

Behandling av depressionssjukdomar

En systematisk litteraturöversikt. SBUs sammanfattning och slutsatser

■ Medan sorg, besvikelser och tillfälliga humörsvackor hör till människans villkor utgör allt genomsyrande, långdragna perioder med nedstämdhet, känslor av meningslöshet och hopplöshet det som kännetecknar depressionssjukdomen. För dagens diagnos av det som kommit att kallas egentlig depression krävs också att denna orsakar svårigheter i arbete och privatliv. Någon strikt gräns mellan det normala och det sjukliga är emellertid svår att dra, och den blir med nödvändighet något godtycklig.

I de studier som rapporten bygger på har flera olika versioner av olika diagnostiska system använts. Gemensamt för dem är att de sätter upp regler för hur diagnoser skall ställas eller uteslutas. Det finns fler likheter än skillnader mellan de olika systemen, men likväl avgränsar de inte riktigt samma grupper av individer med sänkt stämningsläge och/eller trötthet och intresseförlust, vilka är kardinaltecken på depression. Förutom ett visst diagnostiskt system har också flertalet studier använt någon form av skala eller intervjuinstrument för att ange svårighetsgraden på depressionen. Det finns ett mycket stort antal skalor, varav de vanligaste intervjustskalorna är Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) och Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Den vanligaste självskattningsskalan är Beck Depression Inventory (BDI). I läkemedelsstudier har oftast någon av de båda första använts, medan psykoterapistudier företrädesvis använder BDI.

Depressionssjukdomarna är bland de viktigaste orsakerna till ohälsa, produktivitetsbortfall och arbetsoförmåga i hela världen. I en internationell kartläggning som Världsbanken och Världshälsoorganisationen (WHO) publicerade 1997 var det bara luftvägsinfektioner, diarrésjukdomar och spädbarns-sjukdomar som orsakade större ohälsoeffekter.

År 2002 var de svenska kostnaderna för antidepressiva läkemedel cirka 1,6 miljarder kronor, och uppskattningsvis gällde minst två tredjedelar av dessa kostnader depressionsbehandling. De direkta kostnaderna för läkarbesök och sjukhusvård beräknades 1996 till minst 1 miljard kronor. Dessutom utgör vårdkostnader för kroppsliga sjukdomar eller symtom som är relaterade till depression stora belopp. Ett stort antal undersökningar har visat att samtidig depression komplicerar förloppet av flera kroppsliga sjukdomar, bl a genom sämre följsamhet till behandlingar och en ohälsosammare livsstil. Ett försök att beräkna summan av direkta och indirekta kostnader i Sverige 1997 gav siffran 12 miljarder kronor.

Många, men inte samtliga, studier talar för att depressio-

Sammanfattat

SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) har utvärderat det vetenskapliga underlaget för behandling av depressionssjukdomar.

Artikeln är en förkortad, något bearbetad version av SBUs sammanfattning av dagens forskningsläge vad gäller depressionsbehandling.

Av utrymmesskäl fokuserar artikeln på de delar av rapporten som berör behandling av depression – en patientgrupp som i första hand icke-psykiatrer kommer i kontakt med. (Rapportens avsnitt om bipolär sjukdom har således utelämnats här.)

SBUs slutsatser publiceras på sidan 568 (Fakta 3).

Se även medicinsk kommentar detta nummer.

ner blivit vanligare under de senaste 50 åren och att debuten sker i lägre åldrar. Det är huvudsakligen de lindriga och måttliga depressionerna som ökat, medan förekomsten av de svårare förefaller oförändrad. Detta kan dock bero på att depressioner upptäckts och behandlas tidigare och kanske därför inte når en högre svårighetsgrad.

I Fakta 1 ges definitioner för lindrig, måttlig och svår egentlig depression enligt WHO:s diagnostiska system, ICD-10. Den indelning som tillämpats för att definiera dessa svårighetsgrader i de olika studier som ligger till grund för rapporten har oftast varit baserad på definierade skalpoäng på ovan nämnda symtomskattningsskalor. Detta innebär att indelningen i svårighetsgrad kan variera mellan olika studier, även om de använder samma termer för de olika svårighetsgraderna.

Epidemiologi

De flesta moderna undersökningar av depressionssjukdomarnas förekomst har gjorts på ett slumpmässigt urval av den

II Fakta 1

Diagnostik

I WHO:s diagnostiska system, ICD-10, ges definitioner för lindrig, måttlig och svår egentlig depression, medan motsvarande uppdelning inte ges en tydlig förklaring i den amerikanska klassifikationen DSM-IV.

