

Behandling av depressionssjukdomar

SBU:s rapport om behandling av depressionssjukdomar bygger på en systematisk och kritisk genomgång av den vetenskapliga litteraturen på området.

Rapporten ingår i en rapportserie som publiceras av SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering).

Denna skrift är ett särtryck av sammanfattning och slutsatser från rapporten, vilka har godkänts av SBU:s styrelse och råd.

Behandling av depressionssjukdomar

En systematisk litteraturöversikt

Kansli

NINA REHNQVIST
Chef SBU

Styrelse

KERSTIN HAGENFELDT
Karolinska Institutet
(Ordförande)

EVA FERNVALL MARKSTEDT
Vårdförbundet

BERNHARD GREWIN
Sveriges läkarförbund

THOMAS IHRE
Svenska Läkaresällskapet

STEN LINDAHL
Vetenskapsrådet

TORE LÖWSTEDT
Landstingsförbundet

MADELEINE ROHLIN
Tandvårdshögskolan, Malmö

ULF WETTERBERG
Landstingsförbundet

KERSTIN WIGZELL
Socialstyrelsen

GUNNAR ÅGREN
Statens folkhälsoinstitut

ULLA ÅHS
Svenska Kommunförbundet

Råd

PETER ASPELIN
Huddinge Universitets-
sjukhus (Ordförande)

HANS-OLOV ADAMI
Karolinska Institutet

ANDERS ANELL
Institutet för hälso- och
sjukvårdsekonomi, Lund

BJÖRN BEERMANN
Läkemedelsverket, Uppsala

DAVID BERGQVIST
Akademiska sjukhuset,
Uppsala

LISA EKSELIUS
Uppsala universitet

MATS ELIASSON
Sunderby sjukhus, Luleå

ANN-KATHRINE GRANÉRUS
Universitetssjukhuset,
Linköping

BJÖRN KLINGE
Karolinska Institutet

ANDERS LINDGREN
Socialdepartementet

KERSTIN NILSSON
Universitetssjukhuset,
Örebro

JAN PALMBLAD
Karolinska Institutet

MÅNS ROSÉN
Socialstyrelsen

GUNNEVI SUNDELIN
Umeå universitet

GIGGI UDÉN
Malmö högskola

Sammanfattning av SBU:s rapport om:

Behandling av depressionssjukdomar

En systematisk litteraturöversikt

Februari 2004

Projektgrupp:

Marie Åsberg
(ordförande)

Finn Bengtsson

Ingrid Håkanson
(projektassistent)

Bo Hagberg

Freddie Henriksson
Ingvar Karlsson

Siv Kimbré

Anne-Liis von

Knorrning

Ingvar Krakau

Björn Mårtensson
Aleksander Mathé

Håkan Orlander

Sten Thelander

(projektsamordnare)

Sakkunniga bedömare av manuskriptet:

Bengt-Åke Armelius

Per Bech

Lars F Gram

Ulrik Malt

Bengt Mattsson

Lil Träskman-Bendz

Rapport: Behandling av depressionssjukdomar • Typ: Systematisk litteraturöversikt

ISBN: 91-87890-87-9, 91-87890-88-7, 91-87890-94-1

Rapportnr: 3 volymer, 166/1+2+3 • Utgivningsår: 2004

Slutsatser

- ❑ Målsättningen med depressionsbehandlingen ska vara tillfrisknande, vilket inte bara innebär frihet från depressionsymtom 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 (TCA) (Evidensstyrka 1), samt sannolikt lika effektiva som selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI) (Evidensstyrka 2).
- ❑ Vid svåra depressioner, som t ex melankoli och vid psykotiska depressioner är läkemedel och elektrokonvulsiv behandling (ECT) de bäst dokumenterade behandlingarna (Evidensstyrka 2).
- ❑ Effekten av antidepressiva läkemedel och ECT uppträder snabbare än effekten av psykologiska behandlingar (Evidensstyrka 2).
- ❑ En gles fortsatt psykoterapeutisk 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 pga utebliven effekt eller pga 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 1 år minskar ytterligare återfallsrisken.
- ❑ Patienter som har ofta återkommande eller särskilt svåra depressiva episoder får en halverad återfallsrisk under fortsatt läkemedelsbehandling i upp till 3 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 symptom på beroende såsom betydande dosökning, ständiga aktiviteter relaterade till tablettintaget samt ett försummande av arbete, vänner och intressen, inte förekommer.
- ❑ Vid kronisk låggradig nedstämdhet (dystymi) har läkemedelsbehandling större effekt än psykoterapi (Evidensstyrka 1).

