

Farmakologisk behandling av posttraumatisk stresslidelse.

-Finnes det alternativer til dagens retningslinjer?

En litteraturstudie av Laura Valestrand



Prosjektoppgave ved det medisinske fakultet

Universitetet i Oslo

09.03.2012

Veileder: Førsteamanuensis Lars Lien ,

Klinikk for psykisk helse og avhengighet

Innholdsfortegnelse:

Abstract	side	3
Innledning		4
Metode		7
Resultater		9
Diskusjon		17
Tabell		21
Literaturliste		24

Abstract

Objective: The aim of this paper is to examine the literature on the emerging pharmacological treatment options for posttraumatic stress disorder. Based upon neurobiological research, its role in today's treatment is suggested to be more important than earlier thought. This and the fact that the recovery rate for the guideline medication SSRI is less than 30 %, argues for the need for widening of the pharmacological treatment register.

Methods: Systematic search for relevant literature on pharmacologic treatment of posttraumatic stress disorder has been conducted in Pubmed, Medline and PsycInfo. The following terms and their synonyms were used : «Posttraumatic stress disorder», «Prazosine», «Clonidine», «MDMA», «Adrenergic Beta-blockers», «Cortisol», «Ketamine» and «D-cycloserine». This resulted in a total of 39 reviews, 17 of these were selected and thoroughly read. Sources of the reviews were also included in the study when this was appropriate.

Results: The search yielded promising results for several of the medical agents in the treatment of established PTSD-diagnosis, secondary prophylaxis and as an enhancer of the learning of fear extinction in psychotherapy.

Conclusions: No new suggestions of guideline-treatment can be made at this point, because of the methodological lack in thoroughness of the material included. Still it is encouraging for more research to be conducted.

Innledning:

Først kommer jeg til å kortfattet beskrive PTSD, for så å ta for meg dagens situasjon når det gjelder behandling.

1. Posttraumatisk stresslidelse (PTSD)

Posttraumatisk stresslidelse er en forsinket reaksjon på et alvorlig traume, karakterisert av gjentatte, påtrengende minner eller gjenopplevelse av hendelsen i hukommelsen, dagdrømmer eller drømmer. Pasienten opplever sterkt ubehag ved stimuli som minner om traumet og utvikler en emosjonell distanse, anhedoni, autonom hyperaktivitet, vaksomhet og søvnløshet, samt unngåelse av alt som minner om traumet (28). Symptomene har ofte en latenstid fra noen uker til måneder, og i følge diagnosekriteriene i ICD 10 må diagnosen settes innen 6 måneder etter traumet.

Livstidsrisiko for å oppleve et traume av alvorlig art, er estimert til være mellom 80-100% (1) og livstidsprevalensen for å utvikle PTSD regnes til å være 5% for menn og 10 % for kvinner (2). En annen undersøkelse viser at bare 19 % har PTSD symptomer 4 år etter traumet (2). Det å utsettes for stort psykisk/fysisk stress tolereres godt av de aller fleste.

Hvordan man takler en stor påkjenningen varierer med flere ulike faktorer. Risikofaktorer for å utvikle PTSD er blant annet lav sosio-økonomisk status, forsømmelse av foreldre, tidligere psykiatrisk diagnose evt i familien, dårlig sosialt nettverk og alvorlig akutt reaksjon på traumet (3). Det varierer også med hvilket type traume man har vært utsatt for. Eksempelvis er PTSD-prevalensen blant soldater som har vært i krig eller blant ofre etter naturkatastrofer estimert til 10-20 %, mens den blant ofre etter voldtekt er 30-40% (2).

Et traume av alvorlig art kan omfatte alt fra krig, naturkatastrofer, alvorlige trafikkulykker, voldtekt, incest, diagnose av livsalvorlig sykdom, alvorlig fysisk skade eller innleggelse på en akuttavdeling på sykehus (3).

Dette er altså en heterogen gruppe, men det er heller faktorene før hendelsen (se risikofaktorer over) enn karakteristikk ved traumet, som betyr mest for variansen i symptomene (2).

Gruppen preges dessuten av høy grad av komorbiditet; 16 % har en psykiatrisk tilleggsdiagnose, 17 % har to, og 50% har tre eller flere (3). Depressive lidelser, angstlidelser og rusmisbruk er 2-4 ganger mer vanlig i denne gruppen enn i befolkningen generelt.

2. Behandling

I dag er retningslinjene for behandling av pasienter med etablert PTSD diagnose som følger:

1. Alle skal tilbys traumefokusert kognitiv adferdsterapi. Farmakoterapi alene skal ikke tilbys som førstevalg.

2. Hvis pasienten ikke ønsker psykoterapi, er neste steg Paroxetin, Mirtzapine, Phenelzine eller Amitriptylin.(NICE, europeiske retningslinjer 2005)(4)

World Federation of Societies of Biological Psychiatry, (internasjonale retningslinjer, 2008) (5) har vurdert psykofarmakologisk behandling på en anbefalingskala fra 1 til 5 hvor 1 er best :

Grad 1 : SSRI (Fluoxetine, Sertaline, Paroxetine)

Grad 3 : SNRI, TCA, Mirtazapine, atypiske antipsykotika (Risperdone, Olanzapine), Lamotrigine og Prazosine (kun mot mareritt).

Grad 5: Phenelzine

Av psykoterapeutisk behandling, er det mest kunnskap om bruken av kognitiv adferdsterapi og eye movement desensitization and reprocessing (EMDR).

Traumefokusert kognitiv behandling gir ifølge forskning bedre effekt enn støttende rådgivning eller ingen behandling. Både i forhold til umiddelbar effekt og etter 1 år (6). Viktige elementer i denne behandlingen er eksponering, enten gjennom samtaler eller ved hjelp av et virtuelt miljø (for eksempel datamaskiner som simulerer ulike situasjoner).

EMDR er en relativt ny psykoterapeutisk teknikk introdusert av Shapiro (7), der man har sett effekt på lik linje med kognitiv adferdsterapi. Den går ut på eksponering samtidig som at pasienten utfører rytmiske øyebevegelser, lyder, tromming med fingre eller andre taktile stimuli (6, 8). Selv om effekten er godt dokumentert, vet man fortsatt ikke om denne kun skyldes eksponeringsdelen av terapien alene (8).

Ved å følge retningslinjene for behandling, vil i bestefall 33% fortsatt tilfredsstillende kriteriene til en PTSD-diagnose (8).

SSRI som er det første farmakologiske alternativet ifølge retningslinjene, er det medikamentet med størst kunnskapsgrunnlag (9). Årsaken til fokuset er muligens den sterke kobling mellom PTSD og depresjon, sammen med medikamentets godt dokumenterte effekt som behandling mot depresjon, og at det tolereres godt (9). Behandlingen har generelt sett vært mest effektiv til å redusere

symptomene årvåkenhet og humørsymptomer (irritabilitet, sinne og depresjon). Den er mindre effektivt for symptomene gjenopplevelse, følelsesmessig nummenhet, og unnvikelse.

