Weisz JR, Jensen AL. Child and adolescent psychotherapy in research and practice contexts: review of the evidence and suggestions for improving the field. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2001;10 Suppl 1:I12-8.
146. Wewetzer C, Jans T, Muller B, Neudorfl A, et al. Long-term outcome and prognosis of obsessive-compulsive disorder with onset in childhood or adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2001;10: 37-46.
147. Willis J, Seymour G. CPQ validity: the relationship between children's personality questionnaire scores and teacher ratings. *J Abnorm Child Psychol* 1978;6: 107-13.
148. Öst LG, Svensson L, Hellstrom K, Lindwall R. One-Session treatment of specific phobias in youths: a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2001;69: 814-24.

9. Hälsoekonomiska aspekter

Slutsatser

- Ångestsyndromen leder till betydande kostnader för samhället. Den totala kostnaden i Sverige beräknades 1996 uppgå till cirka 20 miljarder kronor per år.
- En rad studier pekar på att ångestsyndrom är förenade med avsevärda direkta vårdkostnader, varav en stor andel avser somatisk vård.
- Studier av indirekta kostnader för ångestsyndrom har gjorts i begränsad omfattning. De få studier som finns indikerar stora ekonomiska effekter pga nedsatt arbetsförmåga.
- Det finns ett fåtal studier som belyser olika behandlingsinsatsers kostnadseffektivitet. Med tanke på att ångestsyndrom är ett stort och växande hälsoproblem är det synnerligen angeläget att sådana studier initieras och genomförs.

Då ekonomiska aspekter på ångestsyndrom diskuteras är det tre huvudfrågor som bör lyftas fram: (1) Hur stort är problemet? (2) Hur mycket kostar tillståndet i dagsläget? (3) Är de behandlingsmetoder som tillämpas kostnadseffektiva?

Sökstrategi

Medline och databasen NHSEED har genomsökts för åren 1996 till januari 2005 med söktermerna "anxiety disorders", "social phobia", "economics", "cost" och "cost-effectiveness". Fallrapporter har inte medtagits.

Hur stort är problemet?

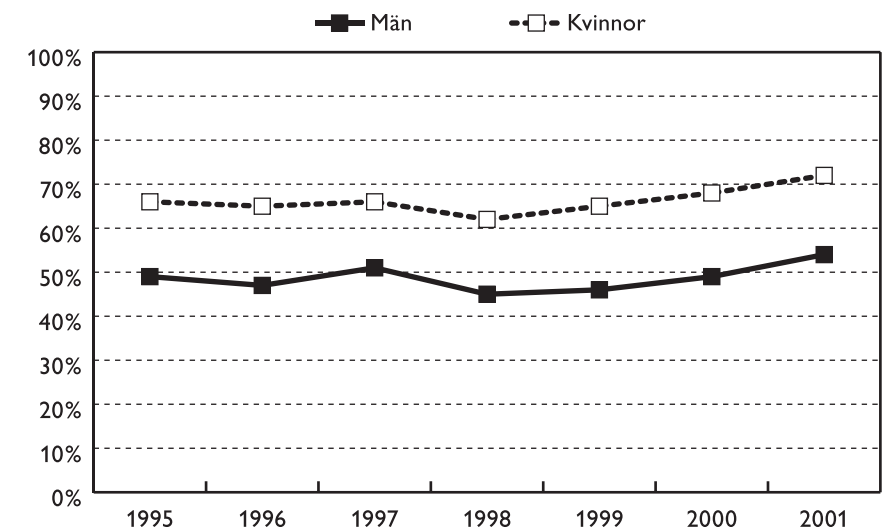
Uppgifter från the National Comorbidity Survey indikerar att cirka 45 procent av befolkningen lider av minst ett ångestsyndrom någon gång under sin livstid och att 17,2 procent gjort det under de senaste 12 månaderna [21]. Tolv månadersprevalensen varierade mellan enkel fobi (8,8 procent) och paniksyndrom (2,3 procent). Vidare har beräkningar för USA visat att de psykiatriska sjukdomarna svarar för cirka 10 procent av de totala sjukvårdskostnaderna. Ångestsyndromen svarar i sin tur för närmare en tredjedel av de totala kostnaderna för psykiatriska sjukdomar.

Riksförsäkringsverket har redovisat ett ökande antal nybeviljade förtidspensioner och sjukbidrag, se Figur 1. Mellan 1995 och 2001 ökade antalet från 38 000 till 55 000 per år. Mellan 20 och 30 procent av nybeviljade förtidspensioner och sjukbidrag och långa sjukskrivningar avsåg psykisk ohälsa och andelen ökar kontinuerligt. År 2001 utgjorde ångest och depression omkring 65 procent av de fall av psykisk ohälsa som ledde till förtidspension. Här har det inte gått att separera patienter med ångest- respektive depressionssymtom från varandra. Detta har dock mindre betydelse eftersom samsjukligheten mellan ångestsyndrom och depressiva syndrom är mycket hög, speciellt vad det gäller livstidsrisken att utveckla båda syndromen. Bland de långtidssjukskrivna var psykisk ohälsa vanligare hos kvinnor (28 procent) än hos män (20 procent).

Samhällskostnader

Ångestsyndromen medför betydande kostnader för samhället, dels i form av *direkta kostnader* som har med själva vårdinsatserna att göra, dels i form av *indirekta kostnader* som avspeglar produktionsbortfallet till följd av sjukdom.

