

SBU:s styrelse och råd

Kansli

NINA REHNQVIST-AHLBERG
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 Universitetssjukhus
(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

Behandling av depressionssjukdomar

En systematisk litteraturöversikt

Volym 2

Maj 2004



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering

The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) är en statlig myndighet som utvärderar sjukvårdens metoder. SBU analyserar nytta och kostnader för olika medicinska metoder och jämför vetenskapens ståndpunkt med svensk vårdpraxis. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas. Välkommen att besöka SBU:s hemsida, www.sbu.se

SBU ger ut tre serier av rapporter. I den första serien presenteras utvärderingar som utförts av SBU:s arbetsgrupper. Dessa utvärderingar åtföljs alltid av en syntes med förslag till åtgärder, utarbetade av SBU:s styrelse och råd. Denna rapportserie ges ut med gula omslag. I den andra serien, med vita omslag, presenteras aktuella kunskaper inom något område av sjukvården där behov av utvärdering kan föreligga. Den tredje serien, Alert-rapporterna, avser tidiga bedömningar av nya metoder inom hälso- och sjukvården.

Rapporten "Behandling av depressionssjukdomar" består av tre volymer (nr 166/1+2+3) och kan beställas från:

SBU, Box 5650, 114 86 Stockholm
Besöksadress: Tyrgatan 7
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60
Internet: www.sbu.se • E-post: info@sbu.se

Grafisk produktion av abc på mac
Tryckt av Elanders Graphic Systems, Göteborg 2004
Rapportnr: 166/2 • ISBN 91-87890-88-7

Behandling av depressionssjukdomar

En systematisk litteraturöversikt

Volym 2

Projektgrupp

Finn Bengtsson	Ingvar Krakau
Bo Hagberg	Aleksander Mathé
Freddie Henriksson	Björn Mårtensson
Ingrid Håkanson	Håkan Ornander
(projektassistent)	Sten Thelander
Ingvar Karlsson	(projektledare)
Siv Kimbré	Marie Åsberg
Anne-Liis von Knorring	(ordförande)

Externa granskare

Bengt-Åke Armelius	Bengt Mattsson
Per Bech	Lil Träskman-Bendz
Lars F Gram	

Innehåll, Volym 2

5. Läkemedelsbehandling av depression vid samtidig kroppslig sjukdom	9
6. Farmakologisk långtidsbehandling av depressioner	51
7. Elektrokonvulsiv behandling vid depression	111
8. Transkraniell magnetisk stimulering (TMS) Vagusnervstimulering (VNS)	151
9. Ljusbehandling och andra behandlingar av vinterdepressioner	181
10. Antidepressiv effekt av johannesörtextrakt	223
11. Upptäckt och behandling av depression i primärvården	237
12. Effekten av behandling med farmaka vid depression hos barn och ungdomar	293
13. Läkemedelsbehandling av äldre med depression	329
14. Behandling av akut mani	375
15. Bipolär sjukdom – långtidsbehandling med läkemedel	407
16. Hälsoekonomiska aspekter på depressionssjukdomen	443
Presentation av projektgruppen och externa granskare	477
Bindningar och jäv	479

Ordlista	481
Appendix 1. Kvalitetsmall	489
Appendix 2. Psykiatriska skalor och diagnossystem	497

Innehållsförteckningarna för Volym 1 och 3 återfinns på sid 506–507

5. Läkemedelsbehandling av depression vid samtidig kroppslig sjukdom

Slutsatser

Depression förekommer oftare hos personer med en rad olika kroniska kroppsliga sjukdomar än hos kroppsligt friska.

De behandlingsstudier som har gjorts ger en begränsad kunskap, men tyder på att behandlingsresultaten är likartade de som uppnås hos kroppsligt friska (Evidensstyrka 2).

Studierna ger inga hållpunkter för att något läkemedel är mer effektivt än något annat, men jämförande studier har gjorts endast i begränsad utsträckning.

Det finns obetydlig kunskap om hur behandling av depression påverkar utgången av den kroppsliga sjukdomen.

Risk för biverkningar har stor betydelse för val av antidepressivt läkemedel vid samtidig kroppslig sjukdom.

