

Depressionsbehandling – då, nu och i framtiden

Det finns ännu många olösta frågor vid behandling av depression. Därmed finns också ett stort utrymme för fortsatt utveckling, eller kanske helt nya vägar.

BJÖRN MÅRTENSSON, universitetslektor, överläkare, Karolinska Institutet; institutionen för klinisk neurovetenskap, Psykiatri Nordväst, Karolinska universitetssjukhuset, Solna Björn.Martensson@ki.se
GERHARD ANDERSSON, professor, leg psykolog, psykoterapeut, institutionen för beteendevetenskap och lärande, Linköpings universitet

JAN WÅLINDER, professor emeritus, överläkare, vuxenpsykiatriska mottagningen, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Mölnlycke
HANS ÅGREN, professor emeritus Sahlgrenska akademien, institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Göteborgs universitet; sektionen för psykiatri och neurokemi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Evidensläget för vårt utbud av behandlingsalternativ vid unipolära depressiva tillstånd har sammanfattats i en stor SBU-rapport [1] och nationella riktlinjer har utformats [2]. En central fråga som återigen blev tydlig, särskilt vid utarbetandet av de nationella riktlinjerna, var att diagnosen depression varken är homogen eller lättavgränsad [3]. Depressionstillståndens mångformighet och kanske olika etiologi har betydelse för valet av behandling. Ibland har tanken funnits att depression är som feber, ett symtom där orsakerna kan vara många. Som en grov analogi kan det duga för att illustrera problemet.

En basal indelning av depression som kan tjäna som förenklad vägledning för valet av terapi, är i lindrig, måttlig och svår depression. Mycket talar för att man inte kan driva uppdelningen längre än så om man vill ha en tydlig evidensbas. Men i den kliniska praktiken behöver man ta hänsyn till många aspekter. Om den lindriga depressionen hos en patient är en förstagsdepression, eller den tredje som har föregåtts av tidigare svåra depressioner, har avgörande betydelse för hur behandlaren ska angripa problemet. Om depressionen har melankoliska drag som till exempel dygnsrytmisk symtombild har också betydelse, eller om depressionen är riktigt svår och det finns psykotiska drag och en allvarlig suicidrisk. Andra viktiga parametrar kan vara om depressionen har atypiska drag, eller att det finns en tidigare ouppmärksam historia hos patienten som kan tala för att depressionen är en del i en bipolär sjukdom. Finns det hereditet? Finns det annan sjuklighet med i bilden – psykisk och/eller somatisk?

Historisk tillbakablick

Vi behöver inte gå längre tillbaka än till 1900-talets första decennier för att konstatera att det inte fanns mycket att ta till vid depressionstillstånd, särskilt de svårare. Det som fanns i läkemedelsväg var barbiturater, opium i olika beredningsformer, valeriana och bromider. De gjorde sin nytta genom enbart kortvariga, sedativa-hypnotiska effekter. Vid Frösö sjukhus arbetade på 1930-talet andreläkaren Ada Olsson. Hon rapporterade att en injektion av några kubikmillimeter av Chaulmoograolja resulterade i att »agitation och motorisk oro avtaga... patienternas allmänna tillstånd höjs. Av allt att döma synes oljans ver-

kan vara av djupgående art och säkerligen att tillskriva ett ingrepp i ämnesomfattningen« [4]. Så här i efterhand låg Ada Olssons funderingar vid den tiden i framkanten av ett neuro-metaboliskt koncept som så småningom växte fram och som i dag ger spännande ingångar till forskning inom området förstämningssyndrom [5].

Det vi vanligen menar med psykoterapi växte fram under den första delen av 1900-talet på basen av framför allt Sigmund Freuds tankar. I den psykodynamiska terapin betonades den deprimerades emotionella behov och olösta konflikter. Förlust eller hot om förlust var centrala begrepp [6]. Ett annat sätt att tänka lanserades på 1960-talet av Aaron Beck, en amerikansk psykoanalytiker, nämligen att man skulle koncentrera sig på maladaptiva kognitiva aspekter [7]. Centralt i den kognitiva terapin var att kartlägga och förändra dysfunktionella sätt att tänka hos den deprimerade. Känslor står inte i centrum i behandlingen [8]. Den kognitiva terapin kom sedermera att ta intryck av beteendeterapi, och olika former av kognitiv beteendeterapi (KBT) har utvecklats [8]. Psykologiska behandlingar har inte bara närmat sig depressioner från ett annat konceptuellt perspektiv jämfört med biologiska behandlingar. Behandlingsformerna har också haft olika ingångar vad gäller svårighetsgraden, men kanske också typen av depression.