Tillgången på beräkningar av ångestsyndromens samhällsekonomiska kostnader är mycket begränsad. Bland de oftast citerade studierna märks två amerikanska, som båda bygger på prevalensdata från 1990 [10,14]. Beräkningarna visar i stort sett samma totala samhällsekonomiska kostnadsnivå för ångestsyndrom i USA år 1990, 46,6 miljarder USD [10] respektive 42,3 miljarder USD [14], angivna i 1990 års prisnivå. Fördelningen på direkta respektive indirekta kostnader skiljer sig dock markant



Figur 1 Nybeviljande av förtidspensioner och sjukbidrag pga depression och ångest (andel av alla sjukdomar med psykiatrisk diagnos).

Källa: Riksförsäkringsverket, Redovisar 2003:1.

mellan de båda beräkningarna. Orsakerna till detta torde främst vara att man tillämpat olika definitioner och avgränsningar av kostnadsbegreppen, använt sig av mycket olika källor vid insamlingen av kostnadsdata samt att beräkningsteknikerna delvis skilde sig åt.

Enligt den av de båda beräkningarna som förefaller mest relevant för jämförelse med svenska förhållanden, svarade de indirekta kostnaderna för cirka 75 procent av totalkostnaderna [10].

De samhällsekonomiska kostnaderna för ångestsyndrom i Sverige har kartlagts i en beräkning som genomförts på uppdrag av ett läkemedelsföretag [4]. Enligt denna studie uppgick de samhällsekonomiska kostnaderna för depression och ångest till 32,6 miljarder kronor i Sverige år 1996. Av detta belopp kunde cirka 18,6 miljarder kronor hänföras till ångestsyndrom. Huvuddelen 17,1 miljarder kronor (92 procent) var indirekta kostnader till följd av sjukskrivning och förtidspension, medan 1,5 miljarder kronor (8 procent) var direkta sjukvårdskostnader.

Den närmare fördelningen på olika kostnadsslag framgår av Tabell 1.

Tabell 1 Samhällsekonomiska kostnader för ångestsyndrom i Sverige 1996 [4].

| | Miljoner SEK | (%) | Män | Kvinnor |
|----------------------------|-----------------|-------------|--------------|---------------|
| Direkta kostnader | 1 464 | 7,9 | 509 | 955 |
| Sluten vård | 302 | 1,6 | 114 | 188 |
| Öppen vård | 846 | 4,6 | 288 | 558 |
| Läkemedel | 316 | 1,7 | 107 | 209 |
| Indirekta kostnader | 17 170 | 92,1 | 6 464 | 10 706 |
| Sjukskrivning | 8 517 | 45,7 | 3 217 | 5 300 |
| Förtidspension | 8 653 | 46,4 | 3 247 | 5 406 |
| Totala kostnader | 18 634 | 100 | 6 973 | 11 661 |

Som framgår av Tabell 1 föll merparten av såväl de direkta som de indirekta kostnaderna (65 procent respektive 62 procent) på kvinnliga patienter.

Direkta kostnader

Flera studier har visat att sjukvårdskonsumtionen är hög bland patienter som har ångestsyndrom. Patienten upplever sig ha symtom, exempelvis från hjärta eller mag-tarmkanal och konsulterar olika typer av specialister, vilket medför att de kommer att genomgå utredningar av olika slag. En studie har t ex visat att patienter med ångestsyndrom inom primärvården, har en signifikant högre sjukvårdskostnad även efter det att man korrigerat för somatisk sjuklighet [34]. Skillnaden förklarades av högre konsumtion av somatisk vård snarare än av högre konsumtion av psykiatrisk vård. Likaså har Dirks och medarbetare kommit fram till

att patienter med astma som även hade ångestsyndrom, hade tre gånger så hög vårdkonsumtion på sjukhus som en kontrollgrupp med likvärdig somatisk sjukdomsbild [9].

I en amerikansk studie användes en checklista (The PTSD Checklist, PCL) för att identifiera posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) hos kvinnor [36]. De 1 225 kvinnorna som hade PTSD delades efter intervjuer in i tre grupper beroende på sjukdomens svårighetsgrad. De totala sjukvårdskostnaderna för dessa patienter jämfördes med kostnaderna för övriga patienter som tillhörde samma sjukvårdsorganisation (HMO). Den genomsnittliga årliga sjukvårdskostnaden var 3 060 USD vid hög svårighetsgrad, 1 779 USD vid medelhög och 1 646 USD vid låg svårighetsgrad. Kvinnor med diagnosen PTSD hade signifikant högre total vårdkostnad än genomsnittet även efter justering för depression, kronisk psykisk ohälsa och demografiska skillnader.

I en brittisk studie jämfördes en rad variabler för 63 patienter med social fobi och 8 500 personer som inte hade någon psykisk ohälsa [29]. Data hämtades från en stor enkätundersökning. Resultaten visade att personer med social fobi i mindre utsträckning tillhörde den högsta socio-ekonomiska gruppen. Vidare hade de i lägre omfattning fast anställning och tillhörde hushåll med lägre inkomst jämfört med dem som inte hade någon psykisk ohälsa. De var även i högre grad beroende av droger och konsumerade mer receptbelagda läkemedel. Det fanns ingen skillnad i total vårdkostnad, men primärvårdskostnaderna var signifikant högre hos gruppen med social fobi. Denna kostnad kunde reduceras betydligt efter det att diagnos på ångestsyndrom hade fastställts. Slutsatsen i studien var att sjukdomsördan för social fobi – såväl för individer, sjukvården och samhället i stort kan reduceras om man i högre grad kan ställa diagnos och ge patienter med social fobi adekvat behandling.

