

# Nya forskningsspår banar väg för bättre terapi

Nya forskningsspår kan bana väg för bättre möjligheter att erbjuda alla patienter med ångestsyndrom en effektiv terapi. Men mycket kan vara vunnet bara genom att bättre utnyttja redan befintliga behandlingsalternativ.

**CHRISTIAN RÜCK**, med dr, överläkare christian.ruck@ki.se  
**NILS LINDEFORS**, professor, verksamhetschef; båda Psykiatri Sydväst, Stockholm  
**CHRISTER ALLGULANDER**, docent, universitetslektor, sektionen för psykiatri, Karolinska

universitetssjukhuset, Huddinge; samtliga institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet, Stockholm  
**GERHARD ANDERSSON**, professor, leg psykolog, leg psykoterapeut, Linköpings universitet

Vid de flesta ångestsyndrom ger läkemedelsbehandling eller kognitiv beteendeterapi (KBT) god effekt för majoriteten av patienterna. En utmaning ligger i att se till att alla patienter kommer i åtnjutande av evidensbaserad vård. Detta innebär att vi behöver åstadkomma mer och bättre vård.

Vårdens aktörer/producenter inom psykiatrin torde komma att avkrävas ökad kostnadseffektivitet, något vi redan kan notera i flera landsting. För att nå sådana mål krävs att vården inte bara har kontroll på medarbetarnas professionella kompetens. De mest kostnadseffektiva och värdeskapande metoderna måste prioriteras och resultat av given vård måste följas upp, både för individen och gruppvis inom diagnosområden och per enhet. Allmänheten torde i ökande utsträckning komma att kräva öppna jämförelser av behandlingsresultat för att välja vård. Då måste vi redovisa riktiga och mätbara kvalitetsindikatorer, hellre än dåliga surrogatmätt.

### Effektivare vårdkedja behövs

En grundläggande förutsättning för att med begränsade resurser ge god vård till en ökande mängd människor är sammanfattningsvis och enligt vår mening bättre kostnadseffektivitet. Elementärt för att klara detta är

- kvalificerad och enhetlig diagnostik
- vetenskapligt påvisat effektiva åtgärds- och behandlingsprogram
- systematisk och strukturerad uppföljning.

Det kan tyckas att triaden diagnostik-behandling-uppföljning är en självklarhet. Det är vår uppfattning att ett systematiskt arbetssätt som bygger på denna skenbart enkla triad skulle leda till en kraftig ökning av tillgången på evidensbaserad vård. Detta kan bli möjligt bl a genom dels ökad verkningsgrad av befintliga behandlingar när de används på rätt indikation, dels utgallring av behandlingar som i uppföljning inte visar effekt.

»En utmaning ligger i att se till att alla patienter kommer i åtnjutande av evidensbaserad vård.«

Varje steg i kedjan diagnos-behandling-uppföljning är vital och bör följa regionalt anpassade vårdprogram. Den diagnostik som krävs för att följa god vård bör vara strukturerad, minst enligt MINI-6.0 (Mini internationell neuropsykiatrisk intervju) [1], och kombinerad med kvalificerad läkarbedömning. Behandlingen kan med fördel registreras i enlighet med vedertagen klassifikation av vårdåtgärder (KVÅ). Uppföljning av given behandling bör innehålla etablerade och validerade skattningsinstrument. Symtom, funktion och livskvalitet är några viktiga dimensioner för utvärdering.

När de olika stegen i vårdprocessen är tillgängliga för rimligt objektiv monitorering möjliggörs kontinuerlig och trovärdig mätning av behandlingsresultat. Det är då dags att integrera andra dimensioner i ett kvalitetssystem. Väntetider för nybesök, led- och ställtider under vårdprocessen, patienternas värdering av given vård samt avvikelserapportering är andra dimensioner som kan integreras.