Lindrig egentlig depression

För diagnosen lindrig egentlig depression enligt ICD-10 krävs:

- A. Att minst två av symtomen nedstämdhet, energifattigdom och minskad aktivitet dominerat under minst de senaste två veckorna.
- B. Att detta inte kan förklaras av annan kroppslig eller psykisk störning.
- C. Att minst ett av följande symtom (1–7) också förekommer eller totalt minst fyra symtom från A och C:
 1. Förlust av självförtroende och självuppskattning.
 2. Överdriven eller obefogad självkritik och nedvärdering av sig själv.
 3. Återkommande tankar på död eller självmord och allt slags självskadande beteende.
 4. Upplevd nedsättning av förmågan till tankeverksamhet och koncentration, med vankelmod och beslutsångest.
 5. Förändrad psykomotorisk aktivitet med antingen minskad rörlighet eller agitation.
 6. Alla slags sömnproblem.
 7. Ökad eller minskad matlust med medföljande effekt på vikt.

Vid lindrig depression är patienten i obalans men kan i allmänhet genomföra normala aktiviteter.

Måttlig egentlig depression

För att måttlig egentlig depression skall föreligga krävs kriterier för lindrig depression samt minst sex symtom från A och C ovan.

Vid måttlig egentlig depression är patienten oftast så påverkad att även vardagliga sysslor är svåra att genomföra.

Svår egentlig depression

För diagnosen svår egentlig depression krävs att alla tre symtomen från A och minst fem symtom från C föreligger.

Vid svår egentlig depression är patienten handikappad, har ofta starka självförebåelser och självmordstankar samt ofta framträdande kroppsliga symtom av dem som redovisats under punkt C ovan.

vuxna befolkningen i olika länder. Vid en viss tidpunkt uppfyller mellan 4 och 10 procent av den vuxna befolkningen kriterier för egentlig depression.

En unik svensk undersökning är den s k Lundbystudien som gjordes i Skåne i slutet av 1940-talet och som upprepades efter 25 år. Denna studie fann en mycket högre förekomst av depression än några andra som gjorts senare. Hela 27 procent av männen och 45 procent av kvinnorna utvecklade någon form av depression före 70 års ålder. Ser man enbart på den grupp som hade svårare depression stämmer siffrorna bättre med moderna studier, 11 procent av männen och 20 procent av kvinnorna.

Förlopp

De flesta som drabbas av depression får ytterligare minst en sjukdomsperiod senare i livet. För varje ny depression ökar

II Fakta 2

Principer för evidensgradering

Evidensstyrka 1 (starkt vetenskapligt underlag) förutsätter minst två välgjorda studier med högt bevisvärde, vilket när det gäller behandlingsstudier innebär randomiserade, kontrollerade undersökningar, eller en välgjord systematisk översikt av sådana studier.

Evidensstyrka 2 (måttligt vetenskapligt underlag) förutsätter en välgjord studie med högt bevisvärde samt minst två medelhögt bevisvärde, vilket kan vara ett uttryck för att studien är liten eller har vissa metodologiska brister.

När slutsatsen dras att effekt inte visats ges denna inte någon evidensgradering, eftersom en sådan slutsats kan ha på flera olika orsaker, bl a att studien varit för liten eller att den haft stora brister eller att studier inte gjorts.

sannolikheten att drabbas av ytterligare en, och de friska intervallen mellan depressionsepisoderna tenderar att bli allt kortare. I uppföljningar under mer än 10 år av psykiatriska öppenvårdspatienter med depression fann man att ungefär en fjärdedel av denna tid präglades av depressiva symtom eller av egentliga depressionsepisoder. I de få långtidsstudier som gjorts av primärvårdspatienter med depression är förloppet gynnsammare.

Köns- och ålderskillnader

Med ytterst få undantag visar alla studier på en ungefär dubbel så hög frekvens depressioner hos kvinnor som hos män. Skillnaden uppträder först under tidiga tonår, medan det hos barn är något vanligare hos pojkar. Bland äldre förefaller i de flesta studier skillnaderna att vara mindre. I den forskning som redovisas har fler kvinnor än män studerats. Några säkra skillnader i behandlingseffekt har inte dokumenterats.

Litteraturen om depressioner hos äldre är motsägelsefull. Vissa studier talar för en lika hög frekvens som hos yngre vuxna, andra om en minskning. En stor del av skillnaderna förefaller bero på hur depressionen definieras. Depressioner hos äldre är ofta något lindrigare, men i stället mer långvariga. Förändringar i den åldrande hjärnan, särskilt vid förekomst av neurologisk sjukdom eller hjärt-kärlsjukdom, avspeglas i en något annorlunda symtombild.