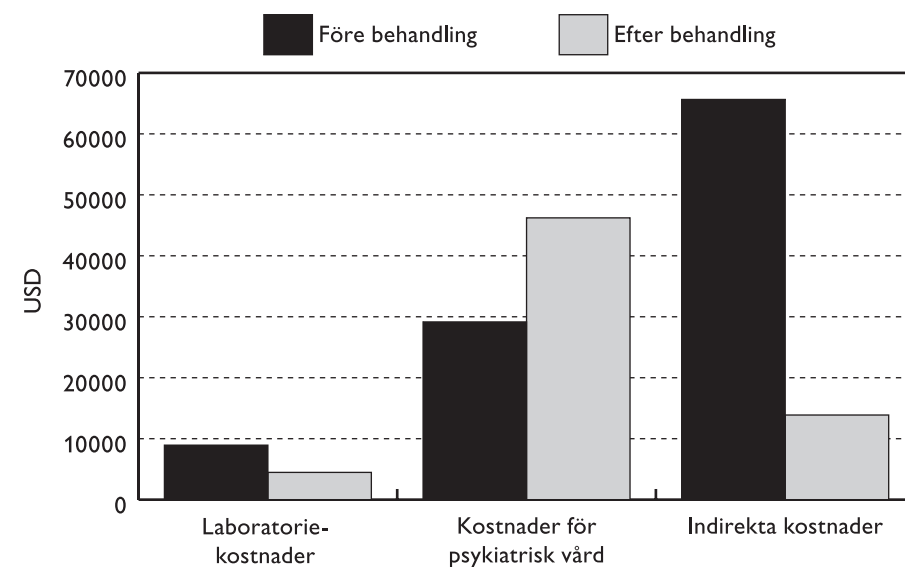
Värdet av tidig upptäckt och att detta – utöver att det kan minska lidandet för patienten – även kan minska kostnaderna för sjukvård och samhälle har också betonats i en studie av Ballenger [1]. Den visade att de flesta patienter med paniksyndrom som sökt vård, hade sin första kontakt med sjukvårdssystemet för konsultation om somatiska symtom. Endast 35 procent av patienterna hade kontaktat vården med anledning av sina

psykiska problem och av dessa blev endast 22 procent initialt undersökta av en psykiater. Författaren menar att de som möter denna patientgrupp; primärvårdsläkare, kardiologer, gastroenterologer och andra specialister, måste kunna känna igen tecknen på paniksyndrom, så att diagnosen kan ställas i tidigt skede och att patienterna får adekvat behandling. Detta skulle även kunna innebära att onödiga test och behandlingsinsatser kan undvikas [1].

Katerndahl och Realini mätte total sjukvårdskonsumtion hos 97 patienter med paniksyndrom (42 uppfyllde kriterierna för paniksyndrom och 55 hade infrekvent panik) och en matchad kontrollgrupp bestående av 97 personer utan paniksytom [19]. Datainsamlingen pågick under två månader och visade att personer med paniksyndrom hade en högre sjukvårdskonsumtion jämfört med kontrollgruppen. Siegel och medarbetare såg att individer med paniksyndrom besökte hälso- och sjukvården sju gånger oftare än de som inte hade denna sjukdom [33]. Candillis och Pollack kom fram till att behandling av paniksyndrom skulle kunna ge en genomsnittlig årlig besparing på drygt 1 100 dollar för en yrkesverksam patient [6].

En spansk studie undersökte hur kostnaderna utvecklades efter det att paniksyndrom diagnostiserats och behandling inletts [32]. Behandlingen utgjordes av läkemedel och psykologiskt stöd under 12 månader. Data rörande kliniskt status, sjukdomens svårighetsgrad, ohälsograd och all sjukvårdskonsumtion samlades in för 61 patienter med paniksyndrom. Datainsamlingen omfattade dels året innan behandlingen inleddes, dels året efter det att behandlingen fullföljts. Produktionsbortfallet beräknades för de 39 patienter som var yrkesverksamma. Året efter det att behandlingen påbörjats genomförde gruppen totalt 14 besök hos kardiolog, gastroenterolog eller allmänläkare jämfört med 303 besök hos en mängd olika specialister året innan. Förändringarna i olika kostnader framgår av Figur 2. Den totala kostnaden minskade från drygt 103 000 dollar till cirka 60 000 USD.

Författarna menar att man vanligen förbiser de extra kostnader som uppstår då diagnosen försenas. Vidare anser de att metoder för att öka andelen tidigt upptäckta fall av paniksyndrom väsentligt skulle minska



Figur 2 Samhällets totala kostnader för paniksyndrom minskar då patienten får adekvat behandling [32].

vårdkostnaderna för patientgruppen. Det finns vissa problem vad gäller metodvalet i denna studie. Tidsskillnaden mellan de två insamlingsperioderna utgör ett. Ett annat är den blandning mellan retrospektiv och prospektiv datainsamling som tillämpas.