Søvnforstyrrelsene er spesielt vanskelig å behandle, og er blant de symptomene som resulterer i polyfarmasien man ser i behandling av PTSD (3).

Studier viser at i gjennomsnitt er det ca. 50 % som får reduksjon av PTSD symptomer og ca. 30 % blir helt friske ved hjelp av SSRI (8).

På tross av en rapport fra 2007 fra «Institute of medicine» som betviler kunnskapsgrunnet til SSRI på grunn av generelt lave effektmål, består medikamentet som førstelinjevalg fordi det ikke finnes bedre alternativer per dags dato.

Dette er dagens situasjon når det gjelder behandling, og spesielt på den farmakologiske siden kan man identifisere et behov for utvikling. Både når det gjelder å øke antallet som blir helt friske og for å bedre behandlingen av symptomer som gjenopplevelse, unnvikelse, følelsesmessig nummenhet og søvnforstyrrelser. Disse utgjør en viktig del av symptom bildet.

I det siste har det vært økende interesse om den nevrobiologiske patofysiologien til PTSD, og dette har vist seg å åpne dører for introduksjonen av nye medikamenter i behandlingen. Forskning viser at dysfunksjon i noradrenalin, serotonin, glutamat og hypothalamus-hypofyse-binyrebark aksens systemer spiller en viktig rolle. Spesielt i nervebanene i amygdala, hippocampus og mediale prefrontalcortex. Det har også vist seg at endret konsentrasjon av neurotransmittere i seg selv kan gi ulike PTSD symptomer, for eksempel årvåkenhet, økt skvettenhet, søvnforstyrrelser og irritabilitet(9).

Studier med MRI har vært nyttige og her finner man mindre volum av hippocampus, venstre amygdala, og fremre cingula cortex hos pasienter med PTSD sammenlignet med samsvarende kontroller(3). På bakgrunn av dette fremheves det at det må forskes på medikamentell behandling ikke bare på bakgrunn av symptomer, men også på bakgrunn av kausalitet.

Denne oppgaven vil forsøke å oppdatere det man vet om farmakologisk behandling som ikke er etablert som standardisert prosedyre. Jeg har kommet frem til syv medikamentgrupper utvalgt på grunn av økende kunnskapsbase; Prazosin, Klonidin, MDMA, D-cycloserin, Ketamin, Betablokker og Kortisol.

Hovedvekten er lagt på behandling av etablert PTSD diagnose hos voksne og komorbiditeter er ikke inkludert som behandlingsmål. Dette for å få litteratur som så spesifikt som mulig tar for seg PTSD behandling. Selv om det i praksis vil være en viktig variabel.

Metode:

Det er gjort systematiske søk i Pubmed, Medline og i PsychInfo.

Avgrenset til siste 3 år, «mennesker», «engelsk språk», «voksne over 19 år» og oversiktsartikler.

Dette for å få en hensiktsmessig innfallsvinkel for å finne gode artikler som omhandler mest mulig spesifikt nyere behandling

Søkene resulterte i 39 artikler som alle ble vurdert utifra abstraktet og hvis nødvendig artikkelen i sin helhet. 22 av disse ble ekskludert, fordi de ikke omhandlet behandling, omhandlet barn, ikke var engelskspråklig, var basert på dyreforsøk eller var publisert for mer en 3 år siden. Det endelige resultatet ble 17 artikler, tilgjengelig i fulltekst.

Bakgrunns litteratur ble lest der hvor det åpenbart var viktige artikler. Søkene ble utført med PTSD kombinert med de ulike medikament gruppene sammen med sine synonymer, som spesifisert under:

1. PTSD:

Post-traumatic stress disorder(s)

posttraumatic stress disorder(s)

post traumatic stress disorder(s)

PTSD

21046 treff i pubmed

2. D-cycloserine AND 1

Resultat: 5 oversiktsartikler.

3. Catapresan :

Catapresan

Clonidine

Imidazolines

AND 1

Resultat : 2 oversiktsartikler

5. Hydrocortisone AND 1
Resultat: 10 oversiktsartikler

6. Betablokker:

Adrenergic beta Antagonists
Adrenergic beta Receptor Blockaders
Adrenergic beta-Blockers
Adrenergic beta-Receptor Blockaders
Beta Adrenergic Blocking Agents
AND 1
Resultat: 5 oversiktsartikler

7. Prazosin:

Douglas Brand of Prazosin Hydrochloride
Furazosin
HCL, Prazosin
Hydrochloride, Prazosin
Minipress
Pfizer Brand of Prazosin Hydrochloride
Pratsiol
Prazosin HCL
Prazosin Hydrochloride
AND 1
Resultat: 7 oversiktsartikler

8. MDMA og PTSD filter 3 siste år : 3 treff 0 review

N Methyl 3,4 methylenedioxyamphetamine
MDMA
Methylenedioxymethamphetamine
Ecstasy
N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine Hydrochloride
Hydrochloride, N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine
N Methyl 3,4 methylenedioxyamphetamine Hydrochloride
AND 1
Resultat: 3 artikler, 0 oversiktsartikler.

9. Ketamin AND 1
Resultat: 2 oversiktsartikler.

11. Farmakoterapi:

(og PTSD filter 3 siste år, voksen 19+, menneske: 144 treff, 7 reviews
alt: filter 3 siste år : totalt antallalt antall treff: 291, reviews 71)

Drug Therapies

Drug Therapy

Pharmacotherapies

Pharmacotherapy

Chemotherapies

Chemotherapy

AND 1

Resultat: 7 oversiktsartikler.

Resultater

Jeg har valgt å dele opp resultatene under hver gruppe psykofarmaka, med en kort presentasjon av virkningsmekanisme og bivirkninger.

Prazosin:

Prazosin er en alfa-1 adrenergisk antagonist, som tradisjonelt brukes mot hypertensjon og benign prostata hyperplasi. På dagens marked er Prazosin den eneste alfa-1 adrenergiske antagonist som krysser blod-hjernebarrieren (10). Det tolereres godt og man unngår en eventuell hypotensjon ved å titrere dosen sakte opp mot målområdet (10). Sjeldne bivirkninger inkluderer svimmelhet, sløvhets, hodepine, konstipasjon, nedsatt matlyst, fatigue, nesetetthet, tørre øyne og priapisme(10).

Rasjonale for å se på farmakologisk reduksjon av adrenergisk aktivitet i behandlingen av PTSD understøttes av at noradrenalin(NA) ser ut til å ha en viktig rolle i patofysiologien til de PTSD-relaterte symptomene mareritt, hyperreaktivitet, selektiv oppmerksomhet og årvåkenhet.