- ❑ Elektrokonvulsiv terapi (ECT) är en effektiv och säker behandlingsmetod, med snabbare och större effekt än av läkemedelsbehandling (Evidensstyrka 1). Sannolikheten att återinsjukna är dock stor och det finns begränsad kunskap om vilka läkemedel som är effektiva som förebyggande behandling (Evidensstyrka 2).
- ❑ Transkraniell magnetstimulering (TMS) och vagusnervstimulering (VNS) är experimentella behandlingar som inte har tillräckligt vetenskapligt stöd för att användas i rutinsjukvården.
- ❑ Vid årstidsrelaterade depressionstillstånd har ljusterapi inte en säkerställd större effekt än placebo.
- ❑ Johannesört har en dokumenterad effekt mot kortvariga och lindriga depressioner (Evidensstyrka 2), men effekten vid långtidsbehandling har inte studerats. Preparatet påskyndar nedbrytningen av många vanliga läkemedel (bl a blodfett-sänkare, blodförtunnande medel, p-piller och immunhämmande medel som ges efter transplantationer) vilket kan medföra att effekten av dessa mediciner minskar eller uteblir.
- ❑ Bättre behandlingsresultat än av rutinvård har uppnåtts i utländska primärvårdsstudier när organisationen innehållit patientundervisning, telefonstöd till patienter, elektroniska påminnelser om behandlingsprinciper samt god tillgång till psykiatriker och psykologer med utbildning i korttidspsykoterapier (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 för depressionsbehandling i denna åldersgrupp i Sverige.
- ❑ 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 effekten av behandling med antidepressiva läkemedel och psykoterapi hos äldre upp till 75 år (Evidensstyrka 1), men studier på 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 den förebyggande effekten har måttligt vetenskapligt stöd (Evidensstyrka 2).
- ❑ Några läkemedel som ursprungligen utvecklades för behandling av epilepsi har effekt vid mani (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.

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 med 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 bero på flera olika orsaker, bl a att studien varit för liten, eller att den haft stora brister, eller att studier inte gjorts.



SBU:s sammanfattning

Bakgrund

Medan sorg, besvikelser och tillfälliga humörsveckor 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. Detta är inte något som är unikt för psykiatrin, men blir extra tydligt här eftersom det saknas biologiska förändringar som är så specifika för depressionstillståndet att de kan bidra till diagnosen.

I de studier som rapporten bygger på har flera olika versioner av olika diagnostiska system använts. Gemensamt för dessa är att de sätter upp regler för hur diagnoser ska 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 intervjuskalorna är Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) och Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Den vanligaste självskattningsskalan är Beck Depression Inventory (BDI). I läkemedelsstudier används oftast någon av de båda första, medan psykoterapistudier företrädesvis använder BDI.

Depressionssjukdomarna är bland de viktigaste orsakerna till ohälsa, produktivetsbortfall och arbetsoförmåga i hela världen.

I en internationell kartläggning som Världsbanken och Världshälsoorganisationen (WHO) publicerade 1997 var det bara luftvägsinfektioner, diarrésjukdomar och spädbarnssjukdomar 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 depressionen stora belopp. Ett stort antal undersökningar har visat att samtidigt depression komplicerar förloppet av flera kroppsliga sjukdomar, bl a genom sämre följsamhet med behandlingar och en ohälsosammare livsstil. Ett försök att beräkna summan av direkta och indirekta kostnader i Sverige under 1997 gav siffran 12 miljarder kronor på 1 år.

Många, men inte samtliga, studier talar för att depressioner blivit vanligare under de senaste 50 åren och att debuten sker i lägre åldrar. Någon vetenskapligt accepterad förklaring till sådana förändringar har inte kunnat presenteras ännu, men förändringarna i förekomst och i debutålder är ytterst svåra att förklara med biologiska faktorer. Det är huvudsakligen de lindriga och måttliga depressionerna som ökat, medan förekomsten av de svårare förefaller oförändrad. Detta kan dock bero på att depressioner upptäcks och behandlas tidigare och kanske därför inte når en större svårighetsgrad.

I Faktaruta – diagnostik – 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 baserade 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.

Faktaruta – 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.

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 2 veckorna
- B. att detta inte kan förklaras av annan kroppslig eller psykisk störning
- C. att minst ett av följande symtom 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 all 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 vikten.

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

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

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

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 självföreläuser och självmordstankar samt ofta framträdande kroppsliga symtom bland de som redovisats under punkt C.

Epidemiologi

De flesta moderna undersökningar av depressionssjukdomarnas förekomst har gjorts på ett slumpmässigt urval av den vuxna befolkningen i olika länder. I de flesta fall har åldersintervallet varit 18–60 år, men enstaka studier har också inkluderat de mellan 15 och 18 år respektive upp till 65 år. Lekmannaintervjuare har specialtränats i att använda frågeformulär som utvecklats för att ställa eller utesluta olika psykiatriska diagnoser. Sådana studier har gjorts i bl a USA, England, Kanada, Australien och Norge, men inte i Sverige. Beroende på frågeformulärets utformning och vilken version av de stora diagnosystemen Diagnostic and Statistical Manual (DSM) och International Classification of Disease (ICD) som använts, samt möjligen även på faktiska nationella skillnader, så ses avsevärda skillnader.

Vid en viss tidpunkt uppfyller mellan 4 och 10 procent av den vuxna befolkningen kriterier för egentlig depression. Livstidsrisken varierar i olika studier från Europa, Nordamerika och Australien mellan 5 och 25 procent för kvinnor och mellan 3 och 10 procent för män. En unik svensk undersökning är den så kallade Lundbystudien som gjordes i Skåne i slutet av 1940-talet och som upprepades efter 25 år. Psykiatriker intervjuade hela befolkningen på totalt cirka 2 500 personer i ett par samhällen utanför Lund. Detta var innan internationella regler för diagnostik infördes, men studiens styrka var att intervjuerna gjordes av erfarna psykiatriker och att de kriterier man satte upp för att ställa depressionsdiagnosen överensstämmer väl med moderna diagnosystem. 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 riskerade att utveckla 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 sjukdomsepisod senare i livet. För varje ny depression ökar 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.

