



Karolinska  
Institutet

# Farmakologisk behandling av "ångest"

Philip Brenner

Docent, överläkare Psykiatri Sydväst

# 1. Nya farmakologiska behandlingar mot ångest

# Psykedelika - monoaminerga mekanismer

---

Psilocybin, LSD-derivat: Starka 5-HT<sub>2A</sub>-agonister → ökad neuroplasticitet

---

MDMA-assisterad terapi: evidens i fas III (PTSD)

---

L-DOPA som förstärkning av exponeringsterapi

---

Multi-target-substanser (AVN-101, TNX-102 SL)

---

# GABA och neurosteroider

---

Selektiva GABA-A-modulatorer (t.ex. darigabat)

---

Neurosteroider: allopregnanolon/brexanolon för PTSD

---

Aloradine (nasalspray) v.b. vid social ångest/PTSD

---

Möjlig roll i att förstärka utsläkningsbeteenden

# Glutamatbaserade behandlingar



Ketamin/esketamin: snabbverkande  
NMDA-modulatorer

Neuroplasticitet via BDNF-beroende  
mekanismer  
Ångest/PTSD studeras



• NYX-783, NBTX-001, N2O som övriga kandidater

# Andra framväxande spår

---

CBD och FAAH-hämmare (JZP150) i avancerade studier

---

Oxytocin, neuropeptid Y, balovaptan

---

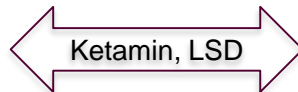
Estradiol och hydrokortison för minnesmodulering

---

Mikrobiom: MET-2, Lactobacillus rhamnosus GG



- BNC210
- Aloradin
- Cannabidiol
- Darigabat
- Ketamin
- NBTX-001
- Cyklobenzaprin
- LSD
- Riluzol
- JZP150
- oxytocin



## Tillsammans med psykoterapi:

### Förbättrad adherence/inläring

- MDMA
- LSD
- Psilocybin
- oxytocin

### Faciliterad utsläckning av rädsla

- MDMA
- L-DOPA
- D-cykloserin
- Oxytocin
- JZP150
- Dronabinol
- NBTX-001
- hydrokortison

### Förhindrar rekonsolidering av minnen:

- MDMA
- Propranolol
- (hydrokortison)

## Behandling vid social fobi

(Id-nr i tillstånds- och åtgärdslistan: 114 och 118)

### Rekommendationer

*Hälso- och sjukvården bör*

- erbjuda KBT till vuxna med social fobi (*prioritet 3*).

*Hälso- och sjukvården kan*

- erbjuda behandling med antidepressiva läkemedel till vuxna med social fobi (*prioritet 5*).

## Behandling vid paniksyndrom

(Id-nr i tillstånds- och åtgärdslistan: 105 och 108)

### Rekommendationer

*Hälso- och sjukvården bör*

- erbjuda KBT till vuxna med paniksyndrom (*prioritet 3*).

*Hälso- och sjukvården kan*

- erbjuda behandling med antidepressiva läkemedel till vuxna med paniksyndrom (*prioritet 5*).



## Paniksyndrom, social fobi och PTSD

KBT är förstahandsalternativ för de flesta individer. Effekten är bättre än eller likvärdig med läkemedel och mer bestående.

### I första hand



sertralin



Sertralin ..., Oralin, Sertrone, Zoloft

### I andra hand



escitalopram



Escitalopram ..., Cipralex



fluoxetin



Fluoxetin ...

Behandling vid generaliserat ångestsyndrom  
(Id-nr i tillstånds- och åtgärdslistan: 95 och 98)

#### Rekommendationer

*Hälso- och sjukvården bör*

- erbjuda behandling med antidepressiva läkemedel till vuxna med generaliserat ångestsyndrom (*prioritet 3*).

*Hälso- och sjukvården kan*

- erbjuda KBT till vuxna med generaliserat ångestsyndrom (*prioritet 5*).

