

Riktlinjer för vård av unga med ångest och depression bör revideras

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård av unga med ångest och depression har bristande evidens och bör arbetas om.

Socialstyrelsens »Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom 2010 – stöd för styrning och ledning« [1] riktar sig till alla nivåer i vården men fokuserar särskilt på primärvården. Riktlinjerna förordar för barn och unga med medelsvår depression medicinering med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) som förstahandsalternativ. Vid lindig depression föreslås kognitiv beteendeterapi (KBT) som förstahandsalternativ. Riktlinjer vid svår depression saknas. SSRI rekommenderas vid ångesttillstånd hos barn och unga.

Evidens graderas ofta i fyra klasser:

- God evidens – sammanfallande goda resultat i två

GÖRAN HÖGBERG

med dr, överläkare, barn- och ungdomspsykiatriska mottagningen, Huddinge
gor.hogberg@gmail.com

BO WERNER

med dr, överläkare och medicinskt ansvarig för Örebro läns ungdomsmottagningar

MARIANNE CEDERBLAD

professor emeritus, barn- och ungdomspsykiatri, Lunds universitet

BJÖRN WRANGSJÖ

docent i barn- och ungdomspsykiatri och psykoterapi, Karolinska institutet, Stockholm

- Måttlig evidens – sammanfallande goda resultat i en studie av låg kvalitet och en eller fler med dålig kvalitet, eller allmänt sammanfallande resultat i två eller fler studier av låg kvalitet.
- Begränsad eller motsägelsefull evidens – enbart en studie (av antingen hög eller låg kvalitet), eller motsägelsefulla resultat i två eller fler studier.
- Ingen evidens – inga studier finns inom området [2].

Vi anser att nationella riktlinjer från Socialstyrelsen bör vara grundade på god evidens.

Det är inom evidensbaserad medicin ett grundläggande krav att studier ska ha en adekvat kontrollgrupp. Inom psykoterapiforskningen innebär detta en aktiv kontrollgrupp, så kallad strukturellt ekvivalent kontrollgrupp, som innebär ungefär samma omfattning i kontakttid, samma statusnivå på behandlingarna samt en trovärdig mekanism [3, 4]. Mot vänteliste kontroll eller ingen kontrollgrupp alls har de flesta psykosociala behandlingar en positiv effekt, och inga slutsatser om fördelar för just den behandlingen kan dras av sådana studier.

De allra flesta av de studier som Socialstyrelsen refererar till har brister vad gäller både diagnostiserad depression och/eller adekvat kontrollgrupp. Sådana studier av låg kvalitet bör inte ges tyngd som underlag för nationella riktlinjer [5].

Den mest omfattande studien av hög kvalitet vi känner till av deprimerade ungdomar är TADS (treatment of adolescent depression study). Studien omfattar 439 ungdom-



Foto: Colourbox

Socialstyrelsens riktlinjer för vård av unga med ångest och depression håller inte måttet, anser artikelförfattarna.

mar med måttlig till måttligt svår depression. Resultatet visar att individuell KBT-behandling inte var bättre än placebomedicinering [6]. I en engelsk studie med 208 ungdomar fick hälften sedvanlig behandling och medicin, och den andra hälften fick förutom detta även KBT-behandling. Det sågs ingen skillnad mellan grupperna vad gäller behandlingsresultatet [7].

En metaanalys av 15 randomiserade, kontrollerade studier där KBT jämfördes med en adekvat kontrollgrupp i form av aktiv kontrollgrupp visade en effektstorlek på 0,24 [8]. En effektstorlek på 0,2 motsvarar en liten skillnad mellan grupperna, en effektstorlek på 0,5 en måttlig skillnad och en effektstorlek på 0,8 en stor skillnad [9]. Sammanfattningsvis bedömer vi underlaget för KBT som evidensgrad 3, det vill säga begränsad eller motsägelsefull.

I en metaanalys omfattande 15 studier konstateras att

SSRI hade en effektstorlek på 0,2 [10]. Det motsvarar ett »number to treat« (NNT) om 10, det vill säga att tio patienter måste behandlas för att en patient ska bli bra.