Patienter med bipolär sjukdom har oftast ett flertal maniska eller depressiva episoder, och liksom för egentliga depressioner blir de friska intervallen allt kortare ju fler episoder patienten drabbas av. Depressiva faser är vanligare än manier för de flesta patienter. Prognosen vad gäller social funktion, arbetsförmåga och för tidig död är sämre än vid egentlig depression.

Könsskillnader

Med ytterst få undantag visar alla studier på en ungefär dubbelt 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 vara mindre. I den forskning som redovisas har fler kvinnor än män studerats. Några säkra skillnader i behandlingseffekt har inte dokumenterats.

Åldersskillnader

Litteraturen om depressioner hos äldre är motsägelsefull. Vissa studier talar för en lika hög frekvens som hos yngre vuxna, andra om en minskning. Mycket av skillnaderna förefaller bero på hur depressionen definieras. Depressioner hos äldre är ofta något mildare, men istället mer långvariga. Förändringar i den åldrande

hjärnan, särskilt vid förekomst av neurologisk sjukdom eller hjärt-kärlsjukdom, avspeglas i en något annorlunda symtombild.

Etniska och geografiska skillnader

Betydande skillnader i depressionsförekomst ses mellan städer och landsbygd, mellan olika europeiska länder och mellan utvecklingsländer och högt utvecklade nationer. Mönstret är inte entydigt, utan både hög och låg depressionsfrekvens ses i utvecklingsländer och i utvecklade länder. I vissa fall kan språkliga och kulturella skillnader i hur emotioner uttrycks och tolkas bidra till skillnaderna.

Sociala skillnader

Fattigdom och andra negativa sociala förhållanden ökar risken att utveckla depression, vars förlopp ofta blir långvarigt och svårbehandlat.

Psyisk 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 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, 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 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 sådana tagits med. Litteratursökning har gjorts i databaserna PubMed, PsychInfo samt The Cochrane Central Register of Controlled Trials. Litteratur t o m 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.

Studierna har granskats med hjälp av en särskild kvalitetsmall. På basen av denna har sedan en global värdering gjorts där såväl tillförlitligheten i resultaten som deras tillämpbarhet i rutin-sjukvård vägts samman.

Några egna metaanalyser har inte genomförts, men ett stort antal publicerade metaanalyser har granskats. De kvalitativa slutsatserna i rapportens olika avsnitt skiljer sig inte i någon väsentlig grad från de resultat som redovisas i välgjorda metaanalyser.

Ett problem är förekomsten av oberoende publikationer av samma studie utan att detta faktum redovisas. Genom noggrann granskning har ett betydande antal sådana studier identifierats. Ett annat problem är tendensen att avstå från att publicera studier vars resultat inte var de förväntade. Denna publiceringsbrist gör att åtskilliga studier som inte visade fördel för en viss behandling aldrig publiceras och att därför effekten av denna behandling överskattas.

Det saknas tillförlitliga metoder för att bedöma om det finns opublicerade studier. Projektgruppen har därför särskilt granskat metoder där få studier har publicerats, eller 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 här dragna slutsatser.

Unipolär depressiv sjukdom

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 som 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 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 primärvården tolereras de så kallade selektiva serotoninupptagshämmarna (SSRI) bättre än de 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 symtomfria.

Längre tids användning av de flesta antidepressiva, särskilt i hög dos, kan medföra utsättningsproblem om behandlingen

avbryts tvärt eller dosen sänks kraftigt. Det innebär att problemen kan ses redan efter någon dags glömd medicinering, och inte bara i samband med planerad behandlingsavslutning.

Utsättningsymtomen kan likna de 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 ifall 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 behandlingsfölsamhet.

De flesta antidepressiva konkurrerar med andra läkemedel om nedbrytningen i levern. Denna konkurrens om de enzym som reglerar nedbrytningsprocessen, och som kan medföra mer uttalade biverkningar, är en viktig faktor vid val av läkemedel när patienten redan behandlas med andra slags farmaka.

Om ingen förbättring ses inom 1 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 ett 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. En ytterligare 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 är oberoende av om patienten har en bipolär sjukdom eller ej.

Slutligen har ECT (elektrokonvulsiv behandling) effekt vid så kallad terapiresistens, men också bara i ungefär hälften av fallen. Man vet däremot inte om det är samma patientgrupp som förbättras av ECT som av litium. Övriga åtgärder vid utebliven behandlingseffekt är fortfarande under utprövning.

Sedan man uppnått symtomfrihet med någon slags läkemedelsbehandling är återfallsrisken mycket hög om behandlingen inte fortsätter med samma doser i minst 6, men i många fall upp till 12 månader.

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 de som behandlas i primärvård.

