

Affektiv sjukdom drabbar kvinnor och män olika

Inte bara prevalens utan även symtom och behandlingsvar tycks skilja sig åt



MIKAEL LANDÉN, docent, överläkare, Karolinska institutet; sektionen för psykiatri S:t Göran, Stockholm
mikael.landén@cns.ki.se

CAMILLA ELERT, ST-läkare i psykiatri, Affektivt centrum, Norra Stockholms psykiatri

Dagens psykiatriska diagnosystem bygger som regel inte på sjukdomarnas orsaker (som varit okända eller bestridna) utan blott på deras manifestationer. Kombinationer av symtom har samlats i syndrom, som på goda grunder visat sig kliniskt valida.

Ett sådant system har många fördelar, men det kommer till korta när samma kombinationer av symtom har olika orsaker och därför kräver olika behandlingar. Diagnosen lungödem behandlas inte på samma sätt som diagnosen astma även om symtommet är detsamma: andnöd. En depression som beror på för låg ämnesomsättning skall behandlas med sköldkörtelhormon, medan andra depressioner kräver antidepressiv läkemedelsbehandling och åter andra psykologisk behandling.

I fallet med en bakomliggande hypotyreoos finns det laboratorieprov för att utreda saken; i andra fall finns ingen annan vägledning än klinisk blick. Detta är självklarheter för den kliniskt verksamma läkaren. Frågan som skall avhandlas här är om läkaren vid val av behandling av depression även måste ta hänsyn till vilket kön patienten har.

Depression är vanligare hos kvinnor än hos män

Unipolära depressioner är dubbelt så vanliga hos kvinnor som hos män. Detta är visat i såväl svenska som internationella studier [1, 2]. Denna könsskillnad uppkommer i samband med puberteten; hos barn är depression tvärtom något vanligare bland pojkar än bland flickor [3]. I SBU-rapporten om depression redovisas och sammanfattas könsskillnader i epidemiologiska undersökningar av depression [4].

Stundom har det dock uttryckts osäkerhet om huruvida dessa prevalensskillnader är sanna [5]. Könsskillnaden förklaras kanske av att kvinnor är mer benägna att söka hjälp för depression än män. Denna förklaring motsägs dock av att man finner samma könsskillnad i populationsbaserade studier – där man aktivt söker upp studieobjekt [6] – som i studier dit patienterna får söka själva [7].

En andra synpunkt är att män kanske har svårare än kvinnor att artikulera sin sjukdom i termer av nedstämdhet och därför inte uppmärksammas av sjukvården [8]. Detta argument vederlades dock i en populationsbaserad studie av omkring 1 700 patienter i USA, där man inte fann någon skillnad mellan deprimerade kvinnor och män vad gäller beredvillighet att rapportera nedstämdhet [9].

Det har slutligen framförts att depressionskriterierna i den amerikanska psykiatriklassifikationen DSM är utformade så att de fångar in kvinnor i större utsträckning [10]. Men detta resonemang förutsätter att depression är något »verkligt« som skall »fångas in« med hjälp av korrekta kriterier. Som diskutere-

»Man vet inte vad könsprevalensskillnaden beror på, men det spekuleras i termer av könsskillnader avseende traumatiska barndomsupplevelser, kulturella normer, upplevelsen av negativa livshändelser, sköldkörtelhormoner och könshormoner ...«

rats ovan beskriver dagens psykiatriska diagnosystem inte sådana »verkliga« sjukdomar utan definierar blott syndrom; i fallet depression ett syndrom som är vanligare hos kvinnor.

Dessutom förekommer det att även »verkliga« sjukdomar är olika vanliga hos kvinnor och män. Exempelvis är urinvägsinfektion vanligare hos kvinnor än hos män, vilket beror på skilda anatomiska förhållanden och inte på att de diagnostiska kriterierna är felaktigt formulerade.

Sammanfattningsvis kan vi känna oss rimligt övertygade om att den syndromdiagnos som benämns egentlig depression verkligen är vanligare hos kvinnor än hos män [5].

Orsak till könsskillnaden ännu oklar

Man vet inte vad könsprevalensskillnaden beror på, men det spekuleras i termer av könsskillnader avseende traumatiska barndomsupplevelser, kulturella normer, upplevelsen av negativa livshändelser, sköldkörtelhormoner och könshormoner [4, 5].

När man funderar över orsakerna till könsskillnaden måste man dock tänka på att även de sjukdomsframkallande faktorerna i sig kan skilja sig mellan män och kvinnor, och det som är skadligt för det ena könet kan vara utan betydelse (eller till och med hälsobefrämjande) för det andra [11].