I underlaget för det europeiska läkemedelsverket EMA finns fyra studier (Tabell I) [11-14, 6, 15], varav tre saknar adekvat kontrollgrupp därför att deltagarna varit utsatta för placebo. Placebotvätt innebär att alla deltagare först får medicinera med placebo. De som svarar positivt på placebo utesluts ur studien. Detta betyder att kontrollgruppen i den senare randomiserade, kontrollerade studien är manipulerad, och sådana studier måste bedömas vara av dålig kvalitet.

Två randomiserade, kontrollerade studier av hög kvalitet med gott behandlingsresultat krävs för att god evidens ska anses föreligga. Vad gäller fluoxetin uppfylls inte detta krav, utan evidensgraden för fluoxetin bedöms vara 3. Den enda studie som uppfyller kravet på adekvat kontrollgrupp är TADS. Denna studie visade ingen signifikant skillnad i resultat mellan fluoxetin och placebo vad gäller tillfrisknande (remission) bedömt utifrån den aktuella depressionsskalan (Children's depression rating scale – revised) [6].

Fluoxetin, liksom andra SSRI-preparat har som fruktade biverkningar både ökad suicidalitet och ökad, ibland homicidal, aggressivitet. TADS visade att det efter nio månader hade förekommit självmordshändelser hos 15 procent (14,7) av dem som medicinerade med fluoxetin [16]. Självmordshändelserna förekom under hela observationsperioden, inte enbart i början. Författare från TADS drog

TABELL I. Studier avseende fluoxetin vid behandling av deprimerade unga.

Författare, år	n	Allvarlig depression (suicidalitet)	Placebotvätt	Signifikant skillnad i remission mot placebo	Signifikant skillnad i förbättring, patientskattning	Anmärkningar
Simeon et al 1990 [11]	40	Nej	Ja	Ingen skillnad i effekt Remission ej redovisat	Självskattningsskala saknas	Signifikant viktnedgång i fluoxetingruppen. Ingen relation mellan dos och plasmanivå eller effekt och plasmanivå av fluoxetin eller norfluoxetin.
Emslie et al 1997 [12]	96	Ja	Ja	Ingen signifikant skillnad	Nej	
Emslie et al 2002 [14]	219	Nej	Ja	Signifikant skillnad	Nej	Ingen signifikant skillnad i respons (30 procents minskning av Childhood depression rating scale-revised). 1,1 cm mindre längdtillväxt efter 19 veckor i behandlingsgruppen.
Kennard et al 2006 [6]	439	Nej	Nej	Ingen signifikant skillnad	Nej	
March et al 2004 [15]						

slutsatsen att medicinering med fluoxetin inte var mest kostnadseffektiv på grund av inläggningar på klinik vid självmordshändelser [17]. Författarna ansåg att en ökad frekvens av självmordshändelser hos deprimerade patienter med nya antidepressiva är en viktig folkhälsofråga.

Trots detta rekommenderar Socialstyrelsen SSRI som förstahandsalternativ vid behandling av måttligt deprimerade ungdomar i den svenska sjukvården. I och med detta utsätter Socialstyrelsen en stor ungdomsgrupp i Sverige för ett läkemedel med svag effekt mot depression och med stor risk för ökad suicidalitet och andra allvarliga biverkningar.

Endast fluoxetin är godkänt av EMA för behandling av deprimerade ungdomar [13]. Socialstyrelsen rekommenderar att även andra preparat som inte är godkända kan användas, till exempel sertralina och citalopram. Detta trots att en europeisk studie med 244 deltagare ungdomar visar att citalopram till deprimerade ungdomar inte gav bättre resultat än placebo [18]. Däremot blev ungdomarna som fick citalopram trötta än de som fick placebo. Så kallad off-label-medicinering måste betraktas som fria experiment. Detta är en rätt som läkarkåren har, men en

sådan omfattande off-label-medicinering som Socialstyrelsen förespråkar kan leda till att denna rätt ifrågasätts.

EMA godkänner fluoxetin enbart på indikationen depression hos barn och unga, medan Socialstyrelsen föreslår off-label. EMA kräver att medicinering med fluoxetin ska föregås av psykologisk behandling. Socialstyrelsen förordar SSRI som förstahandsåtgärd. EMA kräver att om medicinering ges så ska den ges samtidigt med psykologisk behandling. Socialstyrelsen rekommenderar att SSRI ges som enda behandling vid måttlig depression. EMA kräver att SSRI-medicinering ska initieras och övervakas av en specialist. Socialstyrelsen ställer inga sådana krav.