Som exempel kan nämnas att det kvalitetssystem som utvecklats för att optimera vårdprocessen vid Internetsykiatrienheten vid Psykiatri Sydväst i södra Stockholm har lett till bl a att väntetiden för läkarbesök har kunnat minska till under 10 dagar från anmälan och att KBT påbörjas samma dag som beslut om behandlingen fattas.

### Nyheter inom kognitiv beteendeterapi

Inom KBT för ångeststörningar har flera olika forskningsspår dykt upp.

**Acceptansorienterad KBT**, där inslag av mindfulness tagits in i behandlingen [2], är ett intressant forskningsspår. Än så länge är evidensen begränsad vad gäller specifika ångeststörningar, men vår förmodan är att acceptans kommer att ingå som ett av många begrepp inom KBT för ångest.

**Uppmärksamhetsträning** är ett annat område där studier genomförs. Denna behandlingsform skiljer sig markant från traditionell KBT och är snarare att likna vid träningsprogram. Exempelvis tränar man sig på att inte fokusera hotfulla ansikten vid social fobi. En del studier visar mycket starka ef-

### ■ sammanfattat

**Evidensbaserad behandling** finns i dag för ångestsyndrom, men tillgängligheten till behandlingen är dålig. **En avsevärd** förbättring av vården är möjlig genom att redan tillgängliga behandlingar utnyttjas effektivare.

**Ett flertal** intressanta nyheter inom psykologisk, farmakologisk och neurokirurgisk behandling kan anas ge ytterligare möjligheter i framtiden.

fekter [3], men samtidigt finns opublicerade data som inte replikerat dessa fynd. Vi misstänker att informationsprocessmodeller kommer att få fortsatt inflytande vid behandlingen av ångest inom KBT-området och att vi endast befinner oss i början av denna utveckling.

**Kombination av KBT och läkemedel** direkt i terapisisituationen är ett tredje område som vi ser har en framtid. Det rör sig om läkemedel som kan stärka inlärningseffekter vid exponering, och det är således något annat än att ge KBT och psykofarmaka parallellt. Några studier har visat lovande resultat vid social fobi [4] då exponeringen stärks med D-cykloserin, ett tuberkulosantibiotikum som också är en partiell NMDA-agonist (N-metyl-D-aspartat) och därmed modulerar glutamatsystemet. Djurstudier visar att administration av små doser av D-cykloserin i samband med exponering av fruktade stimuli underlättade utsläckning av inlärda rädsla (en NMDA-beroende process).

År 2004 publicerades det första i en serie av fynd som visade att personer med olika ångesttillstånd som fick en dos D-cykloserin före KBT-exponeringen visade större förbättringar än de som fick bara KBT [5].

Det rör sig i dessa studier främst om mindre intensiva exponeringar, och inte i alla studier har man funnit effekter. Samtidigt är detta en helt ny utveckling, som sannolikt kommer att vara aktuell under flera år framöver, inte minst genom att den bygger en bro mellan neurovetenskaplig grundforskning och klinisk forskning.

**Internetbehandling** är ett fjärde område vi vill uppmärksamma. Sverige har här en ledande position inom forskningen, men andra internationella forskargrupper har replikerat fynden, vilka alltmer framstår som robusta [6]. Än så länge har det främst rört sig om vägleda program vid ångestbehandling, dvs en behandlare har funnits med för att stötta patienten genom behandlingen [7].

Flera försök har dock gjorts att minska betydelsen av behandlaren, och i framtiden kommer vi att få veta hur viktig psykologen är vid Internetbehandling och om delar av stödet kan ges av andra yrkesgrupper. Eftersom den tekniska utvecklingen går fort, inte minst genom smarta telefoner och sociala medier, tror vi att Internetförmedlad behandling kommer att integreras med sedvanlig KBT i framtiden. Vi vet att de flesta kliniker som jobbar med KBT använder sig av texter (tex självhjälpböcker) som stöd. Den behandlingsform där man kombinerar besök med självhjälpplitteratur har dock inte undersökts i någon större omfattning.

