

Generaliserad ångest kan behandlas effektivt

Ständig oro, en känsla av hot mot en själv och de närmaste, präglar generaliserat ångestsyndrom – ett vanligt och kostsamt men behandlingsbart tillstånd. Kognitiv beteendeterapi och/eller läkemedel är nyckelord för framgångsrik terapi.

CHRISTER ALLGULANDER, docent, universitetslektor, institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet; sektionen för psykiatri, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
Christer.Allgulander@ki.se

BJÖRN PAXLING, doktorand, institutionen för klinisk psykologi, Vrije Universiteit, Amsterdam
GERHARD ANDERSSON, professor, leg psykolog, leg psykoterapeut, Linköpings universitet

Generaliserat ångestsyndrom (GAD) är en psykiatrisk diagnos i den internationella sjukdomsklassifikationen ICD-10 och den amerikanska psykiatriklassifikationen DSM-IV. Individer med GAD utmärks av en genomgripande och okontrollerbar ängslig läggning och söker vård på grund av i första hand sömnstörning, muskelspänning, rastlöshet, uttrötthet och irritabilitet. Sammantaget går dessa besvär ut över relationer och arbetsförmåga, och de ökar risken för sekundära depressioner, självmedicinering med alkohol och hjärt-kärlsjukdom.

Patienter med GAD har en grundläggande störning i sin uppfattning av risker och hot, framför allt rörande den egna och den omedelbara familjens hälsa och säkerhet. Störningen skiljer sig från deprimerade patienters kognition, som huvudsakligen avser retrospektiva händelser, vilka väcker skuld-känslor och ringhetsidéer. Den skiljer sig också från tvångstankar vid tvångssyndrom, vilka ägnas symmetri, kontamination och ambivalens i moraliska frågeställningar. GAD-patienter utmärks mestadels av oro och »tänk om«-tankar i tematiska frågor rörande hälsa, säkerhet och trygghet.

Neurobiologiska och psykologiska teorier förklarar oron

I studier av amygdala – hjärnans kontrollcentrum för rädsla – ses en förhöjd grundnivå och en förhöjd reaktivitet för stimuli oavsett kvalitet, sammanhängande med defekter i emotionell hantering [1, 2]. Läkemedel har visats reducera denna överaktivitet parallellt med att de subjektiva ångestsymtomen avklingar [1]. Ökat sympatikuspåslag har påvisats i laboriestudier, där sympatikusaktiviteten inte minskade under natten hos GAD-patienter [3]. Inhalation av luft med ökat partialtryck koldioxid har också visats resultera i ångestsymtom samt ökat vegetativt påslag [4].

Flera psykologiska teorier har presenterats för att förklara uppkomsten och vidmakthållandet av oron i samband med GAD. Tom Borkovec och medarbetare har presenterat en teori som bygger på att oron fyller en undvikandefunktion och att

»I studier av amygdala – hjärnans kontrollcentrum för rädsla – ses en förhöjd grundnivå och en förhöjd reaktivitet för stimuli ...«

oron används som en ineffektiv problemlösningstrategi. Genom att patienten trycker undan negativa tankar och inre bilder genom att oroa sig för andra saker stärks undvikandet [5].

En annan forskargrupp har betonat betydelsen av att inte kunna tolerera osäkerhet [6]. Oron motiveras enligt den teorin av att patienten har svårt att lita på information.

En tredje teori bygger mer på s k metakognition [7]. Enligt den teorin har patienten positiva föreställningar om att det är bra att oroa sig för att förhindra katastrofer. Denna oro kallas typ 1-oro. Men sedan utvecklar patienten oro för oron, s k meta-oro (typ 2-oro), och oroar sig då för att hamna i ett läge där hon kommer att oroa sig mycket. Eftersom oro är en så viktig strategi för patienten, kan det vara svårt att ge upp den vanan även om den leder till typ 2-oro.

Slutligen finns det omfattande forskning om hur GAD-patienter bearbetar information genom exempelvis kognitiva scheman och selektiv uppmärksamhet på hotfull information [8].