## Generaliserat ångestsyndrom

### I första hand

 escitalopram	↔	Escitalopram ..., Cipralex
--	---	----------------------------

### I andra hand

 duloxetin	↔	Duloxetin ..., Aritavi, Cymbalta
---	---	----------------------------------

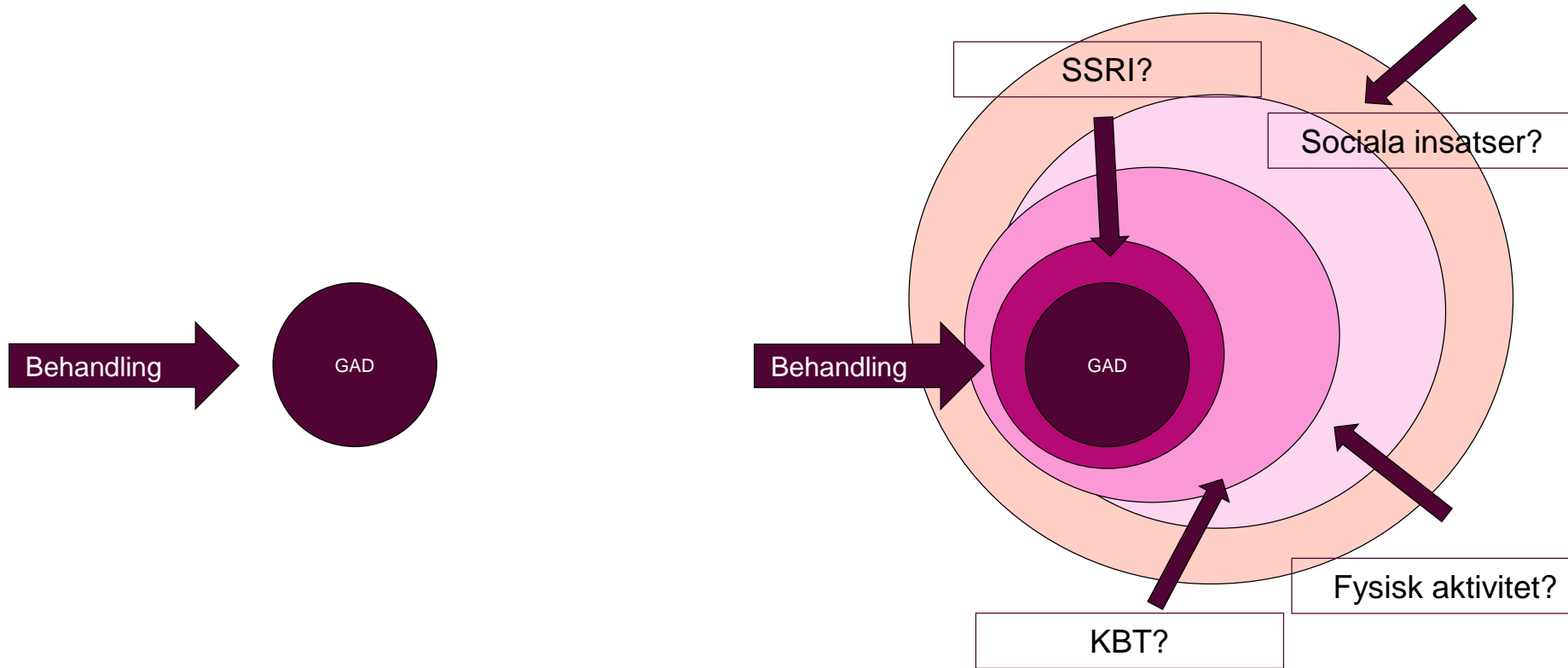
- 80% av alla med ångestsyndrom får god hjälp inom första linjens psykiatri genom ett par försök med SSRI/KBT!
- Vi i specialistpsykiatrin träffar per definition de övriga – s.k. ”komplexa fall”
- Riskfaktorer för terapiresistens:
  1. Fel diagnos eller inadekvat behandling
  2. Dålig adherence
  3. Samsjuklighet (dep, NP, substansbruk, personlighet)

# Del 2: Varför är läkemedel mot ångest generellt dåliga och understuderade?

# Utmaningar i psykiatrisk behandlingsforskning:

1. Psykiatriska diagnoser är syndromdiagnoser

# Olika symptombilder kan behöva olika behandlingar



# Utmaningar i psykiatrisk behandlingsforskning:

1. Psykiatriska diagnoser är syndromdiagnoser
2. Vi känner inte till de underliggande biologiska mekanismerna bakom ångest

# Är "Ångest" ett biologiskt begrepp?

- "Ångest" betyder högst olika saker för olika människor, men innebär oftast *oro*, i kombination med någon form av *somatiska symptom*
- "Ångest" är oftast funktionell, men *kan* vara patologisk
- "Ångest" är ingen diagnos – men kan ingå som symptom i många tillstånd