En sannolik utveckling är att individuella behandlingar med KBT, men även andra behandlingar, tex läkemedelsbehandling, i framtiden kommer att ges med behandlarstöd via webben och att patienterna kommer att få mer inflytande över det som sker i behandlingen.

### Framtidens läkemedel mot ångestsyndrom prövas nu

En genomläsning av studieupplägg på webbplatsen <<http://www.clinicaltrials.gov>> (en databas av pågående kliniska prövningar) ger en grov bild av utvecklingen. Substanser som modulerar omsättningen av glutamat (såsom topiramet, riluzol, NPL-2003, N-acetylcystein, memantin) prövas vid ångestsyndrom, bla i tillägg till SSRI-behandling. D-cykloserin hör också till de glutamatrelaterade substanserna, och dess möjliga roll som KBT-förstärkare beskrivs ovan.

Intresset för behandling av posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) är stort; bla prövar man om minnesstörningarna (flashbacks, mardrömmar, minnesluckor) kan påverkas av hydrokortison i engångsdos och med dexametason, glukokortikoidantagonisten mifepriston och CRF-antagonisterna (corticotropin releasing factor) pexacerfont och GSK561679. Prazosin (en alfa-1-receptorantagonist) och betareceptorblockeraren propranolol testas med minneseffekter som primär effektvariabel.

Vid tvångssyndrom prövas tilläggsbehandling till seroto-

»Internetbehandling är ett fjärde område vi vill uppmärksamma. Sverige har här en ledande position ...«



## »Neurokirurgiska behandlingstekniker för psykiska sjukdomar har på senare år fått en 'comeback'...«

ninläkemedel med glutamatmodulerare, med ondansetron (5HT<sub>3</sub>-receptorantagonist [serotoninreceptorer typ 3]), dronabinol (tetrahydrocannabinol) och ketamin (NMDA-receptorantagonist) samt pregabalin, escitalopram, duloxetin och fluoxetin. Agomelatin studeras i en pågående klinisk prövning på Mottagningen för tvångssyndrom vid Psykiatri Syd-väst i Huddinge.

Flera antipsykosmedel såsom risperidon, paliperidon, aripiprazol, ziprasidon prövas som tillägg till sedvanlig behandling vid ångestsyndrom. Quetiapin har visat effekt och säkerhet som monoterapi vid generaliserad ångest [8]. Pregabalin prövas som ersättning till underhållsbehandling med anxiolytiska bensodiazepiner.

Det pågår alltså flera studier i vilka man jämför eller kombinerar KBT med olika psykofarmaka såsom quetiapin, sertralin, fluvoxamin, paroxetin, venlafaxin, escitalopram, cykloserin, fenytoin, hydrokortison och propranolol vid ångestsyndrom.

Vilka av dessa preparat som kommer att nå hela vägen fram till evidensbaserad praxis är svårt att sia om.

### Jakt på den sanna fenotypen

Den nuvarande klassifikationen av psykiatriska tillstånd är huvudsakligen en deskriptiv syndromdiagnostik, som delvis kan försvåra forskning. Man skulle kunna tänka sig att det finns biologiskt relevanta intermediära fenotyper (endofenotyper). Exempelvis skulle man kunna tänka sig att det finns endofenotyper som är genetiska eller som går att studera med hjärnavbildning men som inte ligger helt inom den nuvarande psykiatriska klassifikationen. Exempel på studerade endofenotyper är tex en elektrofylogisk endofenotyp (mätt med bl a EEG), som bättre än bara diagnos hjälpte till att identifiera gener med riskökning för alkoholberoende [9].