En rad studier pekar således på att ångestsyndrom är förenade med avsevärda direkta vårdkostnader, varav en stor andel avser somatisk vård. Mycket talar för att kostnadsfördelningen ofta orsakas av en felaktig eller ineffektiv behandling av odiagnostiserade eller feldiagnostiserade vård-sökanden. Om diagnosen kunde ställas i tidigare skede skulle en avsevärd andel av den totala ekonomiska bördan för ångestsyndrom kunna undvikas. Resultat från en prevalensstudie visade att så inte alltid är fallet eftersom endast 27 procent av de individer som fått diagnosen ångestsyndrom behandlades [21]. Författarna menar att det behövs mer kunskap om hur ångestsyndrom ska identifieras och behandlas effektivt. Även om en satsning på att identifiera patienter som lider av obehandlat ångestsyndrom förmodligen initialt skulle leda till ökade behandlingskostnader så skulle kostnaderna på längre sikt uppvägas av att onödiga vårdkostnader

kunde undvikas – under förutsättning att patienterna får effektiv behandling för ångestsyndrom.

Eftersom patienter med obehandlat paniksyndrom i hög utsträckning söker akutmottagning och genomgår ett stort antal laboratorietester har man i en studie undersökt om behandling med selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI) leder till ett minskat utnyttjande av denna typ av vård [31]. Från en databas, som innehöll uppgifter om vårdutnyttjande och läkemedelsförskrivning för ett stort antal personer, identifierades 120 patienter med paniksyndrom. Analysen visade att behandling med SSRI innebar en halvering av såväl antal besök vid akutmottagning som kostnader för besöken när man jämförde sexmånadersperioden efter behandlingsstart med SSRI jämfört med sexmånadersperioden innan behandlingen påbörjades.

Indirekta kostnader

Ångestsyndrom orsakar lidande och ger ofta betydande störningar i patientens dagliga liv.

En studie har analyserat graden av arbetsförmåga hos 30 patienter med diagnosen paniksyndrom under en fyramånadersperiod [11]. Studien fann att nära hälften av gruppen var helt arbetsförmögen under minst en månad och drygt en tredjedel hade förlorat eller lämnat sina arbeten. En annan studie kom fram till att yrkesverksamma personer med paniksyndrom hade dubbelt så hög sjukfrånvaro som befolkningen i sin helhet [33].

Marciniak och medarbetare identifierade 1 917 patienter med ångestsyndrom i en databas som omfattade diagnoser, vårdkonsumtions-, förskrivnings- och sjukskrivningsdata [25]. Patienterna matchades mot 1 917 personer som inte hade ångestsyndrom utifrån ålder, kön och demografiska data. Jämförelser mellan grupperna visade att personer med ångestdiagnos i signifikant högre grad även hade andra diagnoser, de brukade mer sjukvårdstjänster, de var intagna på sjukhus i högre utsträckning och sökte akut vård mer frekvent. Även efter korrigering för andra diagnoser hade personer med ångestdiagnos signifikant högre sjukvårdskostnader

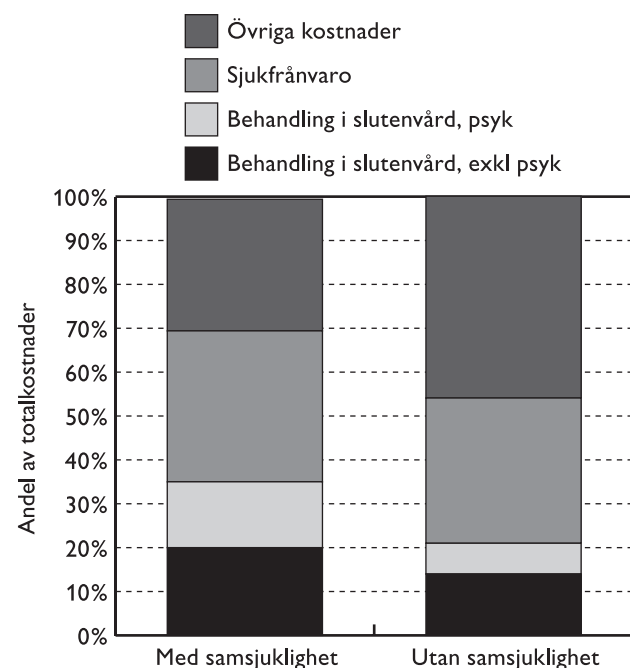
och högre kostnader för produktionsbortfall än de som inte hade ångestdiagnos.

I syfte att studera patienternas arbetsförmåga följdes 30 patienter med paniksyndrom, konsekutivt valda vid en allmänläkarpraktik [18]. Patienternas genomsnittliga ålder var 37 år, 64 procent var kvinnor och symtomen hade i genomsnitt varat i 9,4 år. Sjukdomen påverkade kraftigt patienternas möjligheter att arbeta. Över hälften av dem var helt utanför yrkeslivet och 37 procent uppgav att de förlorat sitt arbete som en direkt följd av sjukdomen. Fyrtiotre procent hade haft perioder av arbetsförmåga som varierat mellan 1 månad och 25 år. Genomsnittlig tid med fullständig arbetsförmåga var 2,7 år per patient. Män svarade för den största andelen. Många kvinnor ville komma ut på arbetsmarknaden, men hade aldrig försökt pga sina symtom. Vissa uppgav att de var tvungna att ta lägre betalda arbeten eller deltidsarbete pga sjukdomen. Ju längre patienterna hade haft sitt paniksyndrom, i desto högre grad hade de även fobier av olika slag, främst agorafobi. Den vanligaste anledningen till arbetsförmåga var agorafobi.

Även om dessa studier är av begränsad omfattning antyder de stora ekonomiska effekter pga nedsatt arbetsförmåga, orsakad av ångestsyndrom. Vissa patienter, speciellt kvinnor, riskerar att inte komma in på arbetsmarknaden över huvud taget pga sina symtom, främst agorafobi. Eftersom agorafobisymtom fluktuerar över lång tid får det till följd att arbetsförmåga leder till höga indirekta kostnader för ångestsyndrom.