- "Ångest" är på intet sätt en valid homogen eller biologisk entitet
- Ergo: eftersom "ångest" är en icke-medicinsk konstruktion blir det bakvänt att försöka studera underliggande biologiska orsaker
- Tydligare biologiska korrelat är *akut* och *kronisk stress* – motsvarande ungefär vår subjektivt upplevda *rädsla* respektive *oro*.
- Akut stress = t.ex. panikattack, rädsla vid social ångest
- Kronisk stress = "utmattning", GAD, hälsoångest, oro för nya panikattacker

# Var är serotoninet då?

- Serotonerg signalering finns i princip överallt i hjärnan - och övriga kroppen
- Akut och kronisk stress kan:
  - I. minska volymen av hippocampus
  - II. minska serotonerg signalering i ffa basala ganglierna, vilket påverkar PFC-amygdala-axeln
- I princip har vi **ingen aning** om varför SRI funkar, men ökad signalering till 5-HT1A-receptorn verkar vara viktig vid ångestsyndromen

# Andra utmaningar:

1. Psykiatriska diagnoser är syndromdiagnoser
2. Vi känner inte till de underliggande biologiska mekanismerna bakom ångest
3. Stora placeboeffekter i studier
4. Svårt att kontrollera för biverkningar i den aktiva substansen (t.ex. hallucinogener, SSRI)
5. Svårt att hitta djurmodeller
6. "Komplexa patienter" kan sällan inkluderas i studier

# 3. Evidensbaserad ångestbehandling i dag

# Utredning

- Verifiera diagnos och kartlägg anamnesen. Finns utlösande händelser?
- Kartlägg **funktionspåverkan**. Vad kan patienten inte göra längre på grund av symptomen?
- Gå igenom tidigare behandlingsförsök och följsamhet till dem
- Somatisk utredning: Basprover inkl TSH och screening för substansbruk
- **Patientens motivation till behandling? Mål med förbättring?**

# Först: "Vid behovs-läkemedel"

- "Vb-läkemedel" – även icke-beroendeframkallande - är långsiktigt dåliga vid ångestillstånd
- Patienten behöver lära sig hantera ångesten, inte undvika den



# Icke-beroendeframkallande läkemedel



**Fentiazin-derivat** – funkar framför allt på centrala H1-receptorer. Är besläktade med både neuroleptika och antihistaminer.

- Theralen (alimemazin, droppar och kapsel)
- Lergigan, Phenergan (prometazin, tablett och injektion)
- Atarax (hydroxizin)

Endast hydroxizin är egentligen studerat i någon omfattning och har ganska god evidens vid GAD

# Icke-beroendeframkallande läkemedel mot ångest och sömn

Biverkningar:

- Sederig! Alla vb-läkemedel mot ångest är tröttande.
- Akatisi (myrkrypningar), ffa Lergigan/Theralen
- Har antikolinerg effekt, kan ge kognitiv påverkan ff.a. hos äldre

## Behandling vid social fobi

(Id-nr i tillstånds- och åtgärdslistan: 114 och 118)

### Rekommendationer

*Hälso- och sjukvården bör*

- erbjuda KBT till vuxna med social fobi (*prioritet 3*).

*Hälso- och sjukvården kan*

- erbjuda behandling med antidepressiva läkemedel till vuxna med social fobi (*prioritet 5*).

## Behandling vid paniksyndrom

(Id-nr i tillstånds- och åtgärdslistan: 105 och 108)

### Rekommendationer

*Hälso- och sjukvården bör*

- erbjuda KBT till vuxna med paniksyndrom (*prioritet 3*).

*Hälso- och sjukvården kan*

- erbjuda behandling med antidepressiva läkemedel till vuxna med paniksyndrom (*prioritet 5*).



## Paniksyndrom, social fobi och PTSD

KBT är förstahandsalternativ för de flesta individer. Effekten är bättre än eller likvärdig med läkemedel och mer bestående.

### I första hand



sertralin



Sertralin ..., Oralin, Sertrone, Zoloft

### I andra hand



escitalopram



Escitalopram ..., Cipralax



fluoxetin



Fluoxetin ...

Behandling vid generaliserat ångestsyndrom  
(Id-nr i tillstånds- och åtgärdslistan: 95 och 98)

#### Rekommendationer

*Hälso- och sjukvården bör*

- erbjuda behandling med antidepressiva läkemedel till vuxna med generaliserat ångestsyndrom (*prioritet 3*).