Etniska, geografiska och sociala skillnader

Betydande skillnader i depressionsförekomst ses mellan städer och landsbygd, mellan olika europeiska länder och mellan utvecklade länder och högt utvecklade nationer. Mönstret är inte entydigt, utan både hög och låg depressionsfrekvens ses i utvecklade länder och i utvecklade länder. I vissa fall kan språkliga och kulturella skillnader i hur emotioner uttrycks och tolkas bidra till skillnaderna. Fattigdom och andra negativa sociala förhållanden ökar risken för att utveckla depression, vars förlopp ofta blir långvarigt och svårbehandlat.

Psykisk eller kroppslig samsjuklighet

Många personer med depression har också andra psykiska störningar, speciellt olika ångesttillstånd, missbruk och personlighetsstörningar. Orsakssambanden är ofta oklara. Det är också oklart om det rör sig om flera distinkta psykiska störningar eller om det mer är ett uttryck för begränsningar i diagnossystemet. Tidsmässigt debuterar oftast de olika ångesttillstånden före depressionen. Depressioner är vanliga vid många kroniska kroppsliga sjukdomar. Speciellt diabetes,

II Fakta 3

SBU:s slutsatser

- Målsättningen med depressionsbehandlingen skall vara tillfrisknande, vilket inte bara innebär frihet från depressionssymtom utan också återvunnen arbetsförmåga och social funktion. Detta mål kan uppnås för det stora flertalet patienter om tillgängliga behandlingsmöjligheter utnyttjas konsekvent (evidensstyrka 1).
- Det finns ett stort antal antidepressiva läkemedel och flera slags psykoterapier som har väl dokumenterad effekt i behandlingen av depressioner hos vuxna (evidensstyrka 1).
- Vid akutbehandling av lindriga och måttliga depressioner hos vuxna är flera slags psykoterapier lika effektiva som tricykliska antidepressiva läkemedel (evidensstyrka 1) samt sannolikt lika effektiva som selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI) (evidensstyrka 2).
- Vid svåra depressioner, t ex melankoli, och vid psykotiska depressioner är läkemedel och elektrokonvulsiv behandling de bäst dokumenterade behandlingarna (evidensstyrka 2).
- Effekten av antidepressiva läkemedel och elbehandling uppträder snabbare än effekten av psykologiska behandlingar (evidensstyrka 2).
- En gles fortsatt psyko-terapeutisk kontakt minskar eller fördröjer återinsjuknanden, särskilt om akutbehandlingen med läkemedel eller psykoterapi inte resulterat i full symtomfrihet (evidensstyrka 1).
- Det finns inga säkerställda skillnader i effekt mellan olika antidepressiva medel vid behandling av lindriga och måttliga depressioner (evidensstyrka 1).
- I genomsnitt leder den först påbörjade läkemedelsbehandlingen till otillfredsställande resultat för var tredje patient, antingen på grund av utebliven effekt eller på grund av biverkningar (evidensstyrka 1).
- Efter uppnådd symtomfrihet under läkemedelsbehandling är risken för återfall hög om inte behandlingen fortsätter med samma dos av läkemedlet i minst 6 månader (evidensstyrka 1). Förlängning av behandlingen till ett år minskar ytterligare återfallsrisken.
- Patienter som har ofta återkommande eller särskilt svåra depressiva episoder får en halverad återfallsrisk under fortsatt läkemedelsbehandling i upp till tre år (evidensstyrka 1).
- Plötsligt avbrott i behandlingen med SSRI-preparat och de tricykliska läkemedel som påverkar serotoninupptaget kan orsaka svåra utsättningsreaktioner (evidensstyrka 2). Detta är dock inte uttryck för ett beroende, eftersom klassiska symtom på beroende, såsom betydande dosökning, ständiga aktiviteter relaterade till tablettintaget samt försummande av arbete, vänner och intressen, inte förekommer.
- Vid kronisk, låggradig nedstämdhet (dystymi) har läkemedelsbehandling större effekt än psykoterapi (evidensstyrka 1).
- Elektrokonvulsiv terapi är en effektiv och säker behandlingsmetod, med snabbare och större effekt än läkemedelsbehandling (evidensstyrka 1). Sannolikheten att återinsjukna är dock stor, och det saknas i stor utsträckning studier av vilka läkemedel som är effektiva som förebyggande behandling (evidensstyrka 2).
- Transkraniell magnetstimulering och vagusnervsstimulering är experimentella behandlingar som inte har tillräckligt vetenskapligt stöd för att användas i rutin-sjukvården (evidensstyrka 2).
- Vid årstidsrelaterade depressionstillstånd har ljusterapi inte någon säkerställd större effekt än placebo.
- Johannesört har dokumenterad effekt mot kortvariga och lindriga depressioner (evidensstyrka 2), men effekt vid långtidsbehandling har inte studerats. Preparatet påskyndar nedbrytningen av många vanliga läkemedel (bl a blodfettssänkare, blodtunnande medel, p-pillar och immunhämmande medel som ges efter transplantationer), vilket kan medföra att effekten av dessa mediciner minskar eller uteblir.
- Bättre behandlingsresultat än av rutin-vård har uppnåtts i utländska primärvårdsstudier när organisationen omfattat patientundervisning, telefonstöd till patienter, elektroniska påminnelser om behandlingsprinciper samt god tillgång till psykiatrer och psykologer med utbildning i korttidspsyko-terapier (evidensstyrka 1).
- Vid depressioner hos barn och ungdomar har ett antidepressivt läkemedel (fluoxetin) visats ha effekt på kort sikt (evidensstyrka 2). Inget antidepressivt medel är godkänt i Sverige för depressionsbehandling i denna åldersgrupp. Kontrollerade långtidsstudier saknas helt, samtidigt som återfallsrisken är lika hög som hos vuxna. Kognitiv beteendeterapi och interpersonell psykoterapi har ett måttligt vetenskapligt stöd för behandling av depression hos barn och ungdomar (evidensstyrka 2), men långtidseffekter är otillräckligt dokumenterade.
- Det finns god dokumentation av effekt av behandling med antidepressiva läkemedel och psykoterapi hos äldre upp till 75 års ålder (evidensstyrka 1), men studier av personer över 80 år saknas helt.
- Forskningen kring effektiva behandlingar vid bipolär sjukdom har varit mycket begränsad, och resultaten från flera stora studier, som nu pågår, kan inte förväntas på flera år. Litium är det bäst dokumenterade läkemedlet för den akuta behandlingen av såväl depressiva som maniska episoder och som förebyggande behandling (evidensstyrka 1). Flera nyare antipsykotiska läkemedel har också dokumenterad effekt mot akuta episoder av mani (evidensstyrka 1), medan deras förebyggande effekt är sämre dokumenterad (evidensstyrka 2). Några läkemedel som ursprungligen utvecklades för behandling av epilepsi har effekt vid såväl mani som depression (evidensstyrka 1), men endast för lamotrigin finns stöd för en förebyggande effekt, främst mot depressiva episoder (evidensstyrka 1).
- Det finns flera viktiga behandlingsområden där det saknas forskningsstöd för val av behandling. Det saknas helt studier av behandling av depressioner hos personer över 80 år. Det saknas studier av läkemedelsbehandling av barn och ungdomar med en varaktighet över 10 veckor, och dokumentationen av långtidseffekterna av psykoterapi för dessa åldersgrupper är ytterst begränsad.