Inledning

Depression är överrepresenterad vid en rad somatiska sjukdomar eller sjukdomar i centrala nervsystemet [8,39]. I en systematisk analys av Cole och Dendukuri finner man att sjukdom och ohälsa är en riskfaktor för depressiv sjukdom [17]. Beekman och medarbetare studerade depression och kroppslig sjukdom i en populationsstudie och fann det starkaste sambandet mellan sådana depressiva tillstånd som inte uppfyller diagnoskraven för egentlig depression, ”minor depression”, och kroppslig

sjukdom [6]. Geiselmann och medarbetare fann också samband mellan "minor depression" och kroppslig sjukdom [30].

En rad olika sjukdomar som cancer, diabetes, hjärt-kärlsjukdom, lungsjukdom, stroke, demens, Parkinsons sjukdom och MS har associerats med depression [21,39]. Varför en somatisk sjukdom ökar risken för samtidig depressiv sjukdom är inte känt, och olika mekanismer kan ligga bakom. Sådana mekanismer kan också tänkas påverka möjlighet till behandling, varför det inte är självklart att resultat av behandlingsstudier på kroppsligt friska kan överföras till depressionstillstånd vid olika typer av kroppsliga sjukdomar. Biverkningar kan också te sig annorlunda i samband med olika sjukdomstillstånd och läkemedelsbehandlingen av dessa. I denna sammanställning har därför olika sjukdomsgrupper redovisats separat.

Samtidig depression och kroppslig sjukdom har en hög dödlighet. Cole och medarbetare redovisar i en systematisk litteratursökning genomgång av studier på långtidsprognos av patienter inneliggande på somatiskt sjukhus och med en dödlighet efter 3 månader på 22 procent och efter 1 år på 53 procent [16]. Evans finner i en prospektiv studie att överlevnad efter 3 månader påverkas gynnsamt av behandling med antidepressiva [24]. I en översiktsartikel belyser Evans och medarbetare problemställningen att en behandling av depression minskar depressiva symtom och förbättrar överlevnaden, men att biverkningar av framför allt tricykliska antidepressiva samtidigt kan ha ogynnsamma effekter på hjärtfunktionen [21].

Litteratursökning

Sökningen har koncentrerats till sjukdomsgrupperna: "ospecificerad somatisk sjukdom", "cancer", "hjärt-kärlsjukdom", "diabetes", "Parkinsons sjukdom", "stroke", "multipel skleros", "dialys", "lungsjukdom" och "HIV". Depression vid demenssjukdom behandlas i kapitlet "Depressioner hos äldre". Sökning har skett i PubMed och Cochrane Library t o m maj 2003. Randomiserade och andra kontrollerade studier har kombinerats med sökorden "depressive disorder" och respektive sjukdomsgrupp. Referenslistor har granskats för att finna eventuella

ytterligare studier. En sökning har också gjorts i PubMed och Cochrane Library för att identifiera metaanalyser och översiktsartiklar.

Sökresultat

Ospecificerad somatisk sjukdom: 6 publikationer, varav 1 avser utvidgad analys av en studie, samt 1 är en naturalistisk studie.

Cancer: 8 studier.

Hjärt-kärlsjukdom: 7 publikationer varav 1 dubbelpublicering.

Diabetes: 3 studier.

Parkinsons sjukdom: 6 studier.

Stroke: 13 studier.

HIV: 10 studier.

Multipel skleros: 2 studier.

Njursvikt med dialysbehandling: 1 studie.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL): 1 studie.

Reumatoid artrit (ledgångsreumatism): 3 studier.

Två Cochraneanalyser har identifierats.

Sammanlagt har 77 artiklar av översiktskaraktär påträffats.

Effekt vid ospecificerad somatisk sjukdom

Jämfört med placebo visar behandling av depression vid samtidig somatisk sjukdom med fluoxetin [22,23] eller trimipramin [70] positiva effekter. Oslin och medarbetare jämförde nortriptylin i två nivåer och sertralin på deprimerade sjukhemspatienter [59]. Nortriptylin givet i hög dos var i en öppen jämförelse mer effektivt än sertralin. I en naturalistisk studie jämförde Viinamäki och medarbetare deprimerade patienter med och utan samtidig somatisk sjukdom [91]. De fann endast liten påverkan på behandlingseffekt av samtidig somatisk sjukdom.