Betydelsen av samsjuklighet

Även om en viss del av den sjukvård, pga kroppsliga symtom, som ges till patienter med ångestsyndrom kan vara betingad av felaktig diagnos, så är samsjuklighet inte ovanlig hos patienter med fastställd ångestdiagnos. Detta konstaterar Edlund i en artikel som grundar sig på en litteraturgenomgång [12]. Han menar att även om det för närvarande finns få studier på området är det mycket som talar för att paniksyndrom är relaterat till högre mortalitet i kardiovaskulära sjukdomar och högre suicidfrekvens. Patienter med ångestsyndrom har ofta sömnproblem, vilket i sin tur ger ökad risk för trafikolyckor.



Figur 3 Fördelningen av direkta och indirekta kostnader för GAD med och utan samsjuklighet [35].

Vidare kan ångestsyndrom också vara relaterat till hög alkoholkonsumtion och alkoholberoende. Studier har visat att mellan 5 och 20 procent av alkoholisterna i sin sjukdomshistoria har ångestsyndrom, antingen före missbruket eller relaterat till missbruket [12].

Souëtre och medarbetare studerade hur samhällets kostnader för generaliserat ångestsyndrom (GAD) påverkades av samsjuklighet och symptomens svårighetsgrad [35]. Demografiska data, kliniska data, terapeutiska samt sjukvårdskonsumtionsdata samlades in för 1 042 patienter och patienterna stratifierades efter omfattningen av samsjuklighet. Mer än 60 procent av patienterna med GAD uppvisade symptom på annan sjukdom. Som framgår av Figur 3 var sjukhusvård och produktionsbortfall de två stora kostnadsposterna för såväl patienter med som utan samsjuklighet. Den totala sjukvårdskonsumtionen liksom produktionsbortfallet var signifikant högre hos de patienter som hade samsjuklighet. Risken

för hög sjukvårdskonsumtion ökade med samsjuklighet, med tidigare ångestsyndrom, med hög nivå av ångest samt med hög ålder.

McLaughlin och medarbetare fann å andra sidan att kostnaderna för vård ökade när patienter med ångestsyndrom fick behandling för sin ångest. McLaughlin och medarbetare identifierade 6 647 patienter med ångestdiagnos ur en stor databas innefattande diagnos- och förskrivningsdata samt vårdkonsumtionsdata [24]. Gruppen studerade patienternas vårdkonsumtion dels under de 12 månader som föregick förskrivningen av psykofarmaka (de vanligaste var alprazolam med 43 procent och lorazepam med 27 procent), dels under 12 månader efter det att behandlingen påbörjats. Patienternas genomsnittsålder var 46 år och 72 procent var kvinnor. Andelen patienter med samsjuklighet var hög. Hypertoni var den vanligaste kroniska medicinska diagnosen och återfanns hos 22 procent av patienterna. Den vanligaste psykiatriska diagnosen var depression (37 procent). Till övrig samsjuklighet hörde förhöjda lipidvärden (17 procent), KOL (9 procent) och astma (7 procent). Mc Laughlin och medarbetare hade inte tillgång till kostnadsdata, utan det sammanlagda fakturerade beloppet för somatisk och psykiatrisk vård samt läkemedel användes som indikator på sjukvårdskostnad [24]. Beloppen uppgick till drygt 6 000 USD året före behandling och drygt 9 000 USD efter det att behandlingen påbörjats. Författarna diskuterade några olika orsaker till de ökade kostnaderna och drog också slutsatsen att förekomsten av ångest hos en patient kan leda till ett ökat vårdbehov för de samtidiga sjukdomarna.

Kostnads-effektstudier

Den totala kostnaden för en sjukdom eller en sjukdomsgrupp kan ge viss fingervisning om ett problems omfattning. Det är dock först när kostnader av olika slag kan relateras till behandlingseffekter som informationen kan användas vid prioriteringssituationer.

Gould och medarbetare beräknade kostnaderna för olika behandlingsalternativ vid paniksyndrom i en metaanalys [13]. De behandlingsalternativ som ingick var psykofarmaka enbart (huvudsakligen imipramin), kognitiv beteendeterapi (KBT) eller en kombination av psykofarmaka

och KBT. Analysen visade att KBT i kombination med imipramin var det minst kostsamma alternativet mätt över ett år. Efter två år var gruppterapi det minst kostsamma alternativet tätt följt av imipramin. Eftersom KBT visade likvärdig effekt med imipramin i metaanalysen men tolereras bättre, drog författarna slutsatsen att KBT är den mest kostnadseffektiva behandlingen av paniksyndrom och att dess kliniska användning borde öka.

I en amerikansk studie jämfördes läkemedel med KBT vid behandling av paniksyndrom [28]. Åttio patienter ingick och kostnadsberäkningarna inkluderade enbart direkta sjukvårdskostnader. Bland de patienter som erhöll läkemedelsbehandling fick 40 procent enbart ett SSRI-preparat, 10 procent fick enbart bensodiazepiner och 50 procent fick en kombination av SSRI och bensodiazepiner. Resultatet blev att KBT gav lika eller bättre kostnadseffektivitet än farmakologisk behandling oavsett om KBT föregåtts av läkemedelsbehandling eller ej.