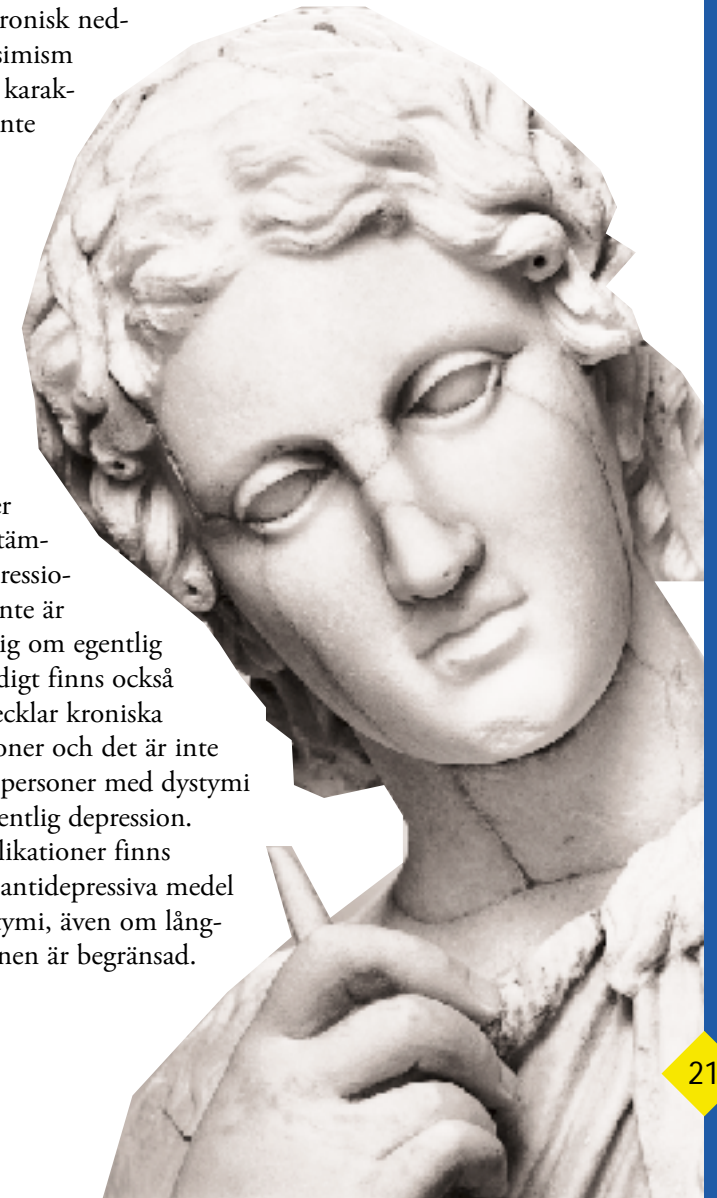
Eftersom varje depression innebär ett lidande för den drabbade och dennes omgivning kan långtidsbehandling för att förebygga nya depressioner bli aktuell. Det finns en omfattande dokumentation för att sådan behandling minskar risken för nya depressioner från drygt 40 procent till under 20 procent under studier som pågått upp till 3 år. Dessa studier har dock haft som gemensamt krav för att ta med patienter att dessa haft minst två eller ibland tre depressioner under de föregående 5 åren. För patienter som har glesare depressionsepisoder vet man inte om en förebyggande behandling är effektiv.

Betydande ärftlighet för depression, egna eller släktingars allvarliga självmordshandlingar, förekomst av psykotiska inslag eller särskilt svår depressionsepisod kan motivera profylaktisk behand-

ling redan efter första depressionen, men denna kliniskt inte ovanliga problematik har inte studerats i jämförande undersökningar.

Behandling av dystymi (långvarig låggradig depression)

Av tradition har kronisk nedstämdhet och pessimism betraktats som en karaktärsstörning som inte påverkas av läkemedel utan möjligen av långvarig psykodynamisk terapi. Dagens diagnostik kräver att personen under minst 2 års tid varit nedstämd, med bara kortvariga perioder av normal sinnesstämning, men att depressionens omfattning inte är sådan att det rör sig om egentlig depression. Samtidigt finns också personer som utvecklar kroniska egentliga depressioner och det är inte heller ovanligt att personer med dystymi har episoder av egentlig depression. Givet dessa komplikationer finns starkt stöd för att antidepressiva medel har effekt vid dystymi, även om långtidsdokumentationen är begränsad.



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 60-tal studier har gjorts på bl a patienter med diabetes, cancer, MS, HIV och stroke. Såväl tricykliska antidepressiva läkemedel som SSRI och andra antidepressiva har använts, och i flertalet studier finner man en signifikant antidepressiv effekt.

Behandlingar av särskilda depressionstyper

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

ECT 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 belegg för att ECT kan orsaka minnesförlust för tiden före behandling eller påverka nyinläringen.

Speciellt i länder där ECT-användningen är förbjuden eller starkt begränsad har man studerat effekten av olika läkemedel vid psykotiska depressioner. En kombination av antidepressiva och antipsykotiska medel har bättre effekt än dessa läkemedel givna var för sig. Kombinationsbehandlingen är förknippad med mycket biverkningar, särskilt vid behandling av gamla, och har aldrig jämförts med ECT-behandling.

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

Om ECT getts pga utebliven effekt av läkemedel finns inga studier som visar vilken fortsättningsbehandling som är verksamt. En studie på en grupp som behandlats med ECT av skilda orsaker fann att litium i kombination med nortriptylin var effektivare än enbart nortriptylin. Eftersom det inte ingick någon grupp som endast behandlades med litium, vet man inte om även behandling med enbart litium skulle haft en skyddande effekt. Fortsättningsbehandling med ECT används i viss utsträckning, men har inte jämförts med läkemedel eller simulerad ECT i någon ännu publicerad studie.

Experimentella metoder

Genom att utsätta hjärnan för starka, fokuserade, magnetpulser kan man utlösa muskelaktivitet i armar och ben, vilket används för att kartlägga utbredningen av olika nervskador. Forskare tyckte sig se att patienter med neurologiska sjukdomar och samtidig depression förbättrades i depressionen efter en sådan stimulering som kallas transkranieell magnetstimulering (TMS). Ett ansevärt antal studier har gjorts på olika former av depression, i stor utsträckning i syfte att undersöka om TMS skulle kunna vara ett alternativ till ECT, men utan denna behandlings kortvariga effekt på minnesfunktioner. Resultaten är motstridiga och vare sig platsen för stimulering, magnetfältets styrka eller antalet behandlingar som behövs är ännu fastställda varför metoden fortfarande måste betraktas som experimentell.