Sammantaget är det endast fluoxetin som har en viss dokumentation av acceptabel kvalitet.

Cancer

Nästan hälften av alla cancerpatienter hade psykiska sjukdomssymtom i en studie och 10 procent hade depressiv sjukdomsdiagnos [14].

Razavi och medarbetare fann inte någon säker skillnad på 20 mg fluoxetin och placebo i en studie med högt bortfall patienter med depression och cancer [68]. I denna studie var bortfallet i fluoxetingruppen signifikant större än i placebogruppen, trots att biverkningarna inte skilde sig åt.

I två andra placebojämförande studier var däremot fluoxetin signifikant effektivare än placebo, men studien av Musselman hade som primärt syfte att förebygga depression utlöst av interferonbehandling [28,54].

I en studie fann man att mianserin i dosen 60 mg var effektivare än placebo vid depression och samtidig cancersjukdom [87].

Desipramin var likvärdigt med fluoxetin vid depression hos cancerpatienter, men fluoxetin påverkade vissa livskvalitetsmått signifikant mer [34]. Möslinger-Gehmayr och medarbetare jämförde paroxetin och amitriptylin till deprimerade kvinnor med bröstcancer och fann ingen skillnad [53,63].

Sammantaget finns visst stöd för effekt av fluoxetin och mianserin, medan inga andra preparat jämförts med placebo.

Hjärt-kärlsjukdom

Hjärt-kärlsjukdom är associerad med depression. Depression är en riskfaktor för att drabbas av hjärt-kärlsjukdom, och komplikationerna och dödligheten efter genomgången hjärtinfarkt är förhöjda om patienterna också är deprimerade.

Schleifer och medarbetare undersökte patienter som haft hjärtinfarkt och fann 45 procent med egentlig depression eller "minor depression" kort tid efter insjuknandet och 33 procent efter 3–4 månader [76].

Närvaro av depression, även lätta symtombilder, ökar risken för dödlighet [13,29,61].

I en studie från 1982 jämfördes imipramin och doxepin med placebo i en patientpopulation med kronisk hjärtsjukdom [88]. Båda de aktiva substanserna var effektivare än placebo och negativa effekter på kardiovaskulära funktioner var begränsade. Strik och medarbetare jämförde fluoxetin med placebo vid depression efter hjärtinfarkt och fann signifikant skillnad mot placebo [82]. Glassman och medarbetare jämförde sertralin med placebo vid depression efter hjärtinfarkt eller vid angina pectoris och fann sertralin effektivare än placebo [32]. I båda studierna undersöktes hjärtfunktionen och man fann inga negativa effekter av behandlingen.

I en öppen studie jämfördes fluoxetin och nortriptylin vid depression och samtidig kronisk hjärtsjukdom. Där fann man en betydligt starkare antidepressiv effekt av nortriptylin [73]. I en annan studie jämfördes paroxetin och nortriptylin vid ischemisk hjärtsjukdom och där fann man däremot att de båda preparaten hade samma antidepressiva effekt [58,74]. I båda studierna hade nortriptylin mer kardiovaskulära biverkningar.

I en mycket stor studie som nyligen publicerats ingick 2 481 patienter med depression och nyligen genomgången hjärtinfarkt med antingen kognitiv beteendeterapi, vid behov kompletterad med sertralin, eller med rutinmässigt omhändertagande [92]. Med det senare menades den eventuella behandling som patienternas ordinarie läkare erbjöd.

Man fann att den aktiva behandlingen reducerade depressionsnivån mer än i kontrollgruppen, men man såg inga skillnader i hjärtsymtom eller dödlighet.

Sammantaget finns stöd för att såväl läkemedel som kognitiv terapi är effektiva mot depression hos hjärtsjuka, men inga studier har visat att en effektiv depressionsbehandling minskar risken för hjärtkomplikation eller hjärtdöd.

Diabetes

Förekomsten av depression är fördubblad vid samtidig diabetessjukdom [4]. Det är fortfarande oklart om riskökningen är densamma vid typ I- och typ II-diabetes, men sannolikt är depression en riskfaktor för framför allt typ-II diabetes [83]. Mycket talar för att sambandet är komplicerat och att såväl fattigdom som övervikt ökar risken för både typ II-diabetes och depression [25].