En amerikansk modellanalys jämförde tre olika alternativ för behandling med imipramin vid paniksyndrom [27]. Beräkningarna gjordes för en 18-månaders behandlingsperiod. I regim A gavs underhållsbehandling i låg dos (1,1 mg/kg/dag), i regim B gavs underhållsbehandling i fulldos (2,25 mg/kg/dag) medan i regim C gavs behandling med hög dos i det akuta skedet utan efterföljande underhållsbehandling. Effektdata som användes i analysen hämtades dels från en randomiserad kontrollerad studie, dels från genomgång av andra studier [26]. Det resultatmått som användes var vunna livskvalitetsjusterade levnadsår (QALY). Som instrument vid skattningen av livskvalitet användes en diagnosspecifik variant av End State Functioning (EFS) score.

Av Tabell 3 framgår att underhållsbehandling i lågdos respektive fulldos (regimerna A och B) visade ganska likartade resultat såväl vad gäller totala kostnader och QALY med endast en mycket liten fördel för regim A. Båda regimerna med underhållsbehandling visade sig leda till lägre kostnad jämfört med initial imipraminbehandling utan efterföljande underhållsbehandling (regim C).

Tabell 3 Total kostnad samt antal livskvalitetsjusterade levnadsår för de olika behandlingsalternativen [26,27].

| Behandlingsstrategi | Total kostnad USD (1997 års priser) | Antal QALY |
|---------------------|-------------------------------------|------------|
| Regim A | 3 377 | 0,991 |
| Regim B | 3 361 | 0,971 |
| Regim C | 3 691 | 0,979 |

En australisk studie av Heuzenroeder och medarbetare jämförde kostnadseffektiviteten för KBT respektive läkemedelsbehandling vid GAD och paniksyndrom ur ett sjukvårdsperspektiv [17]. Läkemedelsbehandlingen vid GAD bestod av SSRI-preparat och vid paniksyndrom av SSRI-preparat och tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA). Behandlingsnyttan uttrycktes som reduktion av DALYs (Disability-Adjusted Life years) och de effektdata som beräkningarna byggde på hämtades från metaanalyser av kontrollerade randomiserade studier. Resultaten visade att jämfört med den rådande behandlingspraxisen med läkemedel var KBT det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet såväl vid GAD (6 900 AUD/DALY saved) som vid paniksyndrom (6 800 AUD/DALY saved). För båda dessa ångestdiagnoser sågs en större total hälso nytta och färre biverkningar med KBT. Slutsatsen blev att KBT både var det mest effektiva och kostnadseffektiva behandlingsalternativet vid GAD respektive vid paniksyndrom. Författarna påpekar dock att det krävs en policyförändring i Australien för att patienterna ska kunna få tillgång till terapeuter med KBT-kompetens.

I flera studier har syftet varit att jämföra olika interventioner som inte enbart har med behandlingsalternativ att göra utan även rymmer olika former av organisatorisk metodik.

I en studie, som även beskrivits i kapitlet om paniksyndrom, randomiserades 115 patienter med paniksyndrom antingen till så kallat "collaborative care" (CC) eller till konventionell behandling hos primärvårdsläkare

[20]. Innan studien startade fick alla inblandade primärvårdsläkare en timmes genomgång av aktuella principer för behandling av paniksyndrom. Även en skriftlig beskrivning över behandlingsalternativ och doser delades ut. Patienterna som fick ”collaborative care” (n=57) erbjöds en systematiskt upplagd interaktiv patientutbildning och fick träffa en psykiater vid två tillfällen. Kontrollgruppen (n=58) behandlades av allmänläkare hela tiden. Telefonuppföljning gjordes sedan efter 3, 6, 9 respektive 12 månader. Vid uppföljning efter ett år hade patienterna som ingick i interventionsgruppen i genomsnitt 74,2 fler dagar helt fria från ångest än de som ingick i kontrollgruppen. Merkostnaden för psykiatrisk vård var 205 USD per patient i interventionsgruppen, vilket förklaras av högre kostnad för psykofarmaka och öppenvårdsbesök inom psykiatrin. Den totala öppenvårdskostnaden var dock 325 USD lägre för interventionsgruppen än för kontrollgruppen. Slutsatsen blev att CC-intervention för patienter med paniksyndrom var det mest kostnadseffektiva alternativet, som innebar signifikant fler ångestfria dagar och därtill sannolikt lägre total vårdkostnad.

I en studie har vård av ångestsyndrom inom primärvården (”usual care”) jämförts med vård vid psykiatrisk öppenvårdsmottagning [37]. Studien föregicks av en datainsamling avseende samtliga patienters antal besök i primärvården, antal besök vid specialistkliniker, vårddagar, sjukskrivningar och läkemedelskonsumtion under föregående år.

När studien pågick i ett år sammanställdes vårdkonsumtionsdata för de båda grupperna och dessa jämfördes med konsumtionen under föregående år. De 51 patienter som hade behandlats vid psykiatriska öppenvårdsmottagningar hade betydligt högre genomsnittlig läkemedelskostnad jämfört med föregående år. Detta förklarades av ökade kostnader för psykofarmaka som i sin tur medförde att den totala sjukvårdskostnaden blev högre än året innan. Däremot var den genomsnittliga kostnaden för övrig sjukvårdskonsumtion, dvs all sjukvårdskonsumtion förutom psykofarmaka, 37 procent lägre än året innan. Antalet vårddagar på sjukhus minskade betydligt i gruppen som vårdats vid psykiatrisk öppenvårdsmottagning medan gruppen som vårdats i primärvård visade en svag, icke signifikant ökning. I denna grupp sågs även en fördubbling av antalet sjukskrivningsdagar. Slutsatsen blev att behandling vid psyki-

atrisk öppenvårdsmottagning ledde till högre direkta kostnader. Dessa uppvägdes i stor utsträckning av minskade indirekta kostnader jämfört med den grupp som fick hela sin behandling inom primärvården. Det fanns dock uppenbara brister i studien. Patienterna randomiserades inte och grupperna skilde sig signifikant i vissa bakgrundsdata.