1930-talet kom att innebära ett av de största genombrotten vid behandling av svår depression, nämligen den konvulsiva behandlingen. Den ungerske psykiatern Laszlo Meduna utgick från att det förelåg ett motsatsförhållande mellan schizofreni och epilepsi [9]. Kunde man kanske behandla schizofreni genom att inducera epileptiska anfall? Motsatsförhållandet mellan schizofreni och epilepsi har visat sig sakna grund, och konvulsiv behandling används inte längre som primär behandling vid schizofreni. Kvar har vi en behandling som är effektiv vid depression. I början utlöstes behandlingarna med injektioner av kamfer eller pentylentetrazol men snart kom de italienska psykiatrerna Ugo Cerletti och Lucio Bini på att man kunde göra det på elektrisk väg (ECT) [9].

Under 1950-talet gjordes för psykofarmakologin grundläggande upptäckter. Först kom iakttagelsen att antituberkulosmedlet iproniazid hade en gynnsam inverkan på de depressiva symtom som inte sällan fanns hos kroniskt tuberkulossjuka [10]. Den antidepressiva effekten kunde knytas till den monoaminoxidashämmande (MAO) egenskapen hos iproniazid med åtföljande effekter på monoaminerg, såväl serotonerg, noradrenerg som dopaminerg neurotransmission [10]. Flera

SAMMANFATTAT

Depression är ett multifaceterat och oftast plågsamt tillstånd, ibland med konsekvenser för den kroppsliga hälsan, ibland farligt.

Att lyssna, uppmuntra, aktivera och kanske ge konkreta råd är viktiga ansatser som kan vara framgångsrika, men vi vet också att det ofta inte räcker.

Man kan, och behöver, ibland nå längre med det professionella och systematiserade samtalet.

Vi vet även att man med läke-

medel och i vissa fall med ECT kan få en märkbar effekt, och att behandling är nödvändig.

Det finns ännu många olösta frågor vid behandling av depression, och därmed finns ett stort utrymme för fortsatt utveckling eller kanske helt nya vägar.

Vi hoppas ibland på att lösa depressionens gåta och finna något som löser alla problem, men anar samtidigt att den kan vara lika komplex som hjärnan själv.

substanser togs fram, men visade sig ha allvarliga biverkningar, främst kardiovaskulärt och på levern. Försök att komma vidare på MAO-spåret resulterade i reversibla och selektiva MAO-hämmare med minskad toxicitet men sannolikt också blygsam terapeutisk effekt.

De tricykliska medlen introducerades på marknaden i slutet av 1950-talet och medförde något av ett paradigmskifte i behandlingen av depression. Ett decennium senare kom den svenske nobelpristagaren Arvid Carlsson och medarbetare, i samarbete med läkemedelsföretaget Astra, med i bilden. 1971 godkändes patentet på världens första selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), zimelidin [10]. Efter endast kort tid på marknaden drogs läkemedlet in på grund av en neurologisk biverkan, Guillain-Barrés syndrom. Men zimelidin fick efterföljare. Den första var fluoxetin som blev en global storsäljare under namnet Prozac.

Ett av de mest betydelsefulla genombrotten vid behandling av förstämningssjukdom i stort är dock kanske knutet till litiumbehandling [11], och på 1980-talet visade det sig att litium också kunde ha en positiv tilläggs effekt vid behandling av teraporefraktära depressioner [12]. Nu började även andra farmakologiska kombinationsbehandlingar att prövas [13].

Den så kallade monoaminteorin som en neurobiologisk förklaring till uppkomsten av affektiv sjukdom dominerade såväl den prekliniska som den kliniska forskningen under 1950-, 1960- och 1970-talen, och lever fortfarande kvar, men i ett annat perspektiv och med en ökad förståelse av samverkan i hjärnans komplexa neurobiologi [14]. Man började fråga sig om det vid depressiv sjukdom förelåg en faktisk brist på aktuella signalsubstanser i hjärnan eller om det kanske istället rörde sig om en obalans mellan de olika systemen. Den senare uppfattningen fick under åren alltmer stöd.