Lustman och medarbetare studerade effekten av nortriptylin eller placebo på depression vid diabetes [46]. Nortriptylin förbättrade de depressiva symtomen, men försämrade diabeteskontrollen med högre blodsockervärden, jämfört med placebo. Samma forskare jämförde i en annan studie fluoxetin med placebo och fann bättre effekt av aktiv behandling på depressiva symtom och ingen påverkan på diabetessjukdomen [45].

I en studie som i första hand undersökte effekten av amitriptylin på diabetesorsakade nervsmärtor, fann man effekt på smärtorna men inte på de depressiva symtomen [49].

Parkinsons sjukdom

Depression är vanlig vid Parkinsons sjukdom. Burn anger i en översikt att prevalensen depression beskrivits till mellan 3 och 70 procent [12].

Behandling med antidepressiva vid Parkinsons sjukdom gjordes redan 1965 men det primära syftet var att se effekterna på grundsjukdomen, men man angav att imipramin förbättrade stämningsläget [80]. Med hänsyn till metodologiska brister är studien inte konklusiv. Laitinen [42] jämförde desipramin med placebo, Andersen och medarbetare [3] jämförde nortriptylin med placebo, men båda studierna har sådana brister att säkra slutsatser om effekt inte kan dras. Wermuth och medarbetare jämförde citalopram med placebo hos patienter med Parkinsons sjukdom och depression [89]. Man såg ingen skillnad i effekt. Man konkluderade att citalopram inte påverkar symtomen av grundsjukdomen. Dosen citalopram var dock något låg (20 mg och 10 mg >65 år) och bortfallet stort. I en liten studie jämfördes MAO-B-

hämmaren selegilin med selegilin + moklobemid [38]. Denna kombination skapar en hämning av både MAO-A och MAO-B medan selegilin endast hämmar MAO-B, och inte är att betrakta som ett antidepressivt läkemedel. Man fann kombinationen överlägsen enbart moklobemid, men avsaknaden av randomisering och det lilla patientantalet gör att någon större vikt inte kan fästas vid resultatet.

Ett försök till metaanalys har gjorts, men författarna fann att samtliga studier hade en så låg kvalitet att några slutsatser om behandlingseffekt inte kunde dras [41].

Stroke

Depression har associerats med stroke men det finns en osäkerhet om hur frekvent depression är vid stroke. I en översikt varierade frekvensen mellan 20 och 60 procent och en annan angav 30 till 40 procent [37]. Samtidigt förefaller symtomen ofta kortvariga eller ospecifika [35]. Närvaro av depression vid stroke minskar möjlighet till rehabilitering påtagligt och ger en ökad dödlighet [33,36,66].

Reding studerade i en tidig studie trazodon och placebo vid stroke med depression och fann bättre effekt av trazodon [69]. Kvaliteten på studien var dock låg och medlet används inte i Sverige. Andersen och medarbetare fann citalopram effektivare än placebo vid behandling av depression 2–52 veckor efter strokeinsjuknandet [1]. Även nortriptylin har visats vara effektivare än placebo [44].

I en välgjord studie fann Wiart och medarbetare fluoxetin bättre än placebo vid behandling av depression hos strokepatienter [90].

Dam och medarbetare studerade effekten på antidepressiva på funktionell rehabilitering men hade ingen depressionsdiagnos som inklusionskriterium [19]. De fann att maprotilin och fluoxetin också i denna grupp minskade depressionssymtom mer än placebo, men att fluoxetin hade den mest positiva effekten på rehabiliteringen.

Lauritsen och medarbetare jämförde imipramin tillsammans med mianserin och desipramin tillsammans med mianserin vid stroke med depression [43]. Kombinationen imipramin och mianserin hade bättre effekt på depressiva symtom.

Miyai och Reding studerade effekten av trazodon, fluoxetin och desipramin på patienter med stroke och depression med funktionellt oberoende som primär effektvariabel [50]. Effekten på depressiva symtom var likvärdiga men författarna fann trazodon och fluoxetin vara bättre på variabeln funktionellt oberoende än desipramin.

Robinson och medarbetare studerade också effekten på funktionellt oberoende i en studie med nortriptylin, fluoxetin och placebo [72]. I studien var effekten av nortriptylin större än av fluoxetin eller placebo såväl på depression, av de med depressionsdiagnos, som på funktionellt oberoende.