NA finnes i økte nivåer i cerebrospinalvæsken (CSV) og i urinen til PTSD pasienter, CSV konsentrasjonen av NA synes å være korrelert til PTSD alvorlighetsgrad (11).

Bajor et al (10) oppdaterer i sin artikkel en tidligere algoritme fra 1999 for medikamentell behandling av PTSD. De oppgir å ha søkt systematisk i Pubmed fra 1999, og 103 enkeltstudier og oversiktsartikler ble inkludert, men det er ikke spesifisert inklusjons/eksklusjons-søkedetaljer. De

konkluderer med at det for pasienter med prominente PTSD-relaterte mareritt, eller forstyrrende overreaktivitet, anbefales Prazosin som førstelinje-medikament. Det er vist effekt på traumerelaterte mareritt, søvnkvalitet og i noen grad PTSD-symptomer generelt.

Studieutvalget består av krigsveteraner og sivile, med overvekt av menn. Frafallsraten på grunn av hypotensjon var mindre enn 2 -10%. Det understrekes at studiene i hovedsak er utført av studiegruppen Raskind et al, og at det ikke ble sett på Prazosin som monoterapi hos tidligere ubehandlede pasienter. Studiene er dessuten små, slik at effekten ikke nødvendigvis avspeiler virkeligheten. Et annet problem det fokuseres på er doseringsulikheter i studiene. Det er et stort spenn i doseområde med effekt: Menn: 10 mg -3 mg -6 mg, Kvinner 3 mg

Konklusjonen er at det ønskes flere store RCT-studier (også med fokus på dosering), men at de likevel anbefaler Prazosin som førstelinjemedikament for de med prominente mareritt og søvnforstyrrelser.

Prazosin vurderes videre til å være et «Level A» medikament, det vil si at analysen støttes av en betydelig mengde kunnskap av høy kvalitet(11), etter malen til «the Oxford Center for Evidence-based Medicine Levels of Evidence». Denne artikkelen undersøker behandling av marerittrelaterte lidelser, og PTSD inkluderes der hvor medikamentell behandling er undersøkt med effekt på mareritt som endepunkt. Det oppgis ingen tidsavgrensning på litteratursøkene bakover i tid, og det er gjortsøkt frem til mars 2009. Søkene er avgrenset til mennesker og voksne over 19 og det er kun søkt i pubmed.

Grunnlaget for uttalelsen over er 3 RCT-studier vurdert til høy kvalitet, og 4 studier av lav kvalitet. De viste alle at Prazosin ga moderat til stor effekt på økt total søvn tid, REM søvn, og økt gjennomsnittlig R-periode varighet uten endring av søvnstart, samt reduksjon av traumerelaterte mareritt.

Cukor et al(8) konkluderer på samme måte at Prazosin er et lovende medikament mot insomnia og traume-relaterte mareritt for PTSD pasienter. Men det trengs flere studier for å bestemme optimal dosering og et utvalg som inkluderer flere ulike type traumer.

I tillegg til dette er det tre andre artikler (12-14) som viser til samme konklusjoner, basert på det samme kunnskapsgrunnlaget.

Man kan konkludere med at det er mest vitenskapelig grunnlag for den søvnrelaterte effekten, spesielt mareritt. Prazosin vil derimot ikke hjelpe som et innsøvningsmedikament, fordi det ikke har noen sederende virkning. Det er ikke spesifisert en eventuell direkte effekt på de andre PTSD-

symptomene, men det hevdes at man ved å behandle de søvnrelaterte symptomene, samtidig vil påvirke de andre PTSD symptomer, og det tolereres godt (10).

Klonidin:

Klonidin er en alfa-2 adrenergisk antagonist og et imidazolderivat. Det hemmer sympatikus både sentralt og perifert, noe som resulterer i redusert hjertefrekvens, minuttvolum, og perifer karmotstand. Til vanlig brukes Klonidin som migreneprofylakse, til menopausale hetetokter, tics og Tourettes syndrom. Det kan også ha god effekt ved abstinensreaksjoner etter opioider (15). Relativt vanlige bivirkninger er tretthet, initiativløshet, munntørhet, impotens, gastrointestinalt besvær, akkommodasjonsforstyrrelser og depresjon. Ortostatisk besvær kan forekomme ved høyere doser (15).

Klonidin har på samme måte som Prazosin blitt studert i forhold til søvnrelaterte PTSD-symptomer, med samme årsaksgrunnlag for at det skal kunne ha effekt. Av uvisst årsak har Klonidin fått vesentlig mindre oppmerksomhet, slik at det her er dårligere kunnskapsgrunnlag.

Første artikkel (10) presenterer blandede resultater på grunnlag av to studier. I den ene studeres Klonidin i kombinasjon med Imipramin på et utvalg på 9 kambodsjanske flyktninger. Det ble brukt CAPS som mål på effekt. 6 av 9 rapporterte generell bedring, 7 bedring av mareritt og 4 bedring av hyperreaktivitet.

Den andre studien er en RCT med 18 PTSD pasienter. 17 av disse er kvinner, alle med borderline personlighetsforstyrrelse og alle med prominente hyperreaktivitetssymptomer. De ble behandlet med Klonidin i to uker og det resulterte i betydelig bedring av søvn og generell bedring av PTSD symptomer ($p=0,003$). Nesten alle brukte andre psykofarmaka i tillegg (benzodiazepiner var ikke tillatt), noe som vanskeliggjør en konklusjon. Aurora et al(11) understøtter at Klonidin har effekt på søvnforstyrrelser. De viser til studier som konkluderer med økt R-søvn, mindet N-søvn og redusert antall mareritt. Det vurderes alt i alt til et «Level C» (se Prazosin) medikament på grunn av det svake kunnskapsgrunnlaget.

D-cycloserin(DCS):

DCS (salgsnavn Seromycin) er et bredspektrert antibiotikum opprinnelig utviklet for å behandle tuberkulose (8).

Det er en partiell agonist for N-metyl-d-aspartat (NMDA) glutamat reseptoren, som har en viktig rolle i lærings og minne funksjoner (8).

Både fryktlæring og avlæring blokkes av antagonist til glutamat NMDA reseptoren.

Ifølge FDA (U.S. Food and Drug Administration), kan DCS administrert i daglige doser på 250-500 mg (som ved tuberkulose behandling), gi sløvhets, hodepine, forvirring, tremor, vertigo, hukommelsesproblemer, parestesier og krampeanfallet som bivirkninger (16).