Behandling

Psykologisk behandling. Psykoterapeutiska behandlingsinsatser har utvecklats och prövats under en lång tid. I en ny svensk översikt framgår tydligt att det finns flera effektiva psykologiska behandlingsformer som på kort sikt ger symtomlindring. De tycks även kunna förebygga återfall till viss del [8]. På senare tid har internetbaserade behandlingar prövats och fått gott stöd. Det är främst kognitiv beteendeterapi (KBT) och beteendeterapi som prövats i forskningen, både vad gäller internet och mer traditionellt [2]. Nyligen publicerades även en kontrollerad studie av internetförmedlad psykodynamisk terapi, vilken gav goda resultat [15]. Däremot fann man i en annan nyligen publicerad och i många avseenden välgjord amerikansk studie att vare sig psykodynamisk terapi eller farmakoterapi var bättre än placebo [16]. Patienturvalet och stort bortfall kan bidra till att förklara det oväntade resultatet. Kunskapsläget vad gäller olika psykologiska behandlingar vid depression är således rätt oklart, och det finns studier som talar för att djupare och mer kroniska depressioner inte svarar på psykologisk behandling [17]. Det finns få direkta jämförelser mellan olika terapiformer, och än så länge är det KBT (inklusive beteendeterapi) och interpersonell psykoterapi (IPT) som har starkast stöd om man räknar med antalet studier [2].

Läkemedelsbehandling. På den svenska marknaden finns ett tjugotal olika substanser som är godkända för att användas vid depression. En ofta använd indelning med avseende på verkningsmekanism har varit: icke-selektiva monoaminåterupptagshämmare (tricykliska antidepressiva), selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), selektiva noradrenalinåterupptagshämmare, selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), MAO-hämmare och en grupp övriga medel som ser lite olika ut men som också påverkar monoaminerg neurotransmission. Det relativt nya melatoninstimulerande medlet agomelatin kan vara ett undantag.

»Och när en behandling inte fungerar – vilket inte är unikt vid depression – vad gör vi då?«

Förhållandet mellan effekt och biverkningar har visat sig viktigt för användbarheten av antidepressiva läkemedel. SSRI-medlen har gynnsammast biverkningsprofil, medan de selektiva noradrenalinåterupptagshämmarna har mer påtagliga biverkningar och en tveksammare antidepressiv effekt. Vissa brett verkande tricykliska medel har möjligen en bättre effekt än SSRI, men samtidigt biverkningar som är svårare att tolerera. SNRI-medlen, som visserligen är bredare men ändå relativt serotonin- och noradrenalinselektiva, har också mer biverkningar än SSRI. Med i bilden har också kommit läkemedel som primärt inte tagits fram som ett antidepressivum: vissa antipsykosmedel har visats även besitta en antidepressiv effekt, till exempel quetiapin [18].

I kölvattnet efter introduktionen av många nya substanser har det kommit ett ifrågasättande av hur bra de antidepressiva läkemedlen egentligen är. Ifrågasättandet har stark förankring i den totala bilden av de läkemedelsprövningar som gjorts. Irving Kirsch, en av de kritiker som tidigt var ute, publicerade bland annat en artikel med den provocativa titeln »The emperor's new drugs« [19]. Kirsch visade på den påtagligt lilla skillnad i effekt mellan placebo och aktivt läkemedel som finns i de studier som lämnats in till amerikanska Food and Drug Administration för godkännande av fluoxetin, paroxetin, sertralin, venlafaxin, nefazodon respektive citalopram.

Det har det senaste decenniet gjorts många översikter och analyser för att klarlägga hur det förhåller sig, bland annat på basen av att man fått tillgång till opublicerade studier. I en sammanställning [20] från några europeiska läkemedelsmyndigheters databaser är responsfrekvensen för nyare antidepressiva endast 16 procentenheter bättre än placebo. En liknande holländsk genomgång av tricykliska visade en skillnad på 15 procentenheter jämfört med placebo, när de använts som jämförelse tillsammans med placebo i studier av nyare antidepressiva [21]. Skillnaderna i förhållande till placebo är statistiskt signifikanta, men frågan har gällt hur stor den kliniska signifikansen är. Ett problem är att inklusionsdiagnosen i de flesta studier (egentlig depression) sannolikt är för vid och inte representerar någon enhetlig sjukdom. Förutom en alltför frikostig inklusion finns många andra metodologiska problem som skulle kunna ge viss förklaring till det bristande utfallet [22, 23]. I Melanders översikt [20] har depressionens svårighetsgrad inte någon betydelse för effekten, medan andra analyser talar för att effekten är större vid svårare depressioner [22, 24]. Det finns kanske anledning att erinra om de allra första kliniska intrycken från behandling med imipramin. Schweizaren Roland Kuhn skrev att: »wann der Stoff besonders gut wirkt...« var vid »typischen, endogenen Depressionen« [25].