hjärt-kärlsjukdom, multipel skleros och andra neurologiska sjukdomar är ofta förenade med depressiva tillstånd. Depressionen är här en riskfaktor för försämring i sjukdomsförlopp och för ökad dödlighetsrisk. Det saknas idag studier som kan svara på frågan om huruvida en effektiv behandling av depressionen förbättrar prognosen för den kroppsliga sjukdomen.

Projektets arbetsmetodik

När det gäller behandlingsstudier har med få undantag endast randomiserade, kontrollerade studier och metaanalyser av så-

dana tagits med. Litteratursökning har gjorts i databaserna PubMed, PsychInfo samt The Cochrane central register of controlled trials. Litteratur till och med sommaren 2003 har tagits med.

Tillverkare av de läkemedel som granskats har kontaktats, med förfrågningar om tillgång till opublicerade studier, men endast ett fåtal studier har erhållits på detta sätt.

Artiklar på skandinaviska språk, engelska, tyska, franska, holländska, italienska och spanska har inkluderats.

Det saknas tillförlitliga metoder för att bedöma om det finns

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

opublicerade studier. Projektgruppen har därför särskilt granskat metoder där få studier har publicerats eller där alla studier utförts av samma forskargrupp. Det område där det sannolikt är störst risk för systematiska fel är psykoterapiområdet. Det är dock mycket osannolikt att sådana fel har en sådan storlek att de påverkar de här dragna slutsatserna. SBUs principer för evidensgradering beskrivs i Fakta 2; rapportens slutsatser återges i Fakta 3.