Prevalens – vanligare bland kvinnor

I det svenska tvillingregistret undersöktes förekomsten av GAD bland tiotusen tvillingar i åldersgruppen 55–74 år [9]. Livstidsrisken beräknades till 3,95 procent bland kvinnor och 1,74 procent bland män. Det genetiska riskbidraget var 27 procent och individuella miljöfaktorer 72 procent. Med andra ord berodde endast 1 procent på gemensamma miljöfaktorer såsom uppfostran.

I flera studier, inklusive prospektiva förloppsstudier, påvisas en hög risk för sekundär depression [10]. Det är vanligt att patienten söker hjälp i primärvården först efter flera års besvär av GAD när en sekundär depression tillstöter. Det har även visats att allmänläkare oftare identifierar patienter med

SAMMANFATTAT

Generaliserat ångestsyndrom (GAD) karakteriseras av genomgripande kognitiv dysfunktion med fokus på hot och risker mot den egna personens och den omedelbara familjens välfärd.

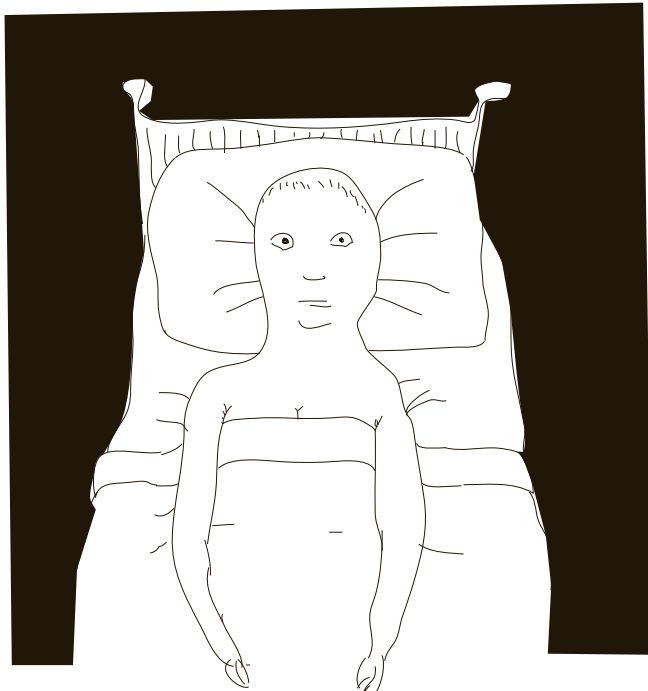
Tillståndet medför spänning, oro, muskelvärk, störd sömn och irritabilitet som går ut över arbetsförmåga, umgänge och familjeliv.

GAD orsakar genom sin kronicitet betydande direkta och indirekta kostnader för indi-

viden, familjen, sjukvården och på arbetsplatsen eller i studierna.

Bland patienter med hjärt-kärlsjukdom, stroke, lungsjukdom, diabetes och neurologiska sjukdomar är GAD en riskfaktor för somatiska komplikationer och försämrad följsamhet med den somatiska behandlingen.

GAD kan behandlas med kognitiv beteendeterapi och/eller läkemedel.



sekundär depression och inleder behandling än om patienten har enbart GAD eller GAD-symtom som inte når över en diagnostisk tröskel [11].

I en studie en arbetsdag i september 2001 av vuxna primärvårdspatienter i Danmark, Norge, Finland och Sverige fick 8 879 patienter och 648 allmänläkare besvara enkätfrågor, och journalhandlingen granskades avseende förekomst av GAD [12]. Den åldersstandardiserade förekomsten av GAD var 4,1–6,0 procent bland män och 3,7–7,1 procent bland kvinnor. Ingmar Skoogs avhandling rörande icke-dementa 85-åringar i Göteborg fann GAD/panikångest hos var tionde man och var femte kvinna [13].

En brittisk populationsstudie fann att 3 procent av de intervjuade hade GAD enligt ICD-10-kriterier och att endast 8 procent fick någon form av behandling, dvs läkemedel eller psykoterapi [14].