Detta belyses av följande exempel: Man har sett samband mellan dåligt socialt nätverk (social support) och risken att insjukna i depression [12, 13]. En möjlig förklaring till att depression är vanligare hos kvinnor skulle därför kunna vara att kvinnor har sämre sociala nätverk eller oftare utsätts för depressionsutlösande psykosociala stressorer än män. För att under-

SAMMANFATTAT

Depressionssjukdomen är olika vanlig och tar sig delvis olika uttryck hos kvinnor och män.

Eftersom psykiatrin använder sig av syndromdiagnoser, är det troligt att det under »depressionsparaplyet« ryms tillstånd med olika psykopatologi som tarvar olika behandling.

Vissa studier talar för att kvinnor i fertil ålder svarar bättre på selektiva serotoninåter-

upptagshämmare än män, vilka i sin tur svarar bättre på tri-cykliska antidepressiva medel. Litteraturen är dock inte entydig, och det är för tidigt att utfärda könsspecifika behandlingsrekommendationer. **Eftersom det är** möjligt att patofysiologin vid depression skiljer sig mellan män och kvinnor, bör resultaten från kliniska prövningar alltid redovisas uppdelat på kön.

söka detta studerades tvillingpar där den ena tvillingen var man och den andra kvinna [13]. Förvånande nog fann man att kvinnorna hade bättre sociala nätverk (global social support) än männen. Denna skenbara paradox förklarades dock av att dåligt socialt nätverk var en viktig utlösande faktor för depression hos kvinnorna men inte hos männen.

I linje med detta fann en annan studie att manodepressiva kvinnors depressiva skov i hälften av fallen föregicks av betydande negativa livshändelser, medan detta inte var fallet för något av männens depressiva skov [14].

Ytterligare ett exempel är att man funnit ett tydligt samband mellan låg fysisk aktivitet och depression hos kvinnor under 55 år, men inget sådant samband hos män i samma åldergrupp [15].

Betydelsen av könshormoner

Vad gäller biologiska skillnader mellan män och kvinnor beror dessa på könsskillnader i insöndringen av könshormon. Det finns könshormonreceptorer inte bara i könsorganens vävnader utan även i hjärnan. Kvinnors och mäns hjärnor är mycket lika, men det finns vissa skillnader. Man har sedan länge känt till att könen skiljer sig åt i de hjärnområden (hypotalamus) som har betydelse för fortplantning. Under senare år har det klarlagts att det även finns funktionella och strukturella könsskillnader i hjärnan, kopplingen till reproduktion är där inte lika uppenbar.

För att nämna några exempel finns det könsskillnader i seendet, hörseln, bearbetningen av ansiktsuttryck och det psykologiska gensvaret på stress [14]. Tre hjärnstrukturer med könsskillnader är särskilt intressanta i detta sammanhang eftersom de även har betydelse för affektiv sjukdom: hippocampus, amygdala och prefrontala kortex.

En möjlig förklaring till könsskillnaderna i affektiv sjuklighet är att könshormonerna åstadkommer och upprätthåller cellulära och biokemiska skillnader i centrala nervsystemet, vilka i sin tur ger upphov till olika reaktionsmönster hos män och kvinnor. Att könshormonerna är viktiga för könsskillnaderna i depression skulle också förklara varför skillnaderna uppstår i samband med puberteten samt de skillnader i behandlingssvar som observerats hos kvinnor före och efter menopaus (se nedan).

Hos män minskar testosteronnivåerna i serum långsamt med ökad ålder, medan könshormonnivåerna fluktuerar hos kvinnor i fertil ålder. Men även om könshormonernas fluktuationer har en självklar betydelse för vissa könsspecifika affektiva sjukdomar, t ex postpartumdepression, premenstruell dysfori och postpartumpsykos, är det inte klarlagt vilken roll i patogenesen de spelar.

Sannolikt har könshormonerna en modulerande effekt på de neurotransmittersystem vi vanligen förknippar med affektiva sjukdomar (serotonin, noradrenalin och dopamin) [16, 17]. Vissa individer är relativt okänsliga för dessa fluktuationer, medan andra med medfödd sårbarhet får symtom.