Läkemedelsbehandling av akut depression

Samtliga läkemedel som är godkända för depressionsbehandling har likvärdig effekt vid behandling av lindriga och måttliga depressioner, under förutsättning att adekvata doser används. Vid svårare depressioner och depressioner där patienten behandlas på sjukhus har de tricykliska preparaten klomipramin och amitriptylin något större effekt än SSRI-preparaten. Tidig behandlingsinsats kortar den period som patienten har symtom av sin depression. Symtomförbättring kan ses redan under den första behandlingsveckan, men i allmänhet krävs flera veckors behandling innan såväl patient som behandlare uppfattar en förbättring.

Fullständig symtomfrihet kräver ofta ett par månaders behandling, och återgång i full social funktion och arbetsförmåga kräver inte sällan ännu längre tid.

I motsats till den likvärdiga effekten skiljer sig biverkningar mellan preparatgrupper väsentligt. Medan de tricykliska medlen ofta ger yrsel, trötthet, förstoppning, muntorrhet och viktuppgång orsakar serotoninupptagshämmarna oftare huvudvärk, illamående och diarré. Sexuella problem är vanliga vid behandling med SSRI-preparat men förekommer också vid behandling med de tricykliska antidepressiva som påverkar serotoninssystemet.

Särskilt vid behandling av lindriga och måttliga depressioner i primärvård tolereras de selektiva serotoninupptagshämmarna (SSRI) bättre än tricykliska antidepressiva. Behandling med preparat från den senare läkemedelsgruppen orsakar fler behandlingsavbrott och att fler patienter får otillräckliga doser av läkemedlet. Hur övriga nyare antidepressiva förhåller sig till SSRI-preparaten avseende effekt och säkerhet är ofullständigt utrett. Flera studier har visat att behandling med venlafaxin har större effekt än med fluoxetin, om man beräknar andelen som blir symptomfria.

Längre tids användning av de flesta antidepressiva, särskilt i hög dos, kan medföra utsättningsproblem om behandlingen avbryts tvärt eller om dosen sänks kraftigt. Det innebär att problemen kan ses efter redan någon dags glömd medicinering och inte bara i samband med planerad behandlingsavslutning. Utsättningsymtomen kan likna dem som ursprungligen motiverade behandlingen men är ofta annorlunda med stark yrsel, huvudvärk, krypningar i kroppen och allmän sjukdomskänsla. Utsättningsproblemen drabbar bara en minoritet av alla som behandlas men kan vara av betydande svårighetsgrad och motiverar att behandlingsavslutningen sker gradvis och under åtskilliga veckors nedtrappning. Utsättningsymtomen är inte ett uttryck för beroende, eftersom de klassiska beroendetecknen som dosökning, ruseffekt eller socialt skadligt fokuserande på läkemedlet inte förekommer.

Det finns stöd för ett samband mellan läkemedelsnivåer i blod och klinisk effekt för nortriptylin, imipramin, klomipramin och i viss mån för amitriptylin. Bestämningar av läkemedelshalter kan vara av värde för att få en uppfattning om huruvida en avvikande nedbrytningsförmåga i levern kan vara en orsak till svåra biverkningar av låga doser eller till utebliven effekt trots höga doser. Låga nivåer av läkemedlet i blodet kan också ge information om brister i behandlingsföljsamhet.

Om ingen förbättring ses inom en månad efter påbörjad behandling och patienten kan antas ha tagit sin medicin är det

osannolikt att en oförändrad behandling ger effekt. Då finns flera alternativa strategier som har visst stöd i vetenskapliga studier. En doshöjning till den maximalt tolererade dosen är en möjlighet liksom ett byte till en annan typ av antidepressivt medel. Ytterligare en möjlighet är att kombinera två slags antidepressiva, vilket dock ökar biverkningsrisken och har svagt forskningsstöd.

Den bäst dokumenterade åtgärden är att förstärka den antidepressiva effekten med litium, något som dock oftast tillgrips först sedan andra åtgärder prövats. Ungefär varannan patient som får litiumtillägg förbättras, och detta gäller oberoende av om patienten har en bipolär sjukdom.

Slutligen har elektrokonvulsiv behandling effekt vid sk terapieresistens, men också bara i ungefär hälften av fallen. Man vet däremot inte om det är samma patientgrupp som förbättras av elbehandling som av litium.

Övriga åtgärder vid utebliven behandlingseffekt är fortfarande under utprövning.

Långtidsbehandling med antidepressiva läkemedel

Bland personer som behandlats för depression inom psykiatri har nästan samtliga återkommande episoder vid mångårig uppföljning. Återfallsrisken är lägre vid lindrigare depressioner och bland dem som behandlas i primärvård.