Sammanfattande slutsatser

Ångestsyndrom orsakar stort mänskligt lidande och leder till hög sjukvårdskonsumtion och sjukfrånvaro, vilket innebär betydande samhälls-ekonomiska kostnader. Få studier har publicerats som belyser kostnader relaterade till ångestsyndrom och de studier som finns kännetecknas av relativt låg kvalitet och redovisningen av hur man gått tillväga vid beräkningarna är ofta ofullständig. Den största bristen när det gäller ekonomiska analyser är att det finns få studier som belyser olika behandlingsinsatsers kostnadseffektivitet.

Med tanke på att ångestsyndrom är ett stort och växande hälsoproblem är det synnerligen angeläget att sådana studier initieras och genomförs.

Referenser

1. Ballenger JC. Panic disorder in the medical setting. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 2:13-7; discussion 18-9.
2. Ballenger JC, Fyer AJ. The Economic Burden of Anxiety Disorders in the 1990s. *J Clin Psychiatry* 1999;60:427-35.
3. Bland RC. International health and psychiatry. *Can J Psychiatry – Revue Canadienne de Psychiatrie* 1996 Feb;41:11-5.
4. Bolin K, Jacobson L. Depression och ångest: De samhällsekonomiska kostnaderna. 2001 Pfizer Health Economic Working Paper 1.
5. Borus JF, Orendzki MC, Kessler L, et al. The "Offset Effect" of mental health treatment on ambulatory medical care. Utilization and charges. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:573-80.
6. Candillis PJ, Pollack MH. The hidden costs of untreated anxiety disorders. *Harv Rev Psychiatry* 1997;5:40-2.
7. Davidson JRT. Quality of life and cost factors in panic disorders. *Bull Menninger Clin* 1996;60(suppl.A):5-11.
8. Davidson JRT. Quality of life and cost factors in panic disorder. *Bull Menninger Clin* 1996;(2suppl.A)60:5-11.
9. Dirks JF, Schraa JC, Brown EL, Kinsman RA. Psycho-maintenance in asthma: hospitalization rates and financial impact. *Br J Med Psychol*. 1980;53:349-54.
10. DuPont RL, Rice DP, Milles LS, Shiraki SS, Rowland CR, Harwood HJ. Economic Cost of Anxiety Disorders. *Anxiety* 1996;2:167-72.
11. Edlund MJ, Swann AC. The economic and social cost of panic disorders. *Hosp Community Psychiatry* 1987;38:1277-80.
12. Edlund MJ. The Economic of Anxiety. *Psychiatr Med* 1990;8:15-26.
13. Gould RA, Otto MW, Pollack MH. A meta-analysis of treatment outcome for panic disorder. *Clin Psychol Rev* 1995; 15:819-44.
14. Greenberg PE, Sisitsky T, Kellser RC, Finkelstein SN, Berndt ER, Davidson JRT, Ballenger JC, Fyer AJ. *J Clin Psychiatry* 1999;60:427-35.
15. Guthrie E, Moorey J, Margison F, Barker H, Palmer S, McGrath G, Tomenson B, Creed F. Cost-effectiveness of Brief Psychodynamic – Interpersonal Therapy in High Utilizers of Psychiatric Services. *Arch Gen Psychiatry (Vol 56)* June 1999.
16. Hankin JR, Kessler LG, Goldberg ID, et al. A longitudinal study of offset in the use of nonpsychiatric services following specialized mental health care. *Med Care* 1983;21:1099-1110.
17. Heuzenroeder L, Donnelly M, Haby M, Michalopoulos C, Rossell R, Carter R, Andredws G, Vos T. Cost-effectiveness of psychological and pharmacological interventions for generalized anxiety disorder and panic disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2004;38:602-12.
18. Hoepfer E. Diagnosis of mental disorder in adults and increased use of health services in four outpatient settings. *Am J Psychiat* 1980;137:207-10.
19. Karterndahl DA, Realini JP. Use of Health Care Services by Persons With Panic Symptoms. *Psychiatr Serv* Aug;48:1027-32.
20. Katon WJ, Roy-Byrne P, Russo J, Cowley D. Cost-effectiveness and Cost Offset of Collaborative Care Intervention for Primary Care Patients With Panic Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:1098-1104.
21. Kessler RC, McGonage K A, Shanyang Z, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU & Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
22. Kessler RC, Walters EE. Epidemiology of DSM-III-R major depression and minor depression among adolescents and young adults in the National Comorbidity Survey. *Depress Anxiety* 1998;7:3-14.
23. Leon AC, Olfson M, Portera L. Service Utilization and Expenditures for the Treatment of Panic Disorder. *General Hospital Psychiatry* 1997;19:82-8.
24. McLaughlin T, Geissler E, Wan G. Comorbidities and Associated Treatment Charges in Patients with Anxiety Disorders. *Pharmacother* 2003;10:1251-1256.
25. Marciniak M, Lage MJ, Landbloom R, Dunayevich E, Bowman L. Medical and productivity costs of anxiety disorders: Case control study. *Depress Anxiety* 2004; 19:112-20.
26. Mavissakalian MR, Perel JM, Talbott-Green M, Sloan C. Gauging the effectiveness of extended imipramine treatment for panic disorder with agoraphobia. *Biol Psychiatry* 1998;43:848-54.
27. Mavissakalian MR, Schmier JK, Flynn JA, Revicki DA. Cost effectiveness of acute imipramine therapy versus two imipramine maintenance treatment regimens for panic disorder. *Pharmacoeconomics* 2000;18:383-91.
28. Otto MW, Pollack MH, Maki KM. Empirically Supported Treatments for Panic Disorder: Costs, Benefits, and Stepped Care. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:556-63.
29. Patel A, Knapp M, Henderson J, Baldwin D. The economic consequences of social phobia. *J Affect Disord* 2002;68: 221-33.
30. Rice DP, Miller LS. Health economics and cost implications of anxiety and other mental disorders in the United States. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;34:4-9.
31. Roy-Byrne PP, Katon W, Cowley DS, Russo J. A randomized effectiveness trial of collaborative care for patients with panic disorder in primary care. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Sep;58:869-76.
32. Salvador-Carulla L, Segui J, Fernández-Cano P, Canet J. Cost and Offset Effect in Panic Disorders. *Br J Psychiatry* 1995; 166(suppl 27):23-8.
33. Siegel L, Jones WC, Wilson JO. Economic and life consequences experienced by a group of individuals with panic disorders. *J Anxiety Disord* 1990;4:201-11.
34. Simon G, Ormel J, VonKorff M, Barlow W. Health Care Costs Associated With Depression and Anxiety Disorders in Primary Care. *Am J Psychiatry* 1995;152: 352-7.