Fysikaliska behandlingar. Till den här gruppen hör elektrokonvulsiv behandling (electroconvulsive therapy, ECT). De konkreta fördelarna är snabb effekt och, vid rätt indikation, en osedvanligt hög andel tillfrisknade patienter [26]. ECT kan ibland vara livräddande. Behandlingstekniken har utvecklats under årens lopp men fortfarande kan den behandlades minne påverkas, vanligen kortvarigt och reversibelt. De senaste åren har man återigen diskuterat om vissa patienter kan få bestående minnesluckor. Det vi kallar minnet är en komplicerad kognitiv funktion som har många facetter och sannolikt engagerar många delar av hjärnan. Att undersöka om man tappat bitar av sina upplevda minnen och vara säker på att luckorna orsakats av den genomgångna behandlingen är mycket svårt. En eventuell koppling kan störas av flera andra faktorer än

»Vi kommer kanske också att bättre kunna utnyttja det som finns ...«

själva behandlingen, även psykologiska. Så länge vi behöver ECT är en fortsatt utveckling av tekniken och fortsatta studier av minnesstörningar viktiga.

Ljusbehandling är en annan omdiskuterad behandlingsform. Här handlar diskussionen inte om biverkningar utan om en i studier tveksamt bevisad effekt. Effekten av ljusbehandling vid årstidsrelaterad depression granskades av SBU 2007 [27]. SBU:s metaanalys visade att behandlingen minskar depressionsgraden på en skattningsskala något mer än placebo under de första veckorna, men att effekten är övergående. Det som kan bedömas är framför allt amerikanska studier med ljusbox, medan det ännu inte finns några publicerade placebokontrollerade studier av den behandling som är vanligast i Sverige, det vill säga ljusrumsbehandling. Ytterligare en fysikalisk behandlingsform som det knöts stora förhoppningar kring, eventuellt som ersättning för ECT, är transkraniell magnetstimulering (TMS). Behandlingen går ut på att man lokalt i hjärnbarken åstadkommer elektrisk aktivitet med hjälp av ett fokuserat pulserande magnetfält. Även här har SBU granskat [28], och en av slutsatserna blev att TMS förefaller ha en antidepressiv effekt. Det mesta tyder dock på att TMS inte förmår ersätta ECT.

Andra behandlingsformer och olösta problem. Fysisk aktivitet kan vara ett alternativ att erbjuda lindrigt deprimerade patienter, och kanske även som tillägg vid något svårare depressionstillstånd [2]. Begreppet fysisk aktivitet är brett, och därför är det viktigt att notera att de signifikanta effekterna har gällt för specifika former av fysisk aktivitet.

I de nationella riktlinjerna framkommer att vi har ett utbud av olika behandlingar [2]. Men när evidensbasen visar att två typer av behandlingar kan ha likvärdig effekt på gruppnivå, saknar vi markörer som talar för valet av den ena eller den andra behandlingen [29]. När väljer man KBT eller läkemedel vid den medelsvåra depressionen? En annan central fråga inför framtiden är hur vi åstadkommer en snabbare effekt. Angriper vi den centrala depressionsmekanismen med våra nuvarande behandlingar, och finns det en sådan? Och när en behandling inte fungerar – vilket inte är unikt vid depression – vad gör vi då? Här saknar vi en fast evidensbas att stå på. I den stora amerikanska STAR*D-studien gjordes ett försök att hitta underlag för en stegvis behandlingsmodell, men resultatet blev inte sär-

skilt konklusivt [30]. Kvar står att vissa patienter svarar bra på våra behandlingsalternativ medan alltför många svarar bara delvis eller kanske inte alls.

Framtiden för depressionsbehandling

Depressionsområdet är aktivt vad gäller psykologisk behandling. Flera studier genomförs med lovande resultat. Utöver många studier kring internetbaserad behandling, varav flera från Sverige, studeras effekten av psykodynamisk terapi, vilket är angeläget då den terapiformen praktiseras runt om i landet. En annan utveckling är att behandla processer som antas vara centrala vid depression, främst grubblande (rumination). I en mindre kontrollerad studie fann man positiva resultat där en grupp medicinerresistenta patienter behandlades med en ruminationsfokuserad variant av KBT [31]. Den främsta utmaningen är att förebygga återfall, och i en ny svensk studie fann man lovande resultat för en grupp patienter som hade kvarstående symtom efter en behandlad depressionsepisod [32].