Eftersom varje depression innebär ett lidande för den drabbade och dennes omgivning kan långtidsbehandling för att förebygga nya depressioner bli aktuell. Det finns en omfattande dokumentation för att sådan behandling minskar risken för nya depressioner från drygt 40 procent till mindre än 20 procent under upp till tre år. Dessa studier har dock haft som gemensamt krav att för att ta med patienter ska dessa ha haft minst två eller ibland tre depressioner under de föregående fem åren. För patienter som har glesare depressionsepisoder vet man inte om förebyggande behandling är effektiv.

Behandling av depression vid samtidig kroppslig sjukdom

I flertalet studier av depressionsbehandling med läkemedel har man uteslutit personer med svår kroppslig sjukdom. Samtidigt är det mycket vanligt med en samexistens av depression och kroppslig sjukdom. Ett 20-tal studier har gjorts på bl a patienter med diabetes, cancer, multipel skleros, HIV och stroke. Såväl tricykliska antidepressiva som SSRI och andra antidepressiva har använts, och i flertalet studier finner man en signifikant antidepressiv effekt.

Behandling av särskilda depressionstyper

Vid svåra depressioner med hög självmordsrisk, mat- och dryckvägran eller med inslag av psykotiska symtom har elbehandling en överlägset snabb och god effekt. Ungefär 90 procent av patienter med sådana tillstånd blir återställda av elbehandling.

Elbehandling ges under kort narkos och med fullständig muskelavslappning. Vanliga biverkningar är huvudvärk och en oftast övergående minnesförsämring. I vissa fall kan patienten ha bestående minnesluckor för tiden i direkt anslutning till behandlingen. Det saknas däremot belägg för att elbehandling kan orsaka minnesförlust för tiden före behandling eller påverka nyinläringen.

Återfallsrisken efter framgångsrik elbehandling är hög, och liksom efter akutbehandling med läkemedel måste en fortsatt behandling genomföras.

Behandling av årtidsrelaterade depressioner

Vissa depressiva tillstånd uppträder huvudsakligen under den mörka årstiden och har ofta atypiska drag med ökat sömnbövhov eller sug efter sötsaker.

För detta tillstånd har behandling med starkt ljus prövats

och blivit en standardbehandling. De studier som ligger till grund för denna behandling är dock problematiska, eftersom det varit svårt att hitta en lämplig kontrollbehandling. Det är dessutom dåligt utvärderat vilka doser och behandlingstider som är de lämpligaste.

De studier som gjorts har inte kunnat visa att ljusbehandlingens antidepressiva effekt skiljer sig från den som uppnås med placebobehandling.

Behandling med johannesört

Flera extrakt av johannesört finns tillgängliga som naturläkemedel, och i vissa länder är dessa godkända som läkemedel och omfattas av läkemedelsförmånerna. Den verk samma substansen är inte klarlagd, och det har varit svårt att standardisera mängden örsubstans i extrakten.

Det finns stöd för att johannesört har effekt vid lindriga och måttliga depressioner av kort varaktighet. Effekten förefaller vara av samma storleksordning som den hos konventionella antidepressiva. Vid djupare eller mer kroniska depressioner har preparatet ingen effekt. Långtidsstudier saknas helt.

Johannesört ger få och lindriga biverkningar men kan kraftigt störa effekten av en rad viktiga läkemedel (preventivmedel, ciklosporin, warfarin, simvastatin, nifedipin, anti-HIV-medel, teofyllamin) genom påverkan på de leverenzymmer som bryter ned dessa läkemedel.

Behandling med fysisk aktivitet

Ett antal studier har visat att fysisk aktivitet höjer humöret hos friska och hos personer med lindrig nedstämdhet. De studier som försökt visa att fysisk aktivitet av olika slag har effekt på egentliga depressioner har sådana brister i metodik att någon säker slutsats inte kan dras. Antingen har man jämfört med läkemedel men inte med någon obehandlad kontrollgrupp, eller också har man jämfört motionstyp respektive träning individuellt eller i grupp. Eftersom olika former av beteendeaktivering är den gemensamt verk samma mekanismen i olika psykoterapiformer kan givetvis detta också gälla fysisk aktivitet, som ju ofta förenas med olika sociala kontakter.

Psykoterapeutiska behandlingsformer

De psykoterapiformer som visats ha effekt mot depressiva tillstånd omfattar oftast 15 till 20 behandlingstimmor och kan ske individuellt, i par eller i grupp.