Palomäki studerade den profylaktiska effekten av antidepressiva hos patienter med stroke, men fann ingen skillnad mellan mianserin och placebo [60].

I en studie jämfördes den profylaktiska effekten av nortriptylin, fluoxetin och placebo [56]. De båda aktiva substanserna var likvärdiga som depressionsprofylax, men efter avslutad behandling insjuknade fler i nortriptylingruppen än i fluoxetingruppen.

Sammantaget finns stöd för att såväl fluoxetin som nortriptylin har en antidepressiv effekt vid depression efter stroke.

HIV

Depression är vanlig vid HIV. I en översikt anges frekvensen till mellan 22 och 45 procent [62].

Rabkin och medarbetare fann imipramin effektivare än placebo [64]. I en annan studie jämfördes imipramin, paroxetin och placebo [20]. Imipramin och paroxetin var likvärdiga och effektivare än placebo.

Fler patienter föll bort i gruppen som behandlades med imipramin än i paroxetingruppen.

I en annan studie av Rabkin och i en av Zisook sågs i båda fallen en större effekt av fluoxetin än av placebo [65,93].

Targ och medarbetare jämförde fluoxetin och placebo men samtliga behandlades också med strukturerad gruppterapi [84]. Man såg ingen tilläggseffekt av fluoxetin.

Wagner, Maguen och Rabkin undersökte fluoxetin och placebo vid HIV med depression och fann signifikant effekt av fluoxetin [85]. Man studerade tre etniska grupper och svarta svarade sämre än vita, latinamerikaner hade större placebosvar än de två övriga grupperna.

Wagner och Rabkin använde amfetamin till patienter med HIV-depression och uttalad trötthet [86]. Amfetamin hade en större anti-depressiv effekt och förbättrade energi och livskvalitet mer än placebo.

Schwartz och McDaniel jämförde fluoxetin och desipramin och fann ingen skillnad i effekt vid HIV med depression [77]. Med endast 14 deltagare, samtliga kvinnor, kan dock betydelsefulla skillnader inte uteslutas.

Fernandez och medarbetare behandlade i en liten studie med stort bortfall HIV-patienter med depression med desipramin eller metylfendiat och fann ingen skillnad [27]. Den låga kvaliteten gjorde dock studien icke-konklusiv.

I en studie av depression vid HIV med fyra behandlingsgrupper: interpersonell terapi, kognitiv terapi, stödterapi och stödterapi samt imipramin, var interpersonell terapi eller stödterapi med imipramin effektivare än kognitiv terapi eller stödterapi [47,48].

Sammantaget har fluoxetin det starkaste stödet i kontrollerade studier, medan interpersonell psykoterapi och gruppterapi har likartad effekt bland de psykoterapeutiska alternativen.

MS

Två behandlingsstudier har gjorts av depression vid multipel skleros. Schiffer och Wineman jämförde desipramin och placebo [75]. Samtliga behandlades också med individuell psykoterapi. Desipramin samt terapi var bättre än placebo samt terapi, men endast förändringen i HRSD och inte i Beck var signifikant. Studien var dock liten och behandlingstiden kort. Mohr och medarbetare jämförde sertralin, kognitiv terapi och psykodynamisk gruppterapi [51]. De fann en signifikant större effekt av sertralin och kognitiv terapi jämfört med gruppterapi mätt med Beck-skalan, men inte i HRSD. I en delstudie baserad på endast 14 av de deltagande patienterna såg man ett samband mellan effekt på depressionen och en minskning av den inflammationsaktiverade interferon-gamma-nivån [52].

Dialyspatienter

I en studie jämfördes fluoxetin och placebo till 13 dialysbehandlade patienter [10]. Man fann ingen signifikant skillnad, men de få patienterna i studien gör att slutsatsen är osäker. Serumkoncentrationen av fluoxetin eller nor-fluoxetin var inte högre i en grupp icke dialysbehandlade patienter. Konklusionen var att fluoxetin är möjlig att använda vid depression hos dialysbehandlade patienter.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Depression vid kroniskt obstruktiv lungsjukdom har undersökts i en studie [11]. Man fann signifikant effekt på depressiva symtom av nortriptylin, jämfört med placebo. Också ångest och vissa andningsrelaterade symtom påverkades gynnsamt av behandlingen.