#### REFERENSER

1. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
2. Roemer L, Orsillo SM. Expanding our conceptualization of and treatment for generalized anxiety disorder: Integrating mindfulness/acceptance-based approaches with existing cognitive-behavioral models. *Clin Psychol Sci Pract*. 2002;9:54-68.
3. Amir N, Beard C, Taylor CT, Klumpp H, Elias J, Burns M, et al. Attention training in individuals with generalized social phobia: A randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol*. 2009;77:961-73.
4. Hofmann SG, Meuret AE, Smits JA, Simon NM, Pollack MH, Eisenmenger K, et al. Augmentation of exposure therapy with D-cycloserine for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:298-304.
5. Ressler KJ, Rothbaum BO, Tanenbaum L, Anderson P, Graap K, Zimand E, et al. Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(11):1136-44.
6. Titov N, Andrews G, Schwencke G, Drobny J, Einstein D. Shyness 1: distance treatment of social phobia over the Internet. *Aust N Z J Psychiatry*. 2008;42:585-94.
7. Andersson G. Using the internet to provide cognitive behaviour therapy. *Behav Res Ther*. 2009;47:175-80.
8. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, Ahokas A, Eggens I, Liu S, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): a once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(3):305-20.
9. Edenberg HJ, Dick DM, Xuei X, Tian H, Almasy L, Bauer LO, et al. Variations in GABRA2, encoding the alpha 2 subunit of the GABA(A) receptor, are associated with alcohol dependence and with brain oscillations. *Am J Hum Genet*. 2004;74(4):705-14.
10. Ögren K, Sandlund M. Psychosurgery in Sweden 1944-1964. *J Hist Neurosci*. 2005;14(4):353-67.
11. Rück C, Andréewitch S, Flyckt K, Edman G, Nyman H, Meyerson BA, et al. Capsulotomy for refractory anxiety disorders: long-term follow-up of 26 patients. *Am J Psychiatry*. 2003;160(3):513-21.
12. Rück C, Karlsson A, Steele JD, Edman G, Meyerson BA, Ericson K, et al. Capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: long-term follow-up of 25 patients. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(8):914-21.
13. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005;45(5):651-60.
14. Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA Jr, Rezai AR, Friehs GM, Okun MS, et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry*. 2010;15(1):64-79.

Det är självklart att de diagnostiska system vi använder är ofullkomliga; det mest använda systemet DSM (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, dvs den amerikanska psykiatriklassifikationen) genomgår för närvarande en stor revision, och DSM-V beräknas komma 2013. Det föreligger preliminära förslag på nya kriterier, och en tydlig skillnad mot nuvarande klassifikation är att tvångssyndrom (obsessive-compulsive disorder, OCD) föreslås lämna ångestsyndromen för att i stället med bland andra dysmorfofobi bilda en egen grupp av »OCD spectrum disorders«. På projektets webbplats <<http://www.dsm5.org>> finns utförliga rapporter om hur arbetet fortskrider.

### Comeback för neurokirurgi manar till eftertanke

Neurokirurgiska behandlingstekniker för psykiska sjukdomar har på senare år fått en »comeback« med utvecklingen av bl a djup hjärnstimulering (deep brain stimulation, DBS). Tidigare erfarenheter [10-12] av psykiatrisk neurokirurgi manar till eftertanke. Djup hjärnstimulering är en teknik som kommit till stor användning vid Parkinsons sjukdom, och behandlingen är i princip reversibel, dvs om man slår av strömmen försvinner effekten. Det är en avgörande fördel jämfört med »vanlig« kirurgi, och djup hjärnstimulering kan både stimulera och inhibera neurotransmission.

Metoden möjliggör också dubbelblindade studier, där varken bedömare eller patienten vet om strömmen är på. Sedan 10 år har det pågått studier av djup hjärnstimulering vid tvångssyndrom, och för närvarande finns också ett stort intresse kring metoden som behandling vid depression [13].

Ett flertal mindre studier talar för effekt vid tvångssyndrom [14], men innan metoden kan komma i kliniskt bruk behövs större studier, och målområdet behöver avgränsas. Risken är uppenbar att entusiasmen tar överhanden över evidensbaserade beslut.

■ *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 Läkemiddelscentrum Stockholms läns landsting.*