*Hälso- och sjukvården kan*

- erbjuda KBT till vuxna med generaliserat ångestsyndrom (*prioritet 5*).

## Generaliserat ångestsyndrom

### I första hand

 escitalopram	↔	Escitalopram ..., Cipralex
--	---	----------------------------

### I andra hand

 duloxetin	↔	Duloxetin ..., Aritavi, Cymbalta
---	---	----------------------------------

# SSRI vs KBT

- Det är en bra tumregel att **inte** börja med två behandlingar samtidigt
- Förutom nationella och lokala riktlinjer bör man ta hänsyn till
  - Patientens eget önskemål
  - Tillgång och väntetider till psykoterapi
  - Patientens profil (kognitiv nivå, förväntad förmåga att tillgodogöra sig KBT etc)
  - Tidigare behandlingsförsök

# Att byta mellan SSRI och KBT

- Ca 60% av SSRI-non-responders som får tillägg av eller byte till KBT får effekt
- Ca 60% av KBT-non-responders som får tillägg av eller byte till SSRI får effekt
- Att börja med SSRI+KBT **samtidigt** ger i snitt snabbare effekt än enbart ena behandlingen – och i vissa studier något ökad effekt

# Steg 1 och 2 vid behandling av ångestsyndrom: SSRI

- SSRI har generellt större effektstorlekar vid ångestsyndrom än vid depression. Vid första behandlingen och låg-/medelhög dos:
  - Paniksyndrom: 66% remission
  - Social ångest: 45% remission
  - GAD: 40% remission
- SSRI har mer gynnsam biverkningsprofil än SNRI
- SSRI är sinsemellan **olika** vad gäller farmakologisk profil och framför allt metabolism (olika CYP-enzym)

# SSRI vs SNRI

- SSRI och SNRI tenderar att ha likvärdig effekt i studier
- Antalet avhopp p.g.a. biverkningar är något högre för SNRI
- SNRI-biverkningar kan dock förhindra adekvat dosökning och SNRI kan dessutom ge besvärliga utsättningsymptom
- Det går **inte** att förutsäga vilken patient som kommer svara på vilket läkemedel, vare sig SSRI eller SNRI – byte **mellan** grupperna ger **inte** högre andel responders än byte **inom** grupperna

# Serotonerga läkemedel

- Men, vilken klinisk effekt har SSRI *egentligen*?
- ”I have long viewed SSRIs as most beneficial for muting emotional dysregulation, whether externalized as irritability or internalized as anxious worrying” – Gordon Parker, 2013

Minskar:

- Akuta stresspåslag
- Aggression/irritabilitet
- Ruminerande

# SSRI-behandling vid ångestsyndrom jämfört med depression

- SSRI mot **ångesttillstånd är mer effektiva ju högre dosen är**  
(Detta gäller dock inte SNRI, sannolikt pga tilltagande biverkningar i högre doser)
- Dosupptrappning kan ske med 1-4 veckors intervall, beroende på patientens symptom- och biverkningsprofil
- Insättning av SSRI vid ångesttillstånd *kan* ge initial ångestförstärkning men *behöver* inte göra det, långsammare upptrappning än vid depression behövs oftast inte.

# Behandlingslängd

- Recidivrisken vid utsättning inom 3-6 månader är **mycket** hög
- Recidivrisken vid utsättning inom 6-12 månader är hög
- Recidivrisken vid utsättning efter >12 månader är i princip ostuderad, men tycks minska ju längre behandlingen har pågått

# Biverkningar

- Vid de flesta biverkningar: Vänta
- ...och vänta ännu längre
- Sexuell dysfunktion: Ej övergående med tiden. Preparatbyte till annat SRI hjälper oftast inte.
- Tillägg av Mirtazapin eller Buspiron alt. byte till Brintellix kan hjälpa i 30% av fallen.
- Känslan av emotionell avtrubning är en blandning mellan önskad effekt och biverkan, för de som upplever den som för obehaglig blir det svårt...

# 4. Om behandlingsresistent ångest

# Evidensbaserad behandling vid SSRI-resistenta ångestsyndrom

- Vid två behandlingsförsök (SRI/KBT) utan tillräcklig effekt och påtagligt lidande/funktionsnedsättning kan patienter remitteras till specialistpsykiatri
- Vid SRI-behandling: Viktigt att adekvat **dos** och **duration** provats
- Första steget därefter är **alltid** att omvärdera diagnosen. Vad menar patienten egentligen med "ångest"?
- Utökad kartläggning, differentialdiagnostik och eventuellt vidare utredning – ffa sociala omständigheter, anpassningsstörning/personlighetssyndrom, NP, substansbruk.