Det föreligger inget godkännande av SSRI vid ångesttillstånd hos barn. Trots det rekommenderar Socialstyrelsen SSRI vid ångesttillstånd hos barn.

Utifrån bristen på god evidens i Socialstyrelsens behandlingsrekommendationer framhåller vi att de bör dras tillbaka för omarbetning. Tills ett mer tydligt underlag

»Trots det rekommenderar Socialstyrelsen SSRI vid ångesttillstånd hos barn.«

tas fram får vi nöja oss med EMA:s rekommendationer om sex tillfällen med psykologisk intervention som grundåtgärde.

För att uppnå detta behövs förmodligen erbjudande om bred psyko-terapeutisk fortbildning för existerande personal, det vill säga allmänläkare, sjuksköterskor, barnläkare, skolläkare, skol- sköterskor, kuratorer och

psykologer. Kompetens att arbeta med familjer måste beaktas vid behandling av barn. Eventuell medicinering med SSRI bör skötas av specialister. Med specialister avser vi dem som har utbildning i barnpsykiatri, det vill säga barnpsykiater, barnläkare och allmänpsykiater.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom 2010. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2010.
- Baskin TW, Tierney SC, Minami T, Wampold BE. Establishing specificity in psychotherapy: a meta-analysis of structural equivalence of placebo control. *J Consult Clin Psychol.* 2003;71:973-9.
- Kazdin AE, Wilcoxon LA. Systematic desensitization and nonspecific treatment effects: methodological evaluation. *Psychol Bull.* 1976;83:729-58.
- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004; 328:1490.
- Kennard B, Silva S, Vitiello B, Curry J, Kratochvil C, Simons A, et al. Remission and residual symptoms after short-term treatment in the treatment of adolescents with depression study (TADS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006; 45:1404-11.
- Goodyer I, Dubicka B, Wilkinson P, Kelvin R, Roberts C, Byford S, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression: randomised controlled trial. *BMJ.* 2007;335:142.
- Weiss JR, McCarty CA, Valeri SM. Effects of psychotherapy for depression in children and adolescents: a meta-analysis. *Psychol Bull.* 2006;132:132-49.
- Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment. *JAMA.* 2007;297(15):1683-96.
- European Medicines Agency. Prozac and associated names. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Prozac_6_12/WC500013227.pdf
- Vitiello B, Silva S, Rohde P, Kratochvil C, Reinecke M, Mayes T, et al. Suicidal events in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS). *J Clin Psychiatry.* 2009;70:741-74.

LÄS MER Fullständig referenslista <http://ltarkiv.lakartidningen.se>

Socialstyrelsen svarar på nästa sida.

REPLIK:

Nationella riktlinjerna står på solid grund

Socialstyrelsen ser ingen anledning att, som Göran Högberg och medförfattare kräver, revidera riktlinjerna för behandling av unga med depression och ångest.

Socialstyrelsens nationella riktlinjer är ett stöd för beslutsfattare (politiker, tjänstemän och verksamhetschefer) i deras styrning och ledning av vård och omsorg. I arbetet med att ta fram riktlinjer värderas kunskapsläget för ett stort antal åtgärder som förekommer vid behandling av olika sjukdomstillstånd. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom publicerades i en preliminär version mars 2009. Därefter följde en period då det var möjligt att lämna synpunkter på riktlinjerna, och med hjälp av ett stort antal inkomna synpunkter omarbetade Socialstyrelsen sedan riktlinjerna. Under denna tid gjorde myndigheten även en förnyad bedömning av kunskapsläget och ändrade vissa rekommendationer. De slutgiltiga riktlinjerna presenterades i mars 2010 [1].

Göran Högberg och medförfattare menar att Socialstyrelsen inte bygger sina rekommendationer på tillräckligt god evidens. Nationella riktlinjer grundar sig på bästa tillgängliga vetenskapliga kunskap, och utgångspunkten är systematiska översikter av god kvalitet. SBU:s kunskapsöversikter var därför basen i riktlinjerna.