Som tilleggshandling til psykoterapi vil det normalt brukes lavere doser og ikke daglig inntak (ofte en gang i uka), noe som minimerer bivirkningsrisikoen (16). Rapporterte bivirkninger fra enkeltstudier der DCS blir brukt som tilleggshandling til psykoterapi er; livlige mareritt, euforisk humør, økt energi, hjertebank, følelse av å være mer utadvendt og følelse av at pillen ikke ble helt svelget (16).

DCS har blitt studert som en mulig forsterker av læringsprosessen under psykoterapi.

Fleire artikler viser til at DCS sammen med psykoterapi kan være mer effektivt for fryktavlæringen enn psykoterapi alene (8, 13). Dette studert i forhold til akrofobi og sosialfobi behandlet med psykoterapiene eksponeringsterapi eller virtuell realitetseksponering. Det nevnes at studier med PTSD som utvalg er på vei (Difede og Rothbaum). Cukor et al (8) presiserer i tillegg at det har blitt rapportert signifikant lavere nivå av angst og redusert Galvanisk hud-respons. Dessuten er det observert redusert tilbakefall etter behandling.

Det er også vist effekt på nummenhet/unnvikelse hos PTSD pasienter (14) på bakgrunn av en dobbelt blindet 12 uker lang cross-over studie (4 uker lange behandlingsperioder) med et utvalg bestående av 11 PTSD pasienter. Her ble det dog rapportert noe effekt i placebo gruppen også. Konklusjonen er at det trengs flere store studier.

Det trekkes frem lignende resultater som over i artikkelen til Choi et al (17), men det tillegges også at man fortsatt ikke har tilstrekkelig kunnskap om hvorfor DCS virker, og at det er to studier som viser til manglende effekt (18, 19). Det legges frem en mulig forklaring om at dersom forventet effekt av terapien er å fjerne frykt-responsen fullstendig, har ikke DCS noen forsterkende rolle. Forfatterne foreslår at DCS som tilleggshandling kanskje er mest nyttig ved bruk på lidelser der enten et stort antall terapitimer er nødvendig, eller der lidelsen i sin natur er vanskelig å behandle med vanlig eksponeringsterapi. Det argumenteres for at DCS er et interessant medikament fordi det

har blitt tilnærmet på bakgrunn av nevrovitenskaplig forskning om frykt og fjerning av frykt, og fordi det ikke har noen egenverdi som behandling uten at det er koblet til psykoterapi. Dette i motsetning til for eksempel benzodiazepiner.

MDMA:

MDMA, også kjent som ecstasy, ble først introdusert som et appetittdependerende legemiddel i 1914, men er i dag klassifisert som et narkotikum. Det virker sentralstimulerende, hallusinogent og kan gi avhengighet. De hallusinogene effektene oppstår ved økende doser og gir økt risiko for forvirringstilstander. Sentralstimulerende virkninger som kommer ved daglige brukerdoser er oppstemthet, økt energi og redusert tidsfølelse. Dessuten reduseres appetitt og trøtthet, sansene skjerpes, og inntrykk oppleves ofte som positive. Man kan også få et bedret selvbilde. Fysiske reaksjoner er økt puls, blodtrykk, temperatur, og muskelspenninger. Dette kan resultere i alvorlig opphetning, hjerterytmeforstyrrelse, hjerteinfarkt og hjerneblødning.

Hos personer som har brukt ecstasy over tid sees problemer i form av nedsatt hukommelse, svekkede eksekutive funksjoner (som enkel problemløsning, bearbeiding av informasjon og beslutningstaking), økt impulsivitet, angst, depresjon, søvn- og spiseforstyrrelser (20).

MDMA ble foreslått som mulig potenserer til psykoterapi allerede i 1978, men den senere klassifiseringen av medikamentet til et narkotikum på 1980 tallet hindret videre forskning (12). Mitt søk resulterte kun i en oversiktsartikkel (12), noe som kanskje kan forstås på bakgrunn av dette. Denne artikkelen tar for seg rasjonale for bruken av MDMA. Det hevdes å kunne ha følgende positive effekter som et tilleggsmedikament til psykoterapi: gjenkjenne positive aspekter ved seg selv og andre, positivt humør, tankegang og håp, fremhenting av negative minner, og svekkelse av de negative følelsene assosiert til disse. Dessuten kan det forventes en forsterket allianse mellom terapeut og pasient. De negative effektene som burde utforskes videre er negativt humør og psykobiologisk reaktivitet assosiert til MDMA, negative følelser og ubehag som eventuelt kommer i kjølvannet, samt om det å bruke sentralstimulerendemidler på psykisk følsomme individer kan forverre den psykiske tilstanden.

Doblin et al (21) fikk i 2002 godkjenning av FDA (US Food and Drug Administration) til å utføre en klinisk studie med MDMA. Denne studien var ikke fullført da artikkelen over ble skrevet, og forfatterne konkluderte med at det er et signifikant behov for forskning på både de positive og negative sidene ved MDMA bruk.

Studien (21) er imidlertid tilgjengelig i dag. Det er en randomisert kontrollert studie, med et utvalg bestående av 20 pasienter med kronisk behandlingsrefraktær PTSD. Disse ble randomisert i to grupper, 12 til MDMA gruppen og 8 til placebo gruppen. De fikk ved to anledninger i forkant av en psykoterapitime enten placebo eller MDMA. CASP, blodtrykk og kroppstemperatur ble vurdert 4 dager etter hver time og 2 måneder etter den andre timen. I intervensjonsgruppen ble det registrert 83% klinisk bedring og placebogruppen 25% bedring.

Det ble ikke rapportert om alvorlige medikament bivirkninger, uønskede nevrokognitive effekter eller signifikant økning av blodtrykk.

Studiegruppene oppfordrer til mer forskning på basis av denne oppløftende studien.

De tre siste medikamentene, betablokker, kortisol og ketamin er blitt forsket på som mulig sekundærprofylakse til PTSD.

Kortisol:

Kortisol er et glukokortikoid (GK), og det virker i hovedsak via binding til glukokortikoidreseptor som setter i gang transkripsjon av spesifikke gener. Dette gir noe latenstid før effekter manifesteres (de raske virkningene til GK kommer via effekter på cellemembranen). Kort sagt understøtter GK livsnødvendige funksjoner og påvirker stress og skadeutløste responser. Hovedvirkninger er stoffskifte og vekst, betennelse og immunprosesser. Disse er nødvendig for normal funksjon i de fleste organer og hemning av hypofysens ACTH-produksjon. Bivirkningene er i hovedsak doseavhengige, og befatter vevskatabole effekter, immunsupprimerende virkninger og hemmende effekt på hypofyse-binyrebark-aksen. Noen bivirkninger kan utvikle seg svært raskt, dette gjelder for eksempel de psykiske og diabetogene bivirkningene (15).