Somatisk samsjuklighet vanlig

Liksom vid andra psykiatriska diagnoser ses samsjuklighet mellan GAD och såväl psykiatriska som somatiska sjukdomstillstånd, framför allt neurologiska, kardiovaskulära och endokrina sjukdomar samt kroniskt obstruktiv lungsjukdom [15, 16]. I en tysk studie fann man att 38 procent av GAD-fallen hade ett kroniskt smärtsyndrom som vanligen föregått GAD [17]. Andra riskgrupper är de med migrän, temporomandibulär smärta/bruxism, stamning, traumatisk kroppsskada, HIV-infektion och irritabel kolon [15].

När en person med GAD till slut söker vård är det ofta för de somatiska yttringarna (spänningskänsla, sömnbrist, irritabel kolon) eller när en sekundär depression tillstöter eller på grund av konsekvenser av självmedicinering med alkohol. Man bör utreda om symtomen beror på hypertyreos, substansmissbruk, incipient neurologisk sjukdom eller biverkningar av läkemedel, tex kortison och betastimulerare.

Minst hälften har sömnstörning

Minst hälften av patienterna med GAD har otillfredsställande sömn. Det gäller nedsatt subjektiv sömnkvalitet, minskad total sömntid och mindre andel sömn i stadium 3–4 [18]. I en

»När en person med GAD till slut söker vård är det ofta för de somatiska yttringarna (spänningskänsla, sömnbrist, irritabel kolon) ...«

svensk registerstudie hade påfallande många av GAD-patienterna i specialistvård underhållsbehandling med hypnotika i tillägg till SSRI-/SNRI-preparat [19].

Dyr sjukdom

GAD åsamkar enligt en europeisk studie av hjärnans sjukdomar inte bara individen lidande utan orsakar också omfattande problem för närstående [20]. I en svensk delstudie konstaterades att kostnaderna för hjärnans sjukdomar år 2004 uppgick till 10 000 kronor per invånare och år, dvs 3 procent av nationalinkomsten, varav ångestsjukdomar 12 av totalt 85 miljarder kronor [21]. Läkemedelsandelen utgjorde 3 procent av samtliga kostnader för hjärnsjukdomar i Sverige. Nedsatt arbetskapacitet och ökad vårdkonsumtion åsamkar samhället kostnader som är högre än för depression, eftersom GAD har ett väsentligen kroniskt förlopp, medan depressioner vanligen är episodiska.

I en svensk registerstudie baserad på Patientregistret och Läkemedelsregistret identifierades alla 3 701 patienter med huvuddiagnosen GAD i psykiatrisk öppen och slutenvård under år 2006 och följdes under 13 månader [19]. Kostnaderna i öppenvård uppgick till 7 698 kronor per patient, i slutenvård 92 152 kronor samt för uttagna läkemedel under ett år 5 520 kronor.

Evidensgrund finns för behandling

De senaste internationella riktlinjerna för läkemedelsbehandling av GAD publicerades i oktober 2008 av World Federation of Biological Societies of Psychiatry (WFSBP) [22]. I dessa riktlinjer anges de preparat som i första hand ska användas. Man använder sig av ett system för gradering av evidenskvalitet som uppväger brister i tidigare riktlinjer genom att ta hänsyn till biverkningar. Behandlingskostnader har däremot inte vägts in, eftersom de varierar mellan olika ersättnings- och rabattsystem. Som förstahandspreparat rekommenderas ett SSRI- eller ett SNRI-preparat eller pregabalin.

Metaanalyser av studier av psykoterapi vid GAD visar att kognitiv beteendeterapi (KBT) är effektiv jämfört med väntelista eller rutinbehandling. Totalt 50 procent av dem som fullföljde behandlingen, respektive 40 procent av dem som påbörjade behandling i kontrollerade studier, uppnådde god funktion [23]. KBT vid GAD kan se olika ut, men centrala inslag är utbildande insatser (sk psykoedukation), bearbetning av tankar, övningar för att begränsa och kontrollera oron (sk worry time) och råd för att förhindra återfall. På senare tid har man inom KBT intresserat sig för begreppet acceptans, och flera studier pågår där acceptansorienterad KBT prövas vid GAD. Det finns också försök att modifiera uppmärksamhet genom datoriserade träningsprogram, men dessa är ännu att betrakta som experimentella behandlingar.