Samma slutsats gäller även vagusnervstimulering (VNS) där elektroder från en slags pacemaker opereras in och ansluts till vänster vagusnerv i höjd med halsregionen för att stimulera nervens banor till hjärnan. Flera studier pågår men har inte slutrapporterats. Metoden är avsedd att användas när ingen annan behandling haft effekt. Dock förefaller effekten vara mindre om redan ECT prövats utan framgång.

Behandling av årstidsrelaterade depressioner

Vissa depressiva tillstånd uppträder huvudsakligen under den mörka årstiden och har ofta atypiska drag med ökat sömnbehov 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. Eftersom även vinterns svaga sol ger en starkare ljusexponering på näthinnan än den som uppnås i ljusterapi hade jämförelser med sådan utevistelse varit värdefull. De få publicerade studier som jämfört ljusbehandling med läkemedel (SSRI) har inte funnit skillnader i effekt, vilket antingen kan bero på att studierna varit för små för att kunna påvisa skillnader, eller på att inte heller antidepressiva har någon specifik effekt vid detta slags depressionstillstånd. En större studie som publicerades nyligen visade en signifikant bättre effekt av SSRI-preparatet sertralinn än av placebo, men någon jämförelse med ljusbehandling ingick inte. De studier som gjorts har inte kunnat visa att ljusbehandlingens antidepressiva effekt skiljer sig från den som uppnås av 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 verksamma 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 hos konventionella antidepressiva. Vid djupare eller mer kroniska depressioner har preparatet ingen effekt. Långtidsstudier saknas helt.

Johannesört ger få och milda biverkningar, men kan kraftigt störa effekten av en rad viktiga läkemedel (p-piller, cyklosporin, warfarin, simvastatin, nifedipin, anti-HIV-medel, teofyllamin) genom påverkan på de leverenzymerna som bryter ner dessa läkemedel. Dessutom förstärks effekten av läkemedel som påverkar serotoninsystemet vilket i sällsynta fall kan utlösa ett så kallat serotoninergt syndrom som är livshotande. Tillståndet präglas av förvirring, feber och cirkulationspåverkan vilket kan leda till medvetlöshet och cirkulationskollaps.

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 verksamma mekanismen i olika psykoterapiformer kan givetvis detta också gälla fysisk aktivitet som ju ofta förenas med olika sociala kontakter.

Psykoterapeutiska behandlingsformer

De behandlingar som visats ha effekt mot depressiva tillstånd omfattar oftast 15–20 behandlingstimmar och kan ske individuellt, i par eller i grupper. Fokuseringen har varit olika i olika terapiformer, men har haft 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.

De psykoterapiformer som har mest omfattande stöd i kliniska studier är beteendeterapi, kognitiv terapi och olika kombinationer av dessa båda. När relationsproblem förefaller centrala har interpersonell psykoterapi och parterapi dokumenterad effekt. Ett antal studier av korttids terapier 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 med interpersonell terapi. Även om vissa tidiga studier använde alltför låga läkemedelsdoser 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 dessa slags studier. Det finns visst stöd för att depressioner med framträdande symtom som störd 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 1 års läkemedelsbehandling finner man att antalet nya depressionsepisoder efter avslutad psykoterapi och under kommande 18 månader är färre än de 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.

Dessa resultat har gjort att man prövat med olika former av underhållspsykoterapi, ofta ett terapitillfälle i månaden, men vid återkommande depressioner har vare sig kognitiv terapi eller interpersonell psykoterapi visats skydda mot återfall i samma utsträckning som antidepressiva läkemedel.

För patienter som förbättrats av läkemedel men som inte uppnått full symtomfrihet är återfallsrisken hög. Flera studier har visat att ett tillägg av kognitiv psykoterapi minskar återfallen signifikant, och i mindre studier under upp till 6 år.

En omfattande forskning och metodutveckling sker inom detta område. Syftet är att optimera behandlingsinsatserna, identifiera verkningmekanismer samt att se om metoderna kan läras ut till andra än de med omfattande psykoterapiutbildning. Flera försök pågår eller har slutförts där olika internetbaserade behandlingsprogram provas.

Upptäckt och behandling av patienter med depression i primärvården

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

Studier som jämfört hur det gått för patienter som upptäckts respektive gått oidentifierade har inte visat någon skillnad i psykisk hälsa efter 1 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 1 år jämfört med rutinemässigt 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.

Det finns ett stort behov av studier i svensk primärvård av olika modeller för förstärkt omhändertagande av personer med depression för att ta reda på om olika sådana förändringar kan ge bättre resultat av depressionsbehandlingen än i dagens primärvård.

Behandling av barn och ungdomar

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

Det finns starkt stöd för att tricykliska antidepressiva inte är effektivare än placebo hos barn, men marginellt bättre än placebo



hos ungdomar. I båda åldersgrupperna är behandlingen förknippad med betydande biverkningsrisker.