Olika symtombild hos kvinnor och män vid depression

Flera studier har visat att även symtombilden vid depression skiljer sig mellan män och kvinnor. I den stora nordamerikanska depressionsstudien STAR*D (Sequenced Treatment Alter-

»Det finns alltså en hel del data som pekar i riktningen att kvinnor i fertil ålder svarar bättre på SSRI än tricykliska, medan män och postmenopausala kvinnor svarar bättre eller lika bra på tricykliska som SSRI.«

»En möjlig förklaring till könsskillnaderna i affektiv sjuklighet är att könshormonerna åstadkommer och upprätthåller cellulära och biokemiska skillnader i centrala nervsystemet, vilka i sin tur ger upphov till olika reaktionsmönster hos män och kvinnor.«

natives to Relieve Depression) fann man hos kvinnor fler självmordsförsök och högre samsjuklighet i ångestsjukdomar, somatoforma störningar och bulimi än hos män [7]. Vidare debuterade kvinnornas depressioner något tidigare och kategoriserades oftare (20 procent) som atypiska (ökat sömnbehov, sötsug, avledbarhet) än männens (13 procent). Männen uppvisade däremot högre samsjuklighet i missbruk.

Dessa resultat överensstämmer med resultaten i tidigare studier [18, 19] och tyder sammanfattningsvis på att det är vanligare med ångest, suicidförsök, somatiska och atypiska symtom hos kvinnor, medan mäns depressioner oftare präglas av minskad sexuell lust, kompliceras av missbruk och oftare leder till fullbordade självmord.

Det är intressant att notera att det hos barn inte finns någon könsskillnad i symtombilden; denna liksom skillnaden i prevalens uppkommer i samband med puberteten [3].

Manodepressiv sjukdom är lika vanligt hos män som hos kvinnor, men man har funnit könsskillnader i samsjuklighet, sjukdomens förlopp och riskfaktorer för återfall. En dansk studie fann att kvinnor genomled fler depressiva skov, medan män drabbades av fler maniska skov [14].

I STEP-BD-studien (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder) av över 4 000 patienter med bipolär sjukdom rapporterades att dubbelt så många kvinnor som män hade diagnosen bipolär sjukdom typ 2 och att kvinnorna hade högre samsjuklighet med bulimi och tyreoidesjukdom [20].

Könet kan spela roll för effekt av depressionsbehandling

Redan på 1970-talet kom rapporten att det antidepressiva läkemedlet imipramin inte var bättre än placebo för kvinnor under 40 år, medan såväl män (i alla åldrar) som kvinnor över 40 års ålder svarade bra på medlet [21].

En senare studie bekräftade detta fynd men visade även att kvinnor svarar bättre än män på monoaminoxidshämmare [22], ett fynd som i sin tur nyligen kunde replikeras [23].

Två studier har studerat om det finns könsskillnader i behandlingssvaret mellan imipramin (ett tricykliskt antidepressivum) och sertralin (en selektiv serotoninåterupptagshämmare, SSRI). Den första studien undersökte 235 män och 400 kvinnor med kronisk depression och fann att män svarade signifikant bättre än kvinnor på imipramin. Kvinnor i fertil ålder svarade däremot signifikant bättre på sertralin än imipramin; denna skillnad sågs dock inte hos kvinnor efter klimakteriet, vilket återigen talar för betydelsen av könshormoner för behandlingssvaret [24]. Även vad avser rapporterade biverkningar skilde sig könen åt; kvinnorna fick mer illamående och yrsel vare sig de behandlades med sertralin eller med imipramin, medan männen oftare drabbades av sexuell dysfunktion, magkatarr och urinträngningar [24].

Den andra studien undersökte effekten av sertralin och imipramin hos 184 kvinnor och 50 män med egentlig depression utan melankoli och fann att kvinnorna svarade bättre på sertralin, medan männen svarade lika bra på båda medlen [25].

En studie jämförde effekten av SSRI hos pre- och postmenopausala kvinnor och fann klart bättre effekt av SSRI i den yngre

gruppen. Hos män hade ålder däremot ingen betydelse för behandlingssvaret [26].

Det finns alltså en hel del data som pekar i riktningen att kvinnor i fertil ålder svarar bättre på SSRI än på tricykliska, medan män och postmenopausala kvinnor svarar bättre eller lika bra på tricykliska som på SSRI.

Mot en sådan bakgrund ligger det nära till hands att anta att det är könshormonerna som påverkar behandlingssvaret vid depression. Man kan också tänka sig att behandlingssvaret är beroende av depressionstypen och inte av könet per se. Exempelvis kan det vara så att atypiska depressioner svarar bättre på SSRI. Eftersom atypiska depressioner är vanligare hos kvinnor [27] ter det sig som om kvinnors depressioner svarar bättre på SSRI, eftersom ingen åtskillnad mellan subgrupper av depression görs i kliniska studier.

För tidigt låta könet styra terapival

Historien kompliceras dock av att två metaanalyser inte kunnat bekräfta dessa könsskillnader. Den första studien inkluderade 1 746 patienter och fann inga könsskillnader i behandlingssvaret på fluoxetin (ett SSRI-medel) eller på olika tricykliska preparat [23]. Den andra metaanalysen av 30 randomiserade, placebokontrollerade studier fann könsskillnader i endast 6 av studierna [28].