# Om behandlingsresistent "ångest"

- Återigen: "Ångest" är inte ett medicinskt begrepp
- De patienter som söker för "ångest" kan inte **stå ut med/hantera** kroppsligt stresspåslag och/eller ett kroniskt kognitivt orosinnehåll
- Extra svårt för detta har patienter med:
  - **Störda biologiska stressmekanismer**
    - ärftlighet
    - komplexa, ihållande omgivningsfaktorer och negativ inläring, under uppväxten och/eller vuxenliv
  - **Samsjuklighet** med NP, personlighetssyndrom, substansbruk, depression m.m.

# Evidensbaserad farmakologisk behandling vid SSRI-resistenta ångestsyndrom

- Tillägg av **antipsykotika** till SSRI – val efter biverkningsprofil – ger effekt hos 50-60%
- Aripiprazol, Olanzapin och Risperidon har bäst evidens
  
- Vid GAD – och eventuellt andra ångesttillstånd - kan tillägg/monoterapi Buspiron provas upp till maxdos.

# Evidensbaserad farmakologisk behandling vid SSRI-resistenta ångestsyndrom

- Byte till **TCA** – i princip alltid klomipramin - är ett annat alternativ. Upptrappning till högsta tolererbara dos (=oftast när muntorrhet inträder)
- **MAO-hämmare** har ofta god effekt men begränsas av biverkningsprofilen, Nardil (fenelzin) har bäst effekt vid ångestillstånd.
- Mirtazapin är bristfälligt studerat vid ångestillstånden och har blandade resultat i de små kontrollerade studier som gjorts – men i vissa finns det effekt
- Pregabalin och Gabapentin bör **undvikas** p.g.a. tillvänjningsrisken!

# Tumregel i all "allmänpsykiatri":

- Har du en patient som kommer svara på gängse behandling gör den det i 99% av fallen på behandlingsförsök I-IV.
- Att fortsätta med avancerad polyfarmaci är oftast onödig, om det inte handlar om att optimera biverkningar.
- **Undvik** avancerade behandlingar (rTMS, ECT, off-label-medicinering, hallucinogener, ketamin, DBS etc) på "Den komplicerade patienten"!

# Patientfall

- Zlatko, 56, har remitterats från primärvården för ångest efter att ha provat Sertralin, Venlafaxin och Vortioxetin samt KBT x 2 utan effekt. Han har även nyligen sökt akut psykiatri på grund av ohållbar ångest vid två tillfällen. Han har varit sjukskriven från sitt arbete som kriminalvårdare i 21 månader. Han står på Alimemazin vb.
- Han kom till Sverige från Bosnien 1992, är separerad med två vuxna barn. Han röker ca 15 cig/dag.
- Hans ångest debuterade för ca 5 år sedan och har eskalerat. Ångesten är både ihållande under dagen och kommer i attacker, särskilt på morgonen, med spänningskänsla och tryck över bröstet. Han har stora sömnsvårigheter och har begränsat sig allt mer i vardagen. Han är somatiskt utredd u.a.

# Patientfall

- Duloxetin och Klomipramin provas - med biverkningar/begränsad effekt
- Tillägg av Buspiron provas
- Tillägg av aripiprazol och olanzapin provas både vb och regelbundet - med biverkningar/begränsad effekt
- KBT och MCT provas, samt sömnskola och livsstilssamtal - begränsad följsamhet
- Utredds för PTSD på grund av krigserfarenheter från Balkan som patienten persevererar kring – ej diagnos. Substansbruk utesluts. Ingen misstanke om NP.
- **Patienten är efter två år i psykiatrin fortfarande kraftigt funktionspåverkad. Förslag?**

# "Den komplicerade patienten"

- Titta brett! Utred/kartlägg istället för att fortsätta behandla! **Sätt ut** farmakologisk behandling om möjligt!
- Screening för substansbruk/NP/anpassningsstörning/personlighetssyndrom blir ofta **nödvändig och avgörande**
- De flesta patienter med behandlingsresistent "ångest" **bör avslutas** från specialistpsykiatri efter adekvata behandlingsförsök och utredning – även om effekt uteblir



**Karolinska  
Institutet**