Fokuseringen har varit olika i olika terapiformer, men den har haft det gemensamt att det handlat om beteendeproblem, tankesätt och relationer som sammanhänger med depressionen. Oavsett teoretiskt fokus förefaller framgång uppnås först om patienterna återupptar sådana aktiviteter som var normala eller lustfyllda före depressionen. Samtidigt är det inte helt klarlagt om förbättringen leder till ökad aktivitet eller om, tvärtom, ökad aktivitet orsakar förbättringen. Eftersom depressioner sannolikt kan orsakas av en mängd enskilda eller samverkande komponenter är det inte förvånande att helt skilda terapiformer uppnår samma behandlingsresultat.

Detta innebär dock inte att alla slags samtalsformer är likvärdiga utan att en fokusering på de direkt depressionsrelaterade problemen är nödvändig för framgång.

Målsättningen med depressionsbehandlingen skall vara tillfrisknande, vilket inte bara innebär frihet från depressionssymtom utan också återvunnen arbetsförmåga och social funktion. Detta mål kan uppnås för det stora flertalet patienter om tillgängliga behandlingsmöjligheter utnyttjas konsekvent.

De psykoterapiformer som har mest omfattande stöd i kliniska studier är beteendeterapi och kognitiv terapi samt olika kombinationer av dessa båda. När relationsproblemet förefaller centrala har interpersonell psykoterapi och parterapi dokumenterad effekt. Ett antal studier av korttidsterapier baserade på psykodynamisk teori har också visat effekt.

Ett stort antal studier av patienter med lindrig och måttlig depression har jämfört läkemedelsbehandling med kognitiv terapi eller kognitiv beteendeterapi, och ett mindre antal har jämfört med interpersonell terapi. Även om vissa tidiga studier använde alltför låga läkemedelsdosor har så inte varit fallet i de flesta senare studier. Inte någon studie har visat bättre effekt av läkemedel än av psykoterapi, medan flera studier visat fördel för psykoterapi. Vad som däremot ofta

ses är en snabbare insättande effekt av läkemedlen, vilket kan vara kliniskt betydelsefullt. Vid studiernas slut är behandlingseffekten däremot likartad.

De försök som gjorts att undersöka om svårare depressioner är mindre tillgängliga för psykoterapi än lindrigare former har inte gett några klara svar. Detta beror sannolikt främst på att patienter med de svårare formerna av depression inte rekryteras till detta slags studier. Det finns visst stöd för att depressioner med framträdande symtom som dygnsrytm, viktnedgång och stark ångest, liksom förekomst av psykotiska symtom, oftast inte svarar på enbart psykoterapeutisk behandling.

En viktig fråga som påverkar bedömningen av kostnadseffektivitet är om framgångsrik psykoterapi minskar risken för nya depressiva episoder. I tidiga studier jämfördes kognitiv terapi med akut läkemedelsbehandling, och då var återfallsrisken mycket lägre i psykoterapigruppen. När man jämför 15–20 timmars kognitiv terapi under 3–4 månader, som lett till symtomfrihet, med ett års läkemedelsbehandling finner man att antalet nya depressionsepisoder efter avslutad psykoterapi och under kommande 18 månader är mindre än vad som ses under året med läkemedelsbehandling och året därefter. Framgångsrik kognitiv terapi har således en förlängd skyddande effekt som läkemedelsbehandlingen saknar. Vid längre uppföljning ses inte längre denna skillnad.

Behandling i primärvården av patienter med depression

Majoriteten av personer med depression upptäcks och behandlas utanför psykiatrin, främst i primärvården. Det är också här som merparten av läkemedlen mot depression skrivs ut.

Det finns begränsade kunskaper om hur vården av dessa patienter ser ut idag i Sverige. De flesta behandlingsstudier och studier av epidemiologi och vårdorganisation har gjorts i USA, Storbritannien och Nederländerna.

Ett stort antal studier från flera länder visar entydigt att en ökad diagnostisering av depression inte automatiskt leder till bättre behandling eller behandlingsresultat. I allmänhet upptäcks bara hälften av alla med depression, men det är de svårast deprimerade som identifieras. Med hjälp av enkla frågeformulär som antingen patienten själv fyller i eller läkaren använder under besöket kan fler med depression upptäckas. Det finns däremot inga studier som visat att ett sådant aktivt le-

tande efter personer med depression i sig ökar behandlingsinsatserna eller förbättrar behandlingsresultaten.

Studier som jämfört hur det gått för patienter som upptäckts respektive förblivit oidentifierade har inte visat någon skillnad i psykisk hälsa efter ett år. Detta kan bero på det faktum att det oftast är de lindrigare depressionerna som inte upptäcks. Många studier med den äldre generationen antidepressiva har visat att använda doser varit låga och behandlingstiden för kort, inte bara i primärvården. Många databasstudier visar att användningen av SSRI-preparat ökar andelen patienter som får en sannolikt adekvat läkemedelsdos under tillräckligt lång tid. Fortfarande är det dock en stor andel som blir otillräckligt behandlade, särskilt i fråga om behandlingens längd.