Tillämpad avslappning hade likvärdig effekt med KBT i en jämförande svensk studie [24]. I SBU-utredningen av behandling av ångestsyndrom år 2005 och i Socialstyrelsens riktlinjer år 2010 påpekas att det saknas vetenskaplig evidens för effekten av psykodynamisk korttidsterapi. I en nyligen publicerad studie var psykodynamisk terapi sämre än KBT på flera utfallsmått, även om förbättringar sågs hos de patienter som behandlats med psykodynamisk terapi. Antalet patienter i de

»Underlag saknas för att utvärdera den kombinerade effekten av KBT och läkemedel ... erfarna psykiatrer rapporterar att den kan vara av värde.«

båda grupperna var dock otillräckligt för att statistiskt kunna påvisa skillnader i primär effektvariabel [25].

Internetbaserade behandlingar av ångestsyndrom, som även omfattar GAD, har nyligen utvecklats [26, 27] och har gett goda resultat. I Sverige pågår flera studier av Internetbaserad KBT och annan psykoterapi vid GAD.

KBT och läkemedelsbehandling rekommenderas

Eftersom GAD har ett väsentligen kroniskt förlopp med förhöjd risk för sekundära depressioner, självmedicinering med alkohol, höga vårdkostnader och nedsatt livskvalitet anses många patienter behöva underhållsbehandling, inte minst eftersom GAD enligt nya rön sammanhänger med grundläggande dysfunktion i emotionell reglering av sinnesintryck i amygdala.

Socialstyrelsens riktlinjer från 2010 tar fasta på att KBT respektive läkemedelsbehandling har god effekt på symtom och funktionsförmåga hos vuxna och äldre med GAD. Pregabalin rekommenderas till vuxna och äldre i andra hand efter SSRI-/SNRI-preparat och före hydroxizin, bensodiazepiner och buspiron. Underlag saknas för att utvärdera den kombinerade effekten av KBT och läkemedel, men erfarna psykiatrer rapporterar att den kan vara av värde. Tyvärr inskränks patientens valmöjligheter av det begränsade utbudet av auktoriserade KBT-terapeuter. Möjligen kan Internetbaserade behandlingar här utgöra ett komplement, som kan minska gapet mellan behov och tillgång till KBT.

Enligt amerikansk och europeisk klinisk expertis bör en patient som svarar på läkemedelsbehandling fortsätta minst ett år för att öka möjligheten till remission. I stället för att fråga

sig dagligen om och när patienten ska trappa ned dosen och avsluta behandlingen får patienten positiva erfarenheter av att må bra under den perioden. Eftersom flertalet preparat inte är toxiska, finns inget som motsäger underhållsbehandling om patienten har god effekt och acceptabla biverkningar. I själva verket finns patienter som inte vill avbryta behandlingen, eftersom de känner en betydande normalisering av symtom och funktion. Vissa vill däremot minimera behandlingstiden trots att de mår bra och har inga eller ringa biverkningar, eftersom de föredrar att riskera ett återinsjuknande framför underhållsbehandling.

Beträffande graviditet och förlossning är grundregeln att fortsätta att behandla ångest och depression, eftersom både mor och foster utsätts för betydande risker om behandlingen avbryts [28, 29]. Pregabalin bör dock inte ges till gravida, eftersom erfarenheterna av preparatet ännu är begränsade.

Om ingen effekt noteras efter 6–8 veckors behandling med förstahandspreparat bör man överväga preparatbyte, undersöka om patienten verkligen använt läkemedlet, utreda eventuellt substansmissbruk/-beroende och samtidig personlighetsstörning. Här saknas evidensgrundade riktlinjer, och man kan behöva individualisera behandlingen med olika kombinationer [30].