Kliniska läkemedelsprövningar sponsrade av industrin har dock metodproblem. Insamlandet av data sker genom många olika centra, vilket ger mycket »brus«, och inte sällan misslyckas man med att visa effekt av aktiv substans. Att slå samman studier i metaanalyser ökar bruset och minskar chansen att finna en verklig signal. Därför är det inte helt övertygande argument mot könsskillnader i respons på antidepressiv behandling att man inte lyckats konfirmera detta i metaanalyser av multicenterstudier.

För närvarande är slutsatsen den att det inte finns tillräcklig evidens för att låta könet styra val av antidepressivt medel. Men eftersom frågan ännu inte har fått ett tillfredsställande svar behövs fler välgjorda studier. Ett rimligt krav är därvidlag att kliniska läkemedelsprövningar av antidepressiva läkemedel särskilt visar resultaten för män och kvinnor.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Mikael Landén har erhållit föreläsningssarvode från Lilly, GlaxoSmithKline och Lundbeck samt sitter i s k advisory board för Lundbeck. Camilla Elert: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

- Åsberg M, Bengtsson F, Hagberg B, Henriksson F, Jönsson B, Karlsson I, et al. Behandling av depressionsjukdomar: En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: SBU; 2004.
- Kuehner C. Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;108(3):163-74.
- Marcus SM, Young EA, Kerber KB, Kornstein S, Farabaugh AH, Mitchell J, et al. Gender differences in depression: Findings from the STAR*D study. *J Affect Disord.* 2005;87(2-3):141-50.
- Heimann I. Viktig bok om könets betydelse för psykisk sjukdom. *Läkartidningen.* 2005;102(14):1082.
- Bogner HR, Gallo JJ. Are higher rates of depression in women accounted for by differential symptom reporting? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004;39(2):126-32.
- Rydén J. Kvinnors problem medicinerat: ett seminarium om depression ur ett genusperspektiv. *Forska.* 2005(3):8-9.
- Cahill L. His brain, her brain. *Sci Am.* 2005;292(5):40-7.
- Brown GW, Harris TO, Eales MJ. Aetiology of anxiety and depressive disorders in an inner-city population. 2. Comorbidity and adversity. *Psychol Med.* 1993;23(1):155-65.
- Kendler KS, Myers J, Prescott CA. Sex differences in the relationship between social support and risk for major depression: a longitudinal study of opposite-sex twin pairs. *Am J Psychiatry.* 2005;162(2):250-6.
- Iverson GL, Thordarson DS. Women with low activity are at increased risk for depression. *Psychol Rep.* 2005;96(1):133-40.
- Eriksson E, Andersch B, Ho HP, Landén M, Sundblad C, Yonkers K, et al. Premenstrual dysphoria: an illustrative example of how serotonin modulates sex steroid-related behaviour. *CNS Spectrums.* 2001;6(2):141-8.
- Young MA, Scheftner WA, Fawcett J, Klerman GL. Gender differences in the clinical features of unipolar major depressive disorder. *J Nerv Ment Dis.* 1990;178(3):200-3.
- Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, Nassir Ghaemi S, Joffe H, Kim DR, et al. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord.* 2005;7(5):465-70.
- Raskin A. Age-sex differences in response to antidepressant drugs. *J Nerv Ment Dis.* 1974;159(2):120-30.
- Davidson J, Pelton S. Forms of atypical depression and their response to antidepressant drugs. *Psychiatry Res.* 1986;17(2):87-95.
- Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, Taylor BP, Tisminetzky MS, Petkova E, et al. Are there differences between women's and men's antidepressant responses? *Am J Psychiatry.* 2002;159(11):1848-54.
- Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry.* 2000;157(9):1445-52.
- Baca E, Garcia-Garcia M, Porrás-Chavarino A. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in patients with nonmelancholic depressive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004;28(1):57-65.
- Grigoriadis S, Kennedy SH, Bagby RM. A comparison of antidepressant response in younger and older women. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(4):405-7.
- Wohlfarth T, Storosum JG, Elferink AJ, van Zwieten BJ, Fouwels A, van den Brink W. Response to tricyclic antidepressants: independent of gender? *Am J Psychiatry.* 2004;161(2):370-2.

Det finns fler än 30 000 artiklar i Läkartidningens artikelarkiv.

Som medlem i Sveriges läkarförbund når du arkivet via www.lakartidningen.se

Utmanande saklig

Läkartidningen