Kortisol har en grunnleggende rolle i mestringsen av stress (22). Spesielt ved å regulere sympatisk og parasympatisk aktivitet, som hjelper kroppen til å tilpasse seg til en akutt situasjon. Også beskrevet som fight-flight responsen. I dyreforsøk har det blitt vist at en svekket kortisol respons gir økte PTSD lignende reaksjoner hos rotter eksponert for stress. Man har forsøkt å gi eksogent kortisol til disse rottene, og det ble identifisert effekt i et såkalt terapeutisk vindu nær traumet i tid. Hos mennesker er det også målt lave nivåer kortisol i urin rett etter traumet hos de som senere viste seg å utvikle PTSD.

På bakgrunn av dette har Zohar et al (22) utført en studie hvor kortisol ble gitt som sekundærprofylakse til pasienter i akuttmottaket. Det terapeutiske vinduet ble satt til 6 timer etter traume. Utvalget bestod av 25 pasienter som hadde vært med i enten en trafikkulykke (20) eller andre sivile ulykker (5). Man valgte pasienter ved hjelp av DSM IV kriterier for å få pasienter som var i høyrisikozonen for å utvikle PTSD. Disse ble randomiserte til enten placebo eller kortisol iv 100-140 mg behandling. De ble deretter fulgt opp med telefonintervju etter 2 uker, 1 måned og 3 måneder, med CAPS som endepunkt. PTSD forekomsten i henholdsvis placebogruppen og kortisolgruppen var som følger; 20% vs. 66,7% etter 2 uker, 12.5% vs. 37.5% etter 1 måned, og 0% vs. 37.5% ved 3-måned kontroll. Det ble konkludert med at kortisol hadde god effekt, at det var nyttig å identifisere høyrisikopasienter, og at det muligens er nyttig å komme tidlig til med sekundærprevensjonen. De påpeker at det er viktig å være observant på at man ikke patologiserer, psykologiserer eller medikaliserer et eventuelt normalt forløp etter traumet.

Neste artikkel trekker frem at studier har vist at de økte nivåene av kortisol som normalt sees under akutt stress kan forsterke konsolideringen av emosjonelt ladede minner. Men at det samtidig er studier som viser til at økte nivåer kortisol kan være med på å svekke fremhentingen av slike minner (14). Noe som argumenterer for kortisols rolle som sekundærprofylakse. Det vises til en studie hvor kortisol ble gitt daglig i 10 mg doser i en måned etter traumet. Her ble det registrert moderate forbedringer både når det gjelde gjenoppleving av traumet og unnvikelses-nummenhets symptomer mot placebo gruppen (11, 14). Utvalget bestod av tre deltakere. Det ble ikke rapportert noen bivirkninger og heller ingen langtidskontroll.

Betablokker

-Propranolol:

Propranolol er en ikke-selektiv betablokker. Den virker ved å binde seg reversibelt til beta-adrenerge reseptorer. På den måten hemmer den effekter som fremkalles av noradrenalin, adrenalin og dopamin. Dette resulterer i en rekke effekter på organer som hjerte, nyrer, bronkier, blodårer, lever, skjelettmuskulatur og sentralnervesystemet. Noen effekter kommer umiddelbart og andre etter lenger tids bruk. Av viktige bivirkninger kan det nevnes tegn på nedsatt perifer sirkulasjon, psykiske plager (depresjon, tretthet, konsentrasjonsproblemer, mareritt, urolig søvn, svimmelhet), gastrointestinale plager, impotens, nedsatt libido, allergiske hudlidelser, symptomgivende bradykardi, hypotensjon og den kan forverre obstruktiv lungesykdom (15).

I litteraturen har betablokkere vist seg å kunne svekke minner som er emosjonelt ladete ved å hemme konsolideringen og evnen til å hente minnet frem igjen. Dette begrunner bruken av betablokkere i den peritraumatiske perioden (14). Bastien et al (23) som har sett på bruken av betablokker i forhold til kamp-relatert PTSD, trekker frem at studiene gjort til nå er svake. Dette utfra et utvalg på ni artikler. Videre understreker de det etiske dilemmaet at man med betablokkere ikke bare svekker selektivt det traumatiske minnet, men også de positivt ladete minnene som for eksempel fra barndommen. De kommenterer også at studiene generelt hadde små utvalg, og foreslår at ved å endre inklusjons/eksklusjons kriterier som hvilepuls over 80/minutt, vil man kunne øke størrelsen på utvalgene. Til slutt kommenteres det at studiene er kjønnsbiased fordi de baserer seg på militær studier.

Et annet argument for bruken av betablokker er at det i kjølvannet av et traume er en forlenget fase med adrenerg aktivering som linkes til økt risiko for PTSD utvikling. Dette skjer muligens ved å øke fryktbetingingen (12). Forfatterne konkluderer med at studier til nå har vist at betablokkere har effekt som sekundærprofylakse, men at det fortsatt trengs mer forskning på området før man kan trekke noen sluttsatser.

Andre studier viser til blandet effekt som sekundærprofylakse (10)(14).

Ravindran et al (14) ser også på betablokkere som en eventuell tilleggsbehandling i fryktavlæringsterapien. På bakgrunn av en studie(24), ble det vist at propranolol-gruppen fjernet raskere adferdsresponsen knyttet til det traumatiske minnet.

Ketamin

Ketamin er et ikke-barbiturat anestesimiddel (12). Fordi det ikke hemmer livsviktige funksjoner som respirasjon, sirkulasjon og beskyttende reflekser, er det et viktig hjelpemiddel for smertelindring og anestesi under enkle forhold. Som for eksempel ved ulykker, i krigs- og katastrofesituasjoner og ved smertefulle medisinske prosedyrer. Det er en antagonist til NMDA reseptoren og virker ved å dempe selektivt nevron-funksjon i cortex cerebri og thalamus, samtidig som det stimulerer deler av det limbiske system. Det påvirker flere reseptorsystemer i SNS og gir en doseavhengig analgesi og amnesi, økende til generell anestesi (15). Bivirkningene er økt hjertefrekvens, blodtrykk og lungearterietrykk, økt intraokulært trykk, cerebral vasodilatasjon, økt intrakranielt trykk, økt slimproduksjon og hallusinasjoner. Det kan også utløse krampeanfoll hos

epileptikere. Disse er alle doseavhengige. Ketamin er dessuten assosiert med dissosiasjon og psykose (15).

Ketamin brukes ofte i militærpsykiatri, og ettersom det er assosiert med dissosiasjon og psykose har det blitt gjort studier som undersøker om det øker forekomsten av PTSD (8). På grunnlag av to retrospektive studier, er ikke dette entydig (8).