Ledgångsreumatism (Reumatoid artrit)

Tre studier har identifierats, men av dessa har en smärtlindring som huvudmålsättning, en har inte randomiserat patienterna och saknar placebogrupp, liksom den tredje som jämför effekten av paroxetin med amitriptylin [5,9,71]. Några säkra slutsatser om effekt kan därför inte dras.

Metaanalys

Gill och Hatcher har gjort en systematisk litteratursökning av samtliga identifierbara studier av depressionsbehandling vid samtidig somatisk sjukdom [31]. Totalt 18 studier identifierades. Man gjorde en metaanalys av 13 studier och fann en oddskvot på 0,37 (konfidensintervall 0,27–0,51) talande för en stark behandlingseffekt. Siffran motsvaras av att fyra patienter måste behandlas för att en ska tillfriskna från sin depression. I metaanalysen inkluderades studier av depression vid flera olika typer av sjukdomar och ingen hänsyn togs till kvaliteten hos ingående studier.

Diskussion

Sammanlagt identifierades 54 publikationer om behandling av depression vid samtidig kroppslig sjukdom. Av dessa var två dubbelpublikationer och en var en utvidgad analys av en studie. I Cochrananalysen återfinns endast 18 studier [31]. Kvaliteten av ingående studier varierar och t ex hade samtliga studier av behandling av depression vid Parkinsons sjukdom så låg kvalitet att inga säkra slutsatser kunde dras. Antalet patienter var lågt i många studier, vilket påverkade säkerhet i slutsatser. Vid flera sjukdomstillstånd var antalet studier alltför lågt och det skapar en osäkerhet i resultaten.

Ytterligare en osäkerhet är att de flesta studierna har använt kriteriet egentlig depression (major depressiv disorder) fastän en stor del eller majoriteten av den sjuklighet som är associerad med somatisk sjukdom endast uppfyller kriteriet ”minor depression” [6,30]. Data visar dock att depression vid somatisk sjukdom kan behandlas framgångsrikt. Den naturalistiska studien av Viinamäki stöder denna slutsats eftersom förekomst av somatisk sjukdom endast gav en liten negativ påverkan på den antidepressiva behandlingen [91]. Några säkra hållpunkter för att visst antidepressivt läkemedel skulle vara mer effektivt kan inte dras från de studier som finns. Studier av terapiresistenta depressioner saknas. Ett alternativ till läkemedelsbehandling är elektrokonvulsiv behandling (se eget avsnitt).

Biverkningar av läkemedel kan, pga ökad känslighet, ha större betydelse vid samtidig somatisk sjukdom. Tricykliska antidepressiva kan

påverka hjärtfunktion på ett negativt sätt [7]. Interaktionsproblematik med framför allt fluoxetin eller paroxetin kan påverka annan medicinering och få stor betydelse för preparatval [7]. Även andra faktorer kan få betydelse. Till exempel påverkade nortriptylin blodsockerkontrollen negativt i en studie [46].

Sannolikt kan närvaro av depressiv sjukdom påverka såväl symtomen av den somatiska grundsjukdomen som möjlighet till behandling och rehabilitering av denna. Det finns vissa indikationer från t ex rehabilitering vid stroke [15]. Om den ökade dödligheten av depression vid hjärt-kärlsjukdom påverkas av antidepressiv behandling är inte känt. Det är dock viktigt att en eventuell somatisk sjukdom hittas och behandlas, också med hänsyn till lidande och livskvalitet.

Det finns således starka skäl att vara uppmärksam på en eventuell depressiv sjukdom hos kroppsligt sjuka patienter. De psykiska symtomen har en tendens att förbises, eftersom närvaro av somatisk sjukdom leder såväl patient som läkare primärt till de kroppsliga symtomen. Ytterligare ett diagnostiskt problem är att symtomen av en depression samtidigt med en kroppslig sjukdom ofta är vaga och inte uppfyller krav på egentlig depression [57].

Tabell 1 Ospecificerad somatisk sjukdom.