Utvecklingen av nya antidepressiva läkemedel har gått trögt de senaste 10–15 åren [33], vilket delvis kan bero på en visst fokus på monoaminhypotesen. Det kan också vara så att vi ännu inte förstår monoaminspåret fullt ut. Man kan få samma kliniska resultat genom en rad åtgärder utöver hämning av återupptaget av serotonin, noradrenalin och dopamin. Glutamat-NMDA-receptoragonisten ketamin kan ha snabbt insättande (timmar) antidepressiva egenskaper [34, 35]. Varför man i vanliga fall måste vänta 10–14 dagar innan man ser behandlingseffekter har aldrig förklarats på något bra sätt. ECT- och ketaminerfarenheterna visar att det kan gå mycket snabbare. Exempel på andra möjliga vägar är att påverka stresshormoner, immunologiska mekanismer eller kanske neuronal plasticitet mera primärt [36, 37]. I särskilt svåra fall kan det handla om att direkt påverka hjärnans funktion med djup hjärnstimulering (deep brain stimulation, DBS) [38]. Vi kommer kanske också att bättre kunna utnyttja det som finns genom att till exempel kombinera preparat redan från början av en behandling [39]. Men om detta vet vi ännu mycket lite. Vad gäller kombinationer av psykologisk behandling och läkemedel vet vi inte heller tillräckligt, även om flera metaanalyser talar för en positiv effekt [40–42]. Det kan också handla om att utveckla strategier att förhålla sig till depressiva symtom som inte gett med sig trots olika behandlingsförsök [43].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

LÄS MER Fullständig referenslista Läkartidningen.se

REFERENSER

- SBU. Behandling av depressions-sjukdomar. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2004. SBU-rapport nr 166/1-3.
- Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom. Stockholm: Socialstyrelsen; 2010.
- Holtzheimer PE, Mayberg HS. Stuck in a rut: rethinking depression and its treatment. Trends Neurosci. 2011;34(1):1-9.
- Wälinder J. Affektiva sjukdomar. Diagnostik, epidemiologi och neurobiologi - tre områden som spelat stor roll för utvecklingen av effektiva behandlingsstrategier. Läkartidningen. 2004;101:103-8.
- Andersson G. Psykologisk behandling vid depression - teorier, terapimetoder och forskning. Stockholm: Natur & Kultur; 2012.
- Shorter E. Before Prozac: the troubled history of mood disorders in psychiatry. New York: Oxford University Press; 2009.
- Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. Neurosci Biobehav Rev. E-pub 19 dec 2012.
- Johansson R, Ekblad S, Hebert A, et al. Psychodynamic guided self-help for adult depression through the internet: A randomised controlled trial. PLoS One. 2012;7(5): e38021.
- Barber JP, Barrett MS, Gallop R, et al. Short-term dynamic psychotherapy versus pharmacotherapy for major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2012;73(1): 66-73.
- Cuijpers P, van Straten A, Schuurmans J, et al. Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis. Clin Psychol Rev. 2010;30(1):51-62.
- Kirsch I, Moore TJ, Scoboria A, et al. The emperor's new drugs: an analysis of antidepressant medication data submitted to the U.S. Food and Drug Administration. Prevention & Treatment. 2002;5:Article 23.
- Melander H, Salomonson T, Abadie E, et al. A regulatory Apologia – a review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. Eur Neuropsychopharmacol. 2008;18(9):623-7.
- Anderson IM. Pharmacological treatment of unipolar depression. Curr Top Behav Neurosci. E-pub 28 apr 2012.
- Isacson G, Adler M. Randomized clinical trials underestimate the efficacy of antidepressants in less severe depression. Acta Psychiatr Scand. 2012;125:453-9.
- Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. JAMA. 2010;303(1):47-53.
- Kuhn R. Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat (G 22355). Schweiz Med Wochenschr. 1957; 87:1135-40.
- SBU. Ljusbehandling vid depression samt övrig behandling av årstidsbunden depression. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2004. Uppdatering av Behandling av depressionssjukdomar, kap 9. SBU-rapport nr 166/2.
- Watkins ER, Mullan E, Wingrove J, et al. Rumination-focused cognitive-behavioural therapy for residual depression: phase II randomised controlled trial. Br J Psychiatry. 2011;199(4):317-22.
- Holländare F, Johnsson S, Randestad M, et al. Randomized trial of Internet-based relapse prevention for partially remitted depression. Acta Psychiatr Scand. 2011; 124(4):285-94.
- Murrough JW. Ketamine as a novel antidepressant: from synapse to behavior. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(2):303-9.