Aktuella översiktsartiklar

GAD är en vanlig, kostsam och behandlingsbar diagnos i den allmänna befolkningen. Det huvudsakligen kroniska förloppet ökar risken för psykiatrisk samsjuklighet (depressioner, självmedicinering med alkohol) och somatisk samsjuklighet (bla hjärt-kärlsjukdom och neurologiska sjukdomar). För vidare läsning hänvisas till två aktuella översiktsartiklar [31, 32].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Christer Allgulander är ledamot i referensgrupp för Pfizer AB och föreläsare för Pfizer AB, Eli Lilly Sweden AB, AstraZeneca AB, Svenska kyrkans pastoralinstitut i Uppsala, Landstinget i Dalarna, Linköpings universitet och Läkemedelscentrum Stockholms läns landsting.*

REFERENSER

- Nitschke JB, Sarinopoulos I, Oathes DJ, Johnstone P, Whalen PJ, Davidson RJ, et al. Anticipatory activation in the amygdala and anterior cingulate in generalized anxiety disorder and prediction of treatment response. *Am J Psychiatry*. 2009;166:302-10.
- Roth WT, Doberenz S, Dietel A, Conrad A, Mueller A, Wollburg E, et al. Sympathetic activation in broadly defined generalized anxiety disorder. *J Psychiatry Res*. 2008;42:205-12.
- Borkovec TD, Roemer L. Perceived functions of worry among generalized anxiety disorder subjects: distraction from more emotionally distressing topics? *J Behav Therap Exp Psychiatry*. 1995;26:25-30.
- Heimberg RG, Turk CL, Mennin DS, editors. *Generalized anxiety disorder. Advances in research and practice*. New York: The Guilford Press; 2004.
- Mackintosh MA, Gatz M, Wetherell JL, Pedersen NL. A twin study of lifetime generalized anxiety disorder (GAD) in older adults: genetic and environmental influences shared by neuroticism and GAD. *Twin Res Hum Genet*. 2006;9:30-7.
- Moffitt TE, Harrington H, Caspi A, Kim-Cohen J, Goldberg D, Gregory AM, et al. Depression and generalized anxiety disorder: cumulative and sequential comorbidity in a birth cohort followed prospectively to age 32 years. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:651-60.
- Munk-Jørgensen P, Allgulander C, Dahl AA, Foldager L, Holm M, Rasmussen I, et al. Prevalence of generalized anxiety disorder in general practice in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. *Psychiatr Serv*. 2006;57:1738-44.
- Allgulander C. Morbid anxiety as a risk factor in patients with somatic diseases: a review of recent findings. *Mind & Brain, The Journal of Psychiatry*. 2010;1:11-19.
- Martens EJ, de Jonge P, Na B, Cohen BE, Lett H, Whooley MA. Scared to death? Generalized anxiety disorder and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:750-8.
- Beesdo K, Hoyer J, Jacobi F, Low NC, Höfler M, Wittchen HU. Association between generalized anxiety levels and pain in a community sample: Evidence for diagnostic specificity. *J Anx Disord*. 2009;23:684-93.
- Monti JM, Monti D. Sleep disturbance in generalized anxiety disorder and its treatment. *Sleep Med Rev*. 2000;4:263-76.
- Andlin-Sobocki P, Allgulander C, Hillert J, Jönsson B. Hjärnsjukdomar leder till stora kostnader för samhället. Men ytterligt litet satsas på forskning om prevention och behandling. *Läkartidningen*. 2007;103:1590-4.
- Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9:248-312.
- Hoyer J, Gloster AT. Psychotherapy for generalized anxiety disorder: don't worry, it works! *Psychiatr Clin North Am*. 2009;32:629-40.
- Leichsenring F, Salzer S, Jaeger U, Kachele H, Kreisler R, Leweke F, et al. Short-term psychodynamic psychotherapy and cognitive-behavioral therapy in generalized anxiety disorder: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2009;166:875-81.
- Titov N, Andrews G, Robinson E, Schwencke G, Johnston L, Solley K, et al. Clinician-assisted Internet-based treatment is effective for generalized anxiety disorder: randomized controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009;43:905-12.
- Ross LE, McLean LM. Anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period: A systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1285-98.
- Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(Suppl 2):32-8.
- Allgulander C. Generalized anxiety disorder (GAD): From now to DSM-V. *Psychiatr Clin North Am*. 2009;32:611-28.
- Baldwin DS, Waldman S, Allgulander C. Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;1-14.