Författare År, referens	Ålder	Antal pat	Behandl- tid	Diagnos
Evans 1997 [22]	>65 M = 82	76	8 v	GMS AGECAT
Evans 1997 [23]				
Streim 2000 [81]	M = 82	69	10 v	MDD eller subsyndromal depr. Stratifierade efter närvaro av kogn defekter. Sjukhemspatienter
Oslin 2000 [59]	M = 83	28	10 v	Som ovan
Rifkin 1985 [70]	52	42	6 v	Egentlig depr enligt RDC >7 Raskin depr scale
Small 1996 [79]	M = 68	671	6 v	MDD HRSD (21) >15
Viinamäki 2000 [91]	44	116	6 mån	MDD + somatisk sjukdom, MDD utan komorbiditet

Effekt-mått	Behandling	Effekt	Kommentarer
HRSD	Fluoxetin 20 mg Placebo	Fluoxetin > placebo	Utvidgad analys av föregående
HRSD	Nortriptylin 60–80 mg Nortriptylin 10–13 mg Plasmakonc bestämn	Nortriptylin hög = låg, men hos kogn intakta pat hög > låg	Nortript givet blint i 2 doser. Ingen placebo. Mycket fler bortfall pga biverkn i högdosgrupp
HRSD	Sertralin 50–100 mg	I en öppen jämförelse med pat i studien av Streim 2000 var sertralin < nortrip	Tveksam design. Pat i sertralingruppen var sjukare eller hade inte tålt nortriptylin
HRSD	Trimipramin 200 mg Placebo	Trimipramin > placebo	
HRSD (21)	Fluoxetin 20 mg Placebo	Fluoxetin > placebo	Delutvärdering av annan studie, också pat med somatisk sjukdom svarar
HRSD	Naturalistisk studie, ingen fastställd behandling	Somatisk sjukdom ger endast liten negativ påverkan på antidepressiv behandling	Naturalistisk studie med varierande antidepressiv behandling

Tabell 2 Cancer.

Författare År, referens	Ålder	Antal pat	Behandl- tid	Diagnos
Costa 1985 [18]	M = 51	73, endast kv	4 v	RDC depression
Fisch 2003 [28]	M =	163	12 v	Depressiva symtom
Holland 1998 [34]	M = 50	38	6 v	Depr enl DSM-III-R (flera)
Musselman 2001 [54]	M = 51	40	12 v	Egentlig depr enl DSM-IV
Möslinger- Gehmayr 2000 [53]	M = 51	179	8 v	Akut depr episod enl ICD-9 Bröstcancer
Pezzella 2001 [63]				
Razavi 1996 [68]	M = 53	115 inkl 91 rand 69 fullf	5 v	Egentlig depr Cancerdiagnos
van Heeringen 1996 [87]	M = 52	55	6 v	Depr enl DSM-III

Effekt-mått	Behandling	Effekt	Kommentarer
HRSD (17)	Mianserin 60 mg Placebo	Mianserin > pbo	Kort beh tid, men likväl sign effekt. Avancerad cancer
	Fluoxetin 20 mg Placebo	Fluoxetin > pbo, speciellt vid djupare depr	
HRSD (17)	Desipramin 100–50 mg Fluoxetin 20–40 mg	Desipramin = fluoxetin	Fluoxetin bättre på livskvalitetmått. Avancerad cancer
HRSD (21)	Fluoxetin medelvärde = 31 mg Placebo	Paroxetin > placebo	Profylaxstudie. Avser patienter med melanom som samtidigt behandlas med interferon alfa-2b
MADRS	Paroxetin 20–40 mg Amitriptylin 75–150 mg	Paroxetin = amitriptylin	Bröstcancer
			Dubbelpublikation av Möslinger-Gehmayr
MADRS	Fluoxetin 20 mg Placebo	Fluoxetin = placebo	Psykisk anpassning bättre med fluoxetin
HRSD (17)	Mianserin 60 mg Placebo	Mianserin > placebo	Bröstcancer, ej metastas

Tabell 3 Hjärt-kärlsjukdom.