Det finns ett begränsat stöd för att SSRI-preparatet 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. Av de tre studierna med fluoxetin har de båda som visade signifikant effekt av samma forskargrupp. Den enda studien av sertralin som publicerats visar däremot en mycket liten skillnad i effekt mellan läkemedlet och placebo, men genom studiens storlek blir skillnaden likväl statistiskt signifikant. De deltagande barnen och tonåringarna hade dessutom ovanligt långdragna depressioner, och hade rekryterats vid mer än 50 centra i många länder och flera världsdelar. Det medförde att det genom-snittliga centrat rekryterade åtta patienter på två år vilket starkt talar mot att deltagarna är representativa för unga med depressioner.

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 självdestruktivt 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. Den brittiska läkemedelsmyndigheten MHRA har nyligen förklarat att enbart fluoxetin har en rimlig effekt – säkerhetsdokumentationer.

Effekter av längre tids behandling med antidepressiva på det centrala nervsystemet som befinner sig under utveckling är otillräckligt studerade. Det finns ett stort behov av långtidsstudier med olika tekniker för att avbilda hjärnans strukturer och funktioner och av psykologiska mätningar, innan det blir rutin med läkemedelsbehandling av barn och ungdomar med depressioner. De båda SSRI-preparaten sertralin och fluvoxamin är godkända för behandling av tvångssyndrom, även hos barn, men specifika stu-

dier av effekten på det centrala nervsystemet saknas även för denna patientgrupp.

Ett fåtal studier har gjorts med barn till föräldrar med depressionssjukdom, för att se om psykologiska insatser kan förebygga eller fördröja utvecklingen av depressioner. Några säkra slutsatser om effekt kan för närvarande inte dras.

Behandling av äldre

Flertalet studier av äldre har endast tagit med personer under 75 år och har oftast endast tagit med patienter med egentlig depression. Samtidigt har många studier visat att många äldre oftare har en 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 tid än hos yngre innan en behandlingseffekt blir märkbar och efter avslutad fortsättningsbehandling är risken för återinsjuknande högre än hos yngre.

På teoretiska grunder finns det skäl att undvika antidepressiva med antikolinerga egenskaper, eftersom dessa kan försämra minnet 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.

Bipolär sjukdom

Behandling av bipolära sjukdomar – akut mani

Maniska episoder kännetecknas av förhöjd sinnesstämning, expansiva planer, snabba associationer, försämrat omdöme och gränslöshet i nya kontakter, men i sina svårare former också av vanföreställningar och aggressivitet. Kännetecknande för manier är en begränsad eller obefintlig insikt om tillståndets onormala natur, vilket gör att många behandlingsinsatser måste göras mot patientens vilja.

Rekryteringen av patienter med mildare former av mani har blivit allt vanligare i nyare studier, i synnerhet om placebo ingår som ett behandlingsalternativ. Detta gör det inte sällan svårt att generalisera studiernas resultat till de svårare formerna av mani. Vid svåra maniska sjukdomstillstånd är det nästan alltid nödvändigt att använda flera slags läkemedel, och inte sällan att ge dessa i injektionsform.

I flertalet av de utförda studierna värderas endast effekten av ett läkemedel, eller så tillåts behovsmedicinering i så stor omfattning att det inte går att urskilja om det är behovsmedicinen eller de studerade preparaten som varit verksamma.

De preparat som har bäst dokumentation är litium, valproat och neuroleptika. Även det äldre antiepileptiska preparatet karbamazepin har dokumenterad effekt vid mani. Effekten av litium kommer ganska långsamt varför samtidig akutbehandling med neuroleptika eller bensodiazepiner är vanligt. Nyare antipsykosmedel har inte en dokumenterat större effekt än de äldre preparaten, men de orsakar extrapyramidala biverkningar i mindre utsträckning.

Klinisk erfarenhet och öppna studier talar för att ECT är en effektiv behandling vid svår mani, men endast en jämförande studie gentemot litium har publicerats.

Det saknas studier av psykoterapeutiska behandlingsformer vid akut mani.

Det finns svagt stöd för hur eventuell fortsättningsbehandling ska ske, med undantag för litium. Det vanliga är att den behandling som getts mot den akuta manin fortsätter vilket medför att många med bipolär sjukdom långtidsbehandlas med neuroleptika. För denna praxis finns inget vetenskapligt stöd i publicerade studier.

Behandling av depression som del i en bipolär sjukdom

Observationsstudier talar för att behandling med antidepressiva riskerar att utlösa akuta manier, men också tillstånd av ”rapid cycling”, dvs mer än tre episoder av mani eller depression under 1 år. Dessa studier talar också för att risken är större med de tricykliska antidepressiva än med SSRI-preparaten.

Samtidigt är det så att de flesta bipolära tillstånd börjar med en depression, och att inte ens en utförlig sjukhistoria alltid kan avslöja en disposition för ett sådant tillstånd.

Litium är den bäst dokumenterade behandlingen av bipolär depression och vid redan pågående litiumbehandling finns stöd för effekt av en doshöjning.

Om detta inte är tillräckligt finns visst stöd för tilläggsbehandling med ett SSRI-preparat eller med det antiepileptiska preparatet lamotrigin. Valproat, karbamazepin och neuroleptika har svag dokumentation för denna indikation.

Öppna studier talar för effekt av ECT, men förenat med en stor risk att utlösa mani.