35. Sou tre E, Lozet H, Cimarosti I, Martin P, Chignon JM, Ad s J, Tignol J, Darcourt G. Cost of Anxiety Disorders; Impact of Comorbidity. J Psychosom Res 1994;38 Suppl 1:151-60.

36. Walker E, Katon W, Russo J, Ciechanowski P, Newman E, Wagner A.

Health Care Costs Associated With Posttraumatic Stress Disorder Symptoms in Women. Arch Gen Psychiatry 2003;60:369-74.

37. Z mbori J, Sz d c zky E, R zsa S, F redi J. Cost-Outcome of Anxiety Treatment Intervention in Primary Care in Hungary. J Psychosom Res 2002;5:115-20.

Appendix 1. Kvalitetsmall för granskning av studier om ångestsyndrom

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

Kvalitetsskala, med kriterier.

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

Metaanalyser

A. Urval. Sökstrategi. Diskussion av publiceringsbias

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

B. Diagnostiska överväganden. Heterogenitetsvärdering

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

C. Behandlingsbeskrivning

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

D. Effektmått

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

Randomiserade kontrollerade studier

A. Randomisering

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

B. Blindning

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

C. Patientrekrytering och urval

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

D. Kriterier för diagnos och urval

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

E. Typ av kontrollbehandling

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

F. Bortfallsanalys. Underlag för effektberäkning

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

G. Effektmått

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

H. Multicenterstudie

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

I. Behandlingens genomförande

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

J. Redovisning av den totala behandlingssituationen

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

K. Biverkningsregistrering

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

L. Statistisk metodik

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

Epidemiologiska studier

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

Regler för inklusion och exklusion av studier

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

Ordlista

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

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

**Anxiety
Management
Training**

Beteendeterapeutisk metod.

Bias

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

Bortfall

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

Completeranalys

Beräkning av behandlingsresultat baserat enbart på dem som fullföljt behandlingen.

**Överkorsningsstudie
(crossover)**

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

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

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

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

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

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

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

Presentation av projektgruppen och externa granskare

Projektgrupp

Viveka Alton Lundberg

Informatiker, SBU

Susanne Bejerot

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

Cecilia Björkelund

Professor, Avdelningen för allmänmedicin, Göteborgs universitet

Tom Fablén

Med dr

Mats Fredrikson

Professor, Institutionen för psykologi, Uppsala universitet, Uppsala

Ingrid Håkanson

Projektassistent, SBU

Lars von Knorring

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

Agneta Pettersson

Projektledare, SBU

Per-Anders Rydélius

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

Sten Thelander

Projektledare, SBU

Helene Törnqvist

Hälsoekonom, programchef, SBU

Kristian Wahlbeck

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

Hans Ågren

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

Externa granskare

Fredrik Almqvist

Professor, HUKS, Helsinki, Finland

Alv A. Dahl

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

Per Høglend

Professor, Psykiatrisk institutt, Oslo, Norge

Raben Rosenberg

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

Bindningar och jäv

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

Lars von Knorring

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

Susanne Bejerot

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

Cecilia Björkelund

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

Tom Fahlén

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

Mats Fredrikson

GlaxoSmithKline, forskningsstöd – konsultverksamhet.

Kristian Wahlbeck

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

Hans Ågren

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

Innehåll, Volym 1

SBU:s sammanfattning och slutsatser

Introduktion

- 1. Upptäckt och behandling av ångest i primärvård**
- 2. Behandling av paniksyndrom**

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

Ordlista

Presentation av projektgruppen och externa granskare

Bindningar och jäv

Rapporter publicerade av SBU

Gula rapporter

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

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

Vita rapporter

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

SBU Alert-rapporter

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

Engelska rapporter

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

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