Den ene viser til økte symptomer på akutt stresslidelse, og den andre viser til at gruppen som fikk Ketamin under sykehusoppholdet mot forventning hadde signifikant færre PTSD-diagnoser. En mulig forklaring er det faktum at Ketamin er en NMDA-antagonist og kan hemme minnelagringsprosessen. Det advares samtidig mot tolkning på grunn av svake studier, samt de forhold ved Ketamin nevnt over. Konklusjonen er at det trengs mer forskning for å klargjøre rollen til Ketamin som en eventuell sekundærprofylakse.

Diskusjon

Resultater

Hovedfunnet fra denne studien er at det finnes alternative medikamentelle behandlingsmetoder, men mange av de er fortsatt under utprøving. De ulike medikamentene blir brukt som behandling av etablert PTSD, som sekundærprofylakse og som tilleggsbehandling ved psykoterapi. I litteraturen finner man lovende resultater, men det er behov for mer dokumentasjon før det kan brukes i praksis. Kanskje med unntak av Prazosin til pasienter der søvnrelaterte symptomer og mareritt dominerer (10).

Det fremstår som hensiktsmessig å bruke sekundærprofylakse for å hindre utvikling av PTSD. Først og fremst fordi det er lett å identifisere individer i risikozonen på grunn av kriteriet om at det må ha vært et traume av alvorlig art. Videre fordi det er vist at lave nivåer av kortisol og økt adrenerg aktivitet i den peritraumatiske perioden er koblet til økt forekomst av PTSD. Studier hvor kortisol og betablokkere blir gitt rett etter traumet understøtter at det kan ha effekt. I tillegg har økt kunnskap om minnelagringsprosessen gitt enda en behandlingsmulighet ved nettopp å forsøke å forstyrre lagringsprosessen av det traumatiske minnet. Det vises til at betablokkere svekker emosjonelle minner, Ketamin forstyrrer prosessen via NMDA reseptoren og økte kortisol nivåer svekker fremhentingen av minnene. Artiklene viser her til blandede resultater.

Psykofarmaka som tilleggsbehandling ved eksponeringsterapi, ser ut til å ha lovende effekt. Både fra D-cycloserine, betablokker og den noe kontroversielle MDMA. Det er gjennomgående mest fokus på D-cycloserine, selv om det er gjort lite spesifikk forskning på PTSD.

Medikamentene som vurderes i forhold til behandling av etablert diagnose er to alfa-adrenerge antagonist: Prazosin og Klonidin, med hovedfokus på Prazosin. Registrerte effekter er først og fremst på de søvnrelaterte symptomene. Bajor et al (10) hevder dog at man ved å behandle de søvnrelaterte symptomene assosiert til PTSD, også behandler man også de andre symptomene som sees ved PTSD. For eksempel hyperreaktivitet og gjenoppleving. Prazosin anbefales som førstelinjemedikament hos de med nedsatt søvnkvalitet, så sant årsakene til søvnproblemene er dårlig søvnhygiene, koffeininntak, restless leg syndrome osv. Det er ønskelig med et bredere kunnskapsgrunnlag før klinisk bruk. Større studier på Prazosin ventes ferdig i slutten av 2012. Klonidin på sin side vurderes til å være et alternativ for de med søvnrelaterte plager, der det er forsøkt med andre medikament alternativer uten effekt (11). Dette basert på et svakt kunnskapsgrunnlag.

Kritikk av egen metode:

Usikre momenter ved utførelsen av litteraturstudien omhandler søkeprosessen, utvelgelsen av artikler og vurderingen av artiklene.

Utvalget og dermed kunnskapsgrunnlaget er begrenset til søkene basert på de ulike synonymene og søk-kombinasjonene. Hvis det skulle være mangler her kan man se for seg at relevante artikler ikke har blitt inkludert. Det kan også være at flere enkeltstudier skulle vært inkludert for å få tilgang på den aller nyeste informasjonen. Et argument imot dette er at det kan resultere i redusert kvalitet. Man kan også diskutere om det burde vært søkt i flere relevante databaser for å fange opp flere artikler. Ingen artikler ble funnet i PsychInfo. Dette kan forklares utfra at jeg søkte på litteratur om ny farmakologisk behandling av PTSD, og PsychInfo er en psykologisk database med mindre fokus på farmakologisk behandling.

En potensiell kilde til feiltolkning er oversettelseprosessen fra engelsk til norsk, og mulige feil ved lesing og tolkning av resultatene. Det ville muligens vært ideelt med en studiegruppe bestående av både norske og engelskspråklige deltakere som leste artiklene hver for seg, for så å diskutere resultatene i fellesskap.

Til sist kan det nevnes at resultatene som vurderes i oversiktsartiklene til dels blir gjengitt, uten at jeg ved alle tilfeller har vurdert originalkilden. Det vil si at jeg etter å ha vurdert kvaliteten på oversiktsartikkelen har valgt å stole på dens vurderinger.

Kritikk av metoden til utvalget

Studiepopulasjonene i de ulike artiklene inkluderer pasienter med etablert diagnose, individer som har vært utsatt for et alvorlig traume og pasienter med kronisk PTSD resistent for behandling. Av de med etablert PTSD-diagnose nevnes det blant annet trafikkskadde, militære, brannskadde og sivile ulykker. Noen av artiklene beskriver utvalget med inklusjons-kriterier som feks DSM-IV, alder over 19, kjønn, traume osv, mens de fleste ikke greier ut om dette. Hvorvidt det foreligger komorbiditeter diskuteres ikke. Størrelsen på utvalgene er beskrevet, og disse overskrider nær aldri 100, går helt ned til 3 og befinner seg ofte i størrelsesorden 20 +/-.

De ulike tiltakene som er iverksatt er administrert medikament enten daglig over en viss periode, i intervaller, eller over lengre tid (eg. flere år). Det er gitt som en engangsdose, som ved sekundærprofylaktisk behandling eller som tilleggsbehandling til psykoterapi. Noen ganger i kontrollerte studier med placebo-kontrollgruppe, men også sammenlignet med et annet medikament, eller helt uten sammenligningsgruppe. Jeg har forøvrig ikke sett at det har blitt sammenlignet med psykoterapi.

Resultatene er i hovedsak ikke beskrevet i detalj med effektestimater. Det er heller blitt referert til enten bra eller dårlig effekt, til antall prosent færre eller bedre i forhold til, før og nå, og eventuelt i forhold til en kontrollgruppe. Effekten er vurdert ved hjelp av CAPS (Clinician-Administered PTSD Scale), annen vurdert eller opplevd bedring av PTSD- symptomer, bedring av søvn med diverse søvnparametre, antall mareritt og deres intensitet, antall PTSD- diagnoser og opplevd eller vurdert angst. Flere ulike studiedesign er brukt, noen RCT-studier er beskrevet, men det er sjelden presisert om de er blindet eller ikke. I hovedsak er ikke studiedesignet kommentert. Det er få beskrivelser av metode, og der den er beskrevet, er den overfladisk gjennomgått med få unntak. Utenom i én artikkel, er det ikke presisert hvilke søkeord som er brukt og hvis databasen oppgis, er Pubmed nevnt hyppigst.