Långtidsbehandling av bipolär sjukdom

Litium har den mest omfattande dokumentationen när det gäller effekt, men förebygger främst maniska episoder. Karbamazepin har en profylaktisk effekt som dock vid jämförelse med litium är svagare. Valproat saknar tillfredsställande stöd i publicerade studier och det saknas helt publikationer av de antipsykotiska medlens långtidseffekt vid bipolär sjukdom. Lamotrigin visade effekt i två

studier där det jämfördes med litium och placebo. Effekten var främst att förebygga eller fördröja nya depressiva episoder. Ingen av de tre dokumenterade behandlingarna har effekt på mer än en begränsad del av patienterna med bipolär sjukdom. I praktiken kombineras de olika preparaten på olika sätt utan att effekten av dessa kombinationer studerats systematiskt. Flera stora studier pågår dock, men kommer inte att slutrapporteras på flera år.

Ett fåtal, men väljorda, studier har nyligen publicerats vilka talar för förbättrad profylaktisk effekt av ett tillägg med kognitiv psykoterapi respektive med ett psykopedagogiskt program.

I en enkät till svenska psykiatriska kliniker om vården av patienter med bipolär sjukdom framkom att ytterst få kliniker hade annan verksamhet än en specialiserad litiummottagning. Många läkemedel med svag effektdokumentation användes och kombinerades i stor omfattning. Speciella psykologiska och pedagogiska insatser för patienter och deras anhöriga var ytterst ovanliga. Ny svensk forskning bekräftar den kraftigt ökade självmordsrisken vid bipolär sjukdom.

Således har såväl den farmakologiska som den psykosociala behandlingen av patienter med bipolär sjukdom en otillräcklig vetenskaplig kunskapsbas och ett påtagligt svagt organisatoriskt stöd.

Aspekter på kostnadseffektivitet

Ett betydande antal studier har gjorts där nyare läkemedel jämförs med äldre och ofta billigare medel. En kritisk granskning av dessa talar för att de totala kostnaderna skiljer sig obetydligt vid jämförelser mellan äldre och nyare antidepressiva. Om man ser på observationsdata och livskvalitetsforskning förefaller dock de nyare preparaten ha fördelar. Kostnadseffektiviteten av psykoterapeutiska metoder har inte jämförts med läkemedelsbehandling i några studier av sådan kvalitet att det är möjligt att dra några slutsatser.

De primärvårdsprogram som i USA visats ge bättre behandlingsresultat har i oberoende studier visat en kostnadseffektivitet,

men vars relevans dock har ifrågasatts eftersom man inte har lyckats införliva dessa i den amerikanska rutinsjukvården pga oenighet om vem som ska stå för de ökade direkta kostnaderna.

Behov av forskning

Trots den mycket omfattande litteraturen som finns om unipolära depressioner finns stora kunskapsluckor. Effekten av de enskilda behandlingarna är ofta otillräcklig för att patienterna ska bli helt återställda. Kunskaperna om värdet av att byta behandlingstyp eller av att kombinera olika behandlingar är begränsade. Den profylaktiska behandlingen med antidepressiva läkemedel har god effekt, men var femte patient återinsjuknar trots sådan behandling inom 3 år.

Behandlingen av barn och ungdomar respektive de mycket gamla är mycket bristfälligt studerad.

Frågan om en framgångsrik behandling av depression, vid samtidig kroppslig sjukdom, har en gynnsam effekt även på den kroppsliga sjukdomen, är inte besvarad.

Vilken behandling som effektivast förebygger återinsjuknanden efter en framgångsrik behandling med ECT är otillräckligt studerat.

De metoder och organisationsmodeller som visat förbättrade resultat av depressionsbehandling i primärvården har aldrig prövats i Sverige.

Värdet av självhjälpsbehandlingar i form av skrifter med övningar eller datorbaserade behandlingsprogram är otillräckligt klarlagt.

Dagens behandling av personer med bipolära syndrom, i såväl depressiva som maniska faser och i profylaktiskt syfte, har ett mycket otillfredsställande stöd i kontrollerade studier. Hur den mycket allvarliga prognosen ska kunna förbättras borde vara ett centralt forskningsområde för både farmakologiskt och psykosocialt inriktade forskare.

Rapporter publicerade av SBU

Gula rapporter

Behandling av depressionssjukdomar (2004), tre volymer, nr 166/1+2+3

Sjukskrivning – orsaker, konsekvenser och praxis (2003), nr 167

Osteoporos – prevention, diagnostik och behandling (2003), två volymer, nr 165/1+2

Hörapparat för vuxna – nytta och kostnader (2003), nr 164

Strålbehandling vid cancer (2003), två volymer, nr 162/1+2

Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism (2002), tre volymer, nr 158/1+2+3

Att förebygga karies (2002), nr 161

Fetma – problem och åtgärder (2002), nr 160

Behandling med östrogen (2002), nr 159

Behandling av alkohol- och narkotikaproblem (2001), två volymer, nr 156/1+2

Cytostatikabehandling vid cancer/Chemotherapy for cancer (2001), två volymer, nr 155/1+2

Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (2000), nr 153

Behandling av astma och KOL (2000), nr 151

Ont i magen – metoder för diagnos och behandling av dyspepsi (2000), nr 150

Ont i ryggen, ont i nacken (2000), två volymer, nr 145/1+2

Behandling av urininkontinens (2000), nr 143

Avancerad hemsjukvård och hemrehabilitering (1999), nr 146

Prognostiska metoder vid akut kranskärlssjukdom (1999), nr 142

Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet (1998), nr 139

Metoder för rökavvänjning (1998), nr 138

Reumatiska sjukdomar, Volym 1, Analys av området (1998), nr 136/1

Reumatiska sjukdomar, Volym 2, Litteraturgranskning (1998), nr 136/2

Att förebygga sjukdom – med antioxidanter, Volym 1 (1997), nr 135/1

Antioxidanter, Cancersjukdomar (1997), två volymer, nr 135/2:1 + nr 135/2:2

Att förebygga sjukdom i hjärta och kärl (1997), nr 134

Behandling med neuroleptika (1997), två volymer, nr 133/1+2

Behandling med östrogen (1996), nr 131

Strålbehandling vid cancer, Volym 1 (1996), nr 129/1

Strålbehandling vid cancer, Volym 2, Litteraturgranskning (1996), nr 129/2

Mätning av bentätthet (1995), nr 127

Massundersökning för prostatacancer (1995), nr 126

Trafikolycksfall (1994), nr 122

Måttligt förhöjt blodtryck (1994), nr 121

Gendiagnostik med PCR (1993), nr 118

Retinopati vid diabetes – värdet av tidig upptäckt (1993), nr 117

Slaganfall (1992), nr 116

Magnetisk resonanstomografi (1992), nr 114

Epilepsikirurgi (1991), nr 110

Benmärgrstransplantation (1991), nr 109

Ont i ryggen – orsaker, diagnostik och behandling (1991), nr 108

Gastroskopi – vid utredning av ont i magen (1990), nr 104

Ont i ryggen – ett samhällsproblem (1989), nr 107

Stötvågsbehandling av njursten och gallsten (1989), nr 106

Kärlkirurgi vid åderförkalkning i benen (1989), nr 105

Preoperativa rutiner (1989), nr 101

Vita rapporter

Evidensbaserad äldreomsorg (2003), nr 163

Rökning och ohälsa i munnen (2002), nr 157

Placebo (2000), nr 154, Ges ut av Liber

Behov av utvärdering i tandvården (2000), nr 152

Sveriges ekonomi och sjukvårdens III, Konferensrapport (2000), nr 149

Alert – Nya medicinska metoder (2000), nr 148

Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF) (2000), nr 147

Patient-läkarrelationen (1999), Ges ut av Natur och Kultur, nr 144

Evidensbaserad omvårdnad: Behandling av patienter med schizofreni (1999), nr 4

Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med depressionssjukdomar (1999), nr 3

Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med måttligt förhöjt blodtryck (1998), nr 2

Evidensbaserad omvårdnad: Strålbehandling av patienter med cancer (1998), nr 1

Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med ländryggsbesvär (1999), nr E102

Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med nackbesvär (1999), nr E101

Smärtor i bröstet: Operation, ballongvidgning, medicinsk behandling (1998), nr 140

Sveriges ekonomi och sjukvårdens II, Konferensrapport (1998), nr 137

Längre liv och bättre hälsa – en rapport om prevention (1997), nr 132

Sveriges ekonomi och sjukvårdens I, Konferensrapport (1995), nr 128

Den medicinska utvecklingen i Sverige 1960–1992 (1995), nr 124

Behov av utvärdering inom sjuksköterskans arbetsområde (1994), nr 123

Behov av utvärdering i psykiatri (1992), nr 112

Alert rapporter

Utvärderingar av nya medicinska metoder. Finns i pdf-format på www.sbu.se/alert

Engelska rapporter

Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), nr 4e

Chemotherapy for Cancer (2001), nr 155/2

CABG/PTCA or Medical Therapy in Anginal Pain (1998), nr 141e

Bone Density Measurement, Journal of Internal Medicine,
Volume 241 Suppl 739 (1997), 127/suppl

Mass Screening for Prostate Cancer, International Journal of Cancer,
Suppl 9 (1996), 126/suppl

Radiotherapy for Cancer, Volume 1, Acta Oncologica, Suppl 6 (1996), 129/1/suppl

Radiotherapy for Cancer, Volume 2, Acta Oncologica, Suppl 7 (1996), 129/2/suppl

Critical Issues in Radiotherapy (1996), nr 130e

Hysterectomy – Ratings of Appropriateness... (1995), 125e

Moderately Elevated Blood Pressure, Journal of Internal Medicine,
Volume 238 Suppl 737 (1995), 121/suppl

CABG and PTCA. A Literature Review and Ratings... (1994), 120e

Literature Searching and Evidence Interpretation (1993), 119e

Stroke (1992), 116e

The Role of PTCA (1992), 115e

The Problem of Back Pain – Conference Report (1989), 107e

Preoperative Routines (1989), 101e

Vill du beställa dessa rapporter?

Alla rapporter kan beställas via www.sbu.se, telefon 08-412 32 00
eller fax 08-411 32 60. Se även beställningskupongen.

Regeringens uppdrag till SBU innebär i korthet följande:

- SBU ska utvärdera hälso- och sjukvårdens metoder genom att systematiskt och kritiskt granska det vetenskapliga underlaget på området.
- SBU:s utvärderingar ska omfatta såväl medicinska aspekter som etiska, sociala och ekonomiska konsekvenser av att medicinska och odontologiska metoder sprids och tillämpas.
- SBU:s utvärderingar ska sammanställas, presenteras och spridas på ett sådant sätt att alla berörda har möjlighet att ta del av kunskaperna.
- SBU ska genom informations- och utbildningsinsatser medverka till att dessa kunskaper används för att rationellt utnyttja givna resurser inom hälso- och sjukvården.
- SBU ska tillvarata nationella och internationella erfarenheter och resultat på området samt vara ett fokus i Sverige när det gäller utvärdering av medicinska metoder. Arbetet ska bedrivas på ett sådant sätt att verksamheten röner framgång och respekt såväl nationellt som internationellt.