Ett betydande antal studier från USA har visat att en kombination av utbildning av läkare och patient, någon form av screening, telefonstöd av specialutbildad sjuksköterska, datorbaserade påminnelser om behandlingsprinciper samt tillgång till psykologisk och psykiatrisk konsultinsats förbättrar behandlingsresultaten i upp till ett år jämfört med rutinmässigt omhändertagande. Kostnaderna är dock inte obetydliga, och det har visat sig svårt att överföra modellen till rutinsjukvård i den amerikanska vårdmodellen, där ingen ansett sig ansvarig för att finansiera de extra kostnaderna.

Behandling av barn och ungdomar respektive äldre

Depressioner hos barn är ganska ovanliga men ökar snabbt under tonåren, särskilt bland flickor. Det finns starkt stöd för att det handlar om samma slags depressioner som hos vuxna, inte om normala tonårsproblem. Symtombilden är ibland mer präglad av utagerande beteende, ökat sömnbehov samt försämrade skolprestationer. Detta är ganska ospecifika symtom som inte i sig kan ligga till grund för depressionsdiagnos.

Det finns starkt stöd för att tricykliska antidepressiva läkemedel inte är effektivare än placebo hos barn men att de är marginellt bättre än placebo hos ungdomar. I båda åldersgrupperna är behandlingen förknippad med betydande biverkningsrisker. Det finns ett begränsat stöd för att SSRI-preparaten sertralin och fluoxetin har effekt i akutbehandling, men det saknas helt studier som pågått längre än 10 veckor, trots att behandlingen sannolikt bör pågå lika länge som hos vuxna, dvs minst 6 månader. De tre studierna med fluoxetin har gjorts av samma forskargrupp, och de har visat betydligt större effekt av läkemedlet än av placebo.

Det finns fler studier som ger stöd för att kognitiv psykoterapi, individuellt eller i grupp, har effekt i akutbehandling, men långtidseffekten är sämre dokumenterad. Läkemedel har aldrig jämförts med psykoterapi eller kombinerats med psykoterapi i kontrollerade studier av barn och ungdomar.

En rapporterad ökad risk för självmordstankar och självmordstruktivt beteende hos ungdomar som behandlats med paroxetin eller venlafaxin har lett till att utredningar av säkerheten för samtliga antidepressiva i behandlingen av barn och ungdomar pågår i såväl Europa som USA. Effekter av längre tidsbehandling med antidepressiva hos unga då det centrala nervsystemet befinner sig under utveckling är otillräckligt studerade.

Innan det blir rutin med läkemedelsbehandling av barn och ungdomar med depressioner behöver långtidsstudier göras dels med olika tekniker för att avbilda hjärnans strukturer och funktioner, dels av psykologiska mätningar. De båda SSRI-preparaten sertralin och fluvoxamin är godkända för behandling av tvångssyndrom, även hos barn, men specifika studier av effekten på det centrala nervsystemet saknas även för denna patientgrupp.

Flertalet studier av äldre har endast tagit med personer under 75 år och har oftast endast patienter med egentlig depression. Samtidigt har många studier visat att många äldre ofta har mindre uttalad eller delvis annorlunda symtombild som

inte ryms i nuvarande diagnoskategorier. Med dessa inskränkningar avseende generaliserbarhet visar ett stort antal läkemedelsstudier samma resultat som vid behandling av yngre vuxna. I många studier dröjer det dock längre än hos yngre innan en behandlingseffekt blir märkbar, och efter avslutad fortsättningsbehandling är risken för återinsjuknande större än hos yngre. På teoretiska grunder finns det skäl att undvika antidepressiva med antikolinerga egenskaper, eftersom dessa kan försämra minne och utlösa förvirringstillstånd. Detta är dock inte något som setts i någon större utsträckning i de jämförande studierna, något som kanske kan förklaras av att dessa inte omfattat särskilt gamla patienter. Vid depression och samtidig demens finns otillräckligt stöd för att behandling med antidepressiva medel har effekt.

Effekten av psykoterapeutiska behandlingar har en mer begränsad dokumentation än vid behandling av yngre. Mycket forskning ägnas åt att anpassa de olika psykoterapiformerna till de speciella psykologiska och kroppsliga förluster och förändringar som hör åldrandet till.

*

Den fullständiga rapporten finns på www.sbu.se