Det er foreslått følgende bias: kjønnsbias, «små-utvalg»bias, traumbias og polyfarmasibias. Kjønnsbiasen kommer av at mange av utvalgene består av militære, enten soldater eller veteraner, og dermed også flest menn. Det man mener med «små-utvalg»bias er en mulig forvrenging av virkeligheten på grunn av et lite antall deltakere i studien. Noen ganger så få som tre. Et traumbias refererer til muligheten for at effekten i et utvalg hvor et spesifikt traume er inkludert ikke

nødvendigvis kan overføres til andre type traumer. Polyfarmasibias, er som navnet hentyder, mulig forvrengte resultater på grunn av samtidig bruk av andre psykofaramka.

For å bedre kunne vurdere resultatenes overførbarhet til en norsk populasjon, hadde det vært ønskelig å vite mer om studiepopulasjonene, mer om metode og mer presist om hvilke effekter som er oppnådd. De fleste studiene kommer fra USA, men siden dette er medikamentelle studier, skulle ikke nasjonaliteten ha noe vesentlig å si for overførbarheten.

Problemer med forskning på PTSD

Den økende forekomsten av PTSD har blitt kritisert for å være resultatet av vestens sykeliggjøring av en normal reaksjon på en belastende hendelse (25)(26). Og at man ved å medikalisere tilstanden hindrer individets egne spontane selvhjelps-handlinger (27). Det antydes videre at diagnosen blir misbrukt av blant annet forsikringsselskaper og advokater ved å bruke den om traumer som egentlig ikke kvalifiserer til en PTSD diagnose. Man ser også behandlere som higer etter å aktivt hjelpe pasientene med enten en sykemelding, en resept eller anerkjennelse via en diagnose (25). Zohar et al (22) presiserer nettopp dette i sin artikkel om sekundærprofylakse mot PTSD at man ikke må hindre kroppens egen tilhelingsprosess, fordi denne virker for de aller fleste. På en annen side fremheves det at det også er viktig å anerkjenne pasienters behov for hjelp (27).

Et annet element som Bastien (23) problematiserer, er bruken av medikamenter for å svekke det traumatiske minnet. Dette vil kunne være et etisk dilemma da man ikke kan svekke et minne selektivt, uten å samtidig svekke andre emosjonelt ladede minner, som for eksempel barndomsminner.

Ved forskning på individer som nettopp har vært utsatt for en svært traumatisk hendelse, kan det være en utfordring å nå kandidater såvel til behandling som til forskning. Dette på grunn av manglende søking av hjelp. Grunnen kan være skam hos mislykkede soldater (23), skam eller frykt for represalier ved seksuelle overgrep eller annen påført vold, eller skam ved det å ha en psykiatrisk diagnose. Man kan altså tenke seg at de som inkluderes i studiene er en selektert gruppe handlekraftige og løsnings orienterte mennesker.

Det er også en utfordring å tilpasse studier til å se på langtidseffekter til medikamenter som brukes til en ofte kronisk tilstand.

Til sist har det vist seg å være utfordrende å få klinikere til å tilpasse seg nye retningslinjer og ny kunnskap (8). Ofte velges den behandlingsmetoden som klinikeren har mest erfaring med istedenfor

den som har størst kunnskapsgrunnlag. Det ble også vist at bruken av kognitiv atferdsterapi ikke endret seg før og etter kursing. Det var altså ikke på grunn av manglende kunnskap man ikke tok i bruk teknikken.

Konklusjon:

Mange av studiene i min vurdering har store metodesvakheter, noe som gjør at man ikke kan komme med nye behandlingsanbefalinger. Før en kan komme med en eventuell konklusjon, må det gjøres en mer inngående studie av de ulike enkeltstudiene som er inkludert i oversiktsartiklene. Da vil man oppnå en fullstendig oversikt over studiepopulasjonene, metodebruk, de ulike intervensjonene og effektestimaterne. Denne informasjonen er nødvendig for å være sikker på at resultatene ikke er basert på studier av lav kvalitet og har mange bias. Kun da kan man implementere behandlingen i praksis.

I tillegg er mange av de samme enkeltstudiene inkludert i de ulike oversiktsartiklene, noe som gjør mitt utvalg mindre enn antatt. Som det blir presisert i artiklene, er det behov for mer kunnskap om alle de ulike medikamentgruppene. Likevel er det mange potensielle medikamenter som kan utfordre dagens behandling, som fremdeles har utilfredsstillende effekt. Dette oppfordrer til mer forskning. En del forskning er på vei, og man venter i spenning for å se om de positive føringene opprettholdes.

Tabell: Oversikt over resultater.

Medikament	Referanser	Resultater
Prazosin	Bajor(10), Ravindran(14), Difede(13)	- Effekt på mareritt, søvnkvalitet og i noen grad PTSD symptomer generelt - Førstelinje medikament hos PTSD pasienter der mareritt og overreaktivitet dominerer
	Aurora(11)	- Økt total søvn tid, REM søvn og gjennomsnittlig R-periode. (moderat til stor effekt) - Reduksjon av traumerelaterte mareritt - «Level A» medikament
	Cukor(12)	- Lovende medikament mot insomnia og mareritt

Medikament	Referanser	Resultater	
Klonidin	Bajor(10)	- Effekt på generelle symptomer, mareritt og hyperreaktivitet. Ingen effekt på unnvikelses adferd	
	Aurora(11)	- Aktuell kandidat mot søvnproblemer relatert til PTSD ->Level C» medikament på grunn av mangel av RCT studier	
D-cykloserin	Difede(13), Cukor(8)	- Effekt på frykt- avlæringsprosessen signifikant lavere angstnivå, redusert Galvanisk hudrespons, og redusert tilbakefall etter behandling hvis kombinert med eksponeringsterapi (mot akrofobi og sosialfobi, studier på PTSD er på vei.)	
	Ravindran(14)	- Effekt på frykt avlæringsprosessen, unnvikelses/nummenhets symptomer.	
	Choi(17)	- Lignende resultater som over - Mangler kunnskap om hvorfor det har effekt - Samt at det ikke har effekt der man forventer fullstendig remisjon av angstlidelsen.	
MDMA	Cukor(12)	-Gjenkjenne positive sider ved seg selv og andre, positivt humør, kognisjon og håp -Fremhenting av minner om traumet og svekkelsen av de negative assosierte følelser -Forsterket allianse mellom terapeut og pasient	Mulige negative effekter som bør utforskes: - negativt humør, følelser og eventuelt ubehag som kommer i etterkant - psykobiologisk reaktivitet assosiert til MDMA - bruken av sentralstimulerende midler på psykisk følsomme individer
	Doblin(21)	- 83% klinisk bedring i MDMA gruppen, 25 % bedring i placebogruppen - Ingen alvorlige bivirkninger rapportert, ingen uønskede nevrokognitive effekt og ikke signifikant økt blodtrykk	