I Socialstyrelsens vetenskapliga underlag inklusive SBU:s »Behandling av depressionssjukdomar« (2004) värderas huvuddelen av Högbergs och medförfattares referenser. Socialstyrelsens bedömning av kunskapsläget för effekten av antidepressiva läkemedel respektive KBT (kognitiv beteendeterapi) skiljer sig

från deras bedömning. Frågan som Högberg och medförfattare tar upp om vilken kontrollgrupp som bör användas vid studier av psykologisk behandling är långt ifrån självklar [2]. Socialstyrelsen håller med om att högst bevisvärde har studier där man också i psykologisk behandling använt en aktiv kontrollgrupp. Myndigheten har använt sådana i den utsträckning de finns tillgängliga. I andra fall har Socialstyrelsen använt studier av lägre bevisvärde eftersom dessa utgjorde bästa tillgängliga vetenskapliga underlag.

Högberg och medförfattare anser att evidensgraderingen är låg för tre studier av fluoxetin på grund av att placebotvätt använts före randomiseringen. De anger att kontrollgruppen blir manipulerad. Detta är fel. En sådan studie-design har tvärtom gjorts för att förstärka skillnader mellan aktivt preparat och placebo. Tonåringar har mycket hög placeborespons, och det är svårt att få fram de skillnader som finns mellan aktiv behandling och placebo. Men här har också barn med aktiv behandling genomgått placebotvätt, varför båda grupperna är lika och kan jämföras. Bedömningen blir då att studierna är av hög kvalitet.

Det finns speciella svårigheter och risker med att behandla barn och ungdomar med antidepressiva SSRI-preparat. En ökad risk för självmordsbeteende och självmordstankar har rapporterats. En risk-nyttabedömning visar att behandling med SSRI vid depression gör stor nytta i förhållande till risken. »Number to treat« är 10 och »number to harm« är 112, dvs mer än tio gånger fler svarar positivt på behandling med SSRI än de som får självmordstankar och begår själv-

mordshandlingar. Inga fullbordade självmord har rapporterats i dessa studier [3].

Högberg och medförfattare anger felaktigt att Socialstyrelsen till skillnad från den europeiska läkemedelsmyndigheten rekommenderar SSRI som enda behandling vid depression. Socialstyrelsen ger starka rekommendationer om sammansatta vårdåtgärder, något som studerats främst inom första linjens vård. Socialstyrelsen rekommenderar aktiv expektans vid depressiva symtom (ospecifik samtals-terapi med psykopedagogiskt inslag). Däremot rekommenderar Socialstyrelsen att hälso- och sjukvården vid medelsvår depression som alternativ bör erbjuda både antidepressiv behandling med fluoxetin och psykologisk behandling med KBT eller IPT (interpersonell terapi). Vården kan också erbjuda behandling med andra SSRI-preparat, familjeterapi och i undantagsfall psykodynamisk psykoterapi.

Vid lindrig depression rekommenderar Socialstyrelsen både KBT och IPT. Socialstyrelsen ger även, tvärt emot vad Högberg och medförfattare anger, rekommendationer för svår depression. Där flera behandlingsförsök inte gett effekt rekommenderar myndigheten elbehandling och i undantagsfall tricykliska antidepressiva. SSRI rekommenderar myndigheten vid ångesttillstånd hos barn och unga som ett alternativ till KBT. Socialstyrelsen har i sina riktlinjer valt att göra bedömningar av kunskapsläget när det gäller effekt även för preparat som inte är godkända på en viss indikation (»off-label«) men som ändå används inom barn- och ungdomspsy-



Foto: Colourbox

Socialstyrelsen bevakar kontinuerligt kunskapsläget vad gäller behandling av unga med depression och ångest.

kiatrin. Socialstyrelsen bevakar kontinuerligt kunskapsläget inom området, och om cirka tre år kommer myndigheten att påbörja en uppdatering av riktlinjerna. Förändringar kan göras tidigare om kunskapsläget förändras på ett avgörande sätt, men i dag ser Socialstyrelsen inte att det finns någon anledning att göra några förändringar.

För Socialstyrelsen:

Anders Tegnell
chef

Mårten Gerle
sakkunnig; båda vid avdelningen för kunskapsstyrning

Anne-Liis von Knorring
professor i barn- och ungdomspsykiatri

Gerhard Andersson
professor i psykologi

REFERENSER

1. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom 2010. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2010. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2010/2010-3-4>
2. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2008;148:295-309.
3. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2007;297:1683-96.