Medikament	Referanser	Resultater
Betablokker -propranolol	Ravindran(14), Bajor(10)	- Blandede resultater som sekundærprofylakse - God effekt brukt som forsterker av læring ved psykoterapi.
	Bastien(23)	- Svake studier med blendede resultater som behandling av etablert PTSD
	Aurora(11)	- Ikke funnet studier som omhandler behandling av søvnrelaterte lidelser knyttet til PTSD - Kommenterer at betablokkere ofte er assosiert med søvnlidelser inkludert mareritt
	Cukor(12), Difede(13)	- Effekt som sekundærprofylakse men mer forskning er nødvendig før konklusjon.
Kortisol	Ravindran(14),Aurora(11)	- Moderat effekt på gjenoppleving, unntakelses-nummenhets symptomer ved behandling av etablert PTSD diagnose, svakt grunnlag
	Zohar(22)	-Sekundær profylakse: God effekt i en høyrisiko populasjon i et terapeutisk vindu: satt til 6 timer etter traume.
Ketamin	Cukor(12)	-Blandede resultater; signifikant reduksjon av PTSD tilfeller i en studie og økte symptomer på akutt stress lidelse i en annen. - Ketamin er assosiert med dissosiasjon og psykose, dette bidrar med bekymring for at det kan bidra til flere PTSD tilfeller

Litteraturliste:

1. Ipser JC, Stein DJ. Evidence-based pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder (PTSD). *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 2011;1-16. Epub 2011/07/30.
2. NEL. [cited 2012 28.2]; Available from: <http://legehandboka.no/>.
3. UpToDate. [cited 2012 28.2]; Available from: www.uptodate.com.
4. NICE. Post-traumatic stress disorder (PTSD): The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence2005 [cited 2012 28.2]; Available from: <http://publications.nice.org.uk/post-traumatic-stress-disorder-ptsd-cg26/key-priorities-for-implementation>.
5. al Be. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). *The World Journal of Biological Psychiatry*, [cited 2012 28.2]; Available from: http://www.wfsbp.org/fileadmin/pdf/guides/Guidelines_Anxiety_revision.pdf.
6. Videbech P KM, Sørensen T and Vestergaard P (red.). *Psykiatri, en lærebog om voksnes psykiske sygdomme*: Fadl's forlag København; 2010.
7. F S. *Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR): Basic Principles, Protocols, and Procedures*. 2, editor. new york: Guilford Press; 2001.
8. Cukor J, Olden M, Lee F, Difede J. Evidence-based treatments for PTSD, new directions, and special challenges. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1208:82-9. Epub 2010/10/20.
9. Ravindran LN, Stein MB. Pharmacotherapy of PTSD: premises, principles, and priorities. *Brain research*. 2009;1293:24-39. Epub 2009/04/01.
10. Bajor LA, Ticlea AN, Osser DN. The Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Program: an update on posttraumatic stress disorder. *Harvard review of psychiatry*. 2011;19(5):240-58. Epub 2011/09/16.
11. Aurora RN, Zak RS, Auerbach SH, Casey KR, Chowdhuri S, Karippot A, et al. Best practice guide for the treatment of nightmare disorder in adults. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2010;6(4):389-401. Epub 2010/08/24.

12. Cukor J, Spitalnick J, Difede J, Rizzo A, Rothbaum BO. Emerging treatments for PTSD. *Clinical psychology review*. 2009;29(8):715-26. Epub 2009/10/06.
13. Difede J, Cukor J, Lee F, Yurt R. Treatments for common psychiatric conditions among adults during acute, rehabilitation, and reintegration phases. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*. 2009;21(6):559-69. Epub 2009/11/19.
14. Ravindran LN, Stein MB. Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder. *Current topics in behavioral neurosciences*. 2010;2:505-25. Epub 2011/02/11.
15. Legemiddelhåndbok N. [cited 2012 28.02]; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/>.
16. Otto MW, Basden SL, Leyro TM, McHugh RK, Hofmann SG. Clinical perspectives on the combination of D-cycloserine and cognitive-behavioral therapy for the treatment of anxiety disorders. *CNS spectrums*. 2007;12(1):51-6, 9-61. Epub 2006/12/29.
17. Choi DC, Rothbaum BO, Gerardi M, Ressler KJ. Pharmacological enhancement of behavioral therapy: focus on posttraumatic stress disorder. *Current topics in behavioral neurosciences*. 2010;2:279-99. Epub 2011/02/11.
18. Guastella AJ, Lovibond PF, Dadds MR, Mitchell P, Richardson R. A randomized controlled trial of the effect of D-cycloserine on extinction and fear conditioning in humans. *Behaviour research and therapy*. 2007;45(4):663-72. Epub 2006/09/12.
19. Guastella AJ, Dadds MR, Lovibond PF, Mitchell P, Richardson R. A randomized controlled trial of the effect of D-cycloserine on exposure therapy for spider fear. *Journal of psychiatric research*. 2007;41(6):466-71. Epub 2006/07/11.
20. folkehelseinstituttet. [updated 03.06.2011; cited 2012 28.02]; Available from: <http://www.fhi.no/artikler/?id=48062>.
21. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R. The safety and efficacy of {+/-}3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2011;25(4):439-52. Epub 2010/07/21.
22. Zohar J, Juven-Wetzler A, Sonnino R, Cwikel-Hamzany S, Balaban E, Cohen H. New insights into secondary prevention in post-traumatic stress disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(3):301-9. Epub 2011/10/29.
23. Bastien DL. Pharmacological treatment of combat-induced PTSD: a literature review. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)*. 2010;19(5):318-21. Epub 2010/03/26.
24. Kindt M, Soeter M, Vervliet B. Beyond extinction: erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nature neuroscience*. 2009;12(3):256-8. Epub 2009/02/17.

25. E. K. Posttraumatisk stressforstyrrelse? Tidsskrift for Den norske legeforening. 2007;127(1): 61-2.
26. Summerfield D. The invention of post-traumatic stress disorder and the social usefulness of a psychiatric category. *BMJ (Clinical research ed)*. 2001;322(7278):95-8. Epub 2001/01/13.
27. K D. Umynidggjør fagfolk sørgende? Tidsskrift for Den norske legeforening. 2005;125(13): 1853-5.
28. ICD10 PTSD. The European Society for Traumatic Stress Studies (cited 2012 28.2); Available from: <https://www.estss.org/learn-about-trauma/icd10/>.