Författare År, referens	Ålder	Antal pat	Behandl- tid	Diagnos
Glassman 2002 [32]	57	369	24 v	Egentlig depr
Nelson 1999 [58]	58	81	6 v	Egentlig depr enl DSM-III-R
Roose 1998 [74]				
Roose 1994 [73]	72	64	7 v	Egentlig depr, vissa med melankoli
Strik 2000 [82]	54	57	9 v	Egentlig depr
Veith 1982 [88]	55	24	4 v	Egentlig depr
Writing Committee 2003 [92]	61	2 481	24 v	Egentlig depr, minor depr

Effekt-mått	Behandling	Effekt	Kommentarer
HRSD (17)	Sertralin 50–200 mg Placebo	HRSD ingen skillnad mot placebo men CGI visar sertralin > placebo	Hjärtinfarkt eller angina pectoris. Inga effekter på hjärtsjukdomen
HRSD (17)	Paroxetin 20–30 mg Nortriptylin 50–125 mg enligt serumkonc	Paroxetin = nortriptylin	Ischemisk hjärtsjukdom. Fler kardiovaskulära biverkningar av nortriptylin
		Märkligt nog rapporteras andra siffror på "responders"!	Samma studie som Nelson 1999
HRSD	Fluoxetin 40–60 mg Nortriptylin 50–150 mg enligt serumkonc	Nortriptylin > fluoxetin	Öppen studie, ej randomiserad. Ischemisk hjärtsjukdom. Fler kardiovaskulära biverkningar av nortriptylin
HRSD (17)	Fluoxetin 20–60 mg Placebo	Fluoxetin > placebo i vissa mått men inte andra	Depr efter hjärtinfarkt. Ingen hjärtpåverkan av fluoxetin. Färre återinlagda på sjukhus i fluox-grupp
HRSD	Imipramin 129 + 57 mg Doxepin 153 + 72 mg Placebo	Imipramin = doxepin > placebo	Fokuserar på hjärt-effekter av behandling
HRSD (17)	KBT (+ sertralin 50–200 mg om djup depression eller ingen effekt av KBT) Rutinbehandling	KBT (+ sertralin) > rutinvård på depression, men ingen skillnad i hjärt-komplikationer	Patienter med akut hjärtinfarkt

Tabell 4 Diabetes.

Författare År, referens	Ålder	Antal pat	Behandl- tid	Diagnos
Max 1987 [49]	Median = 57	37 (data redovisas bara för 29)	6 + 6 v (över- korsnings- studie)	Egentlig depr eller dystymi enl DSM-III (14 deprimerade) Diabetesneuropati
Lustman 1997 [46]	49	68, 28 med depr	8 v	Egentlig depr enl DSM-III-R
Lustman 2000 [45]	46	54	8 v	Egentlig depr enl DSM-III-R

Effekt-mått	Behandling	Effekt	Kommentarer
HRSD (21)	Amitriptylin 25–150 mg (medeldos 90 mg)	Amitriptylin > placebo (smärta) Amitriptylin = placebo (depression)	Smärta primärt behandlingsfokus
BDI	Nortriptylin 50–150 mg enl serumkonc Placebo	Nortript > placebo hos deprimerade	Nortript försämrar diabetesläge
HRSD (17)	Fluoxetin 20–40 mg placebo	Fluoxetin > placebo	Fluoxetin påverkade ej diabetesläge

Tabell 5 Parkinsons sjukdom.

Författare År, referens	Ålder	Antal pat	Behandl- tid	Diagnos
Andersen 1980 [3]	59	19	8 v (16 v)	Skattningsskala
Jansen Steur 1997 [38]	Ej angivet	10	6 v	Egentlig depr enl DSM-III-R
Laitinen 1969 [42]	57	39	3 v	Klinisk skattning
Strang 1965 [80]	40	52	16 v	Klinisk skattning
Wermuth 1998 [89]	64	37	6 v	HRSD > 12
Serrano-Duenäs 2002 [78]	M = 68	77	12 mån	Klinisk bedömning + HRSD över 30

Effekt-mått	Behandling	Effekt	Kommentarer
Andersen 1975	Nortriptylin 25–150 mg Placebo Överkorsningsdesign	Nortriptylin > placebo	Ej godtagbar kvalitet
HRSD	Moklobemid 600 mg + selegilin 10 mg Moklobemid 600 mg + placebo	Moklobemid + selegilin > moklobemid	Liten studie, ej randomiserad
Klinisk skattning	Desipramin 100 mg Placebo	Desipramin > placebo	Ej godtagbar kvalitet
Klinisk skattning	Imipramin 150 mg Placebo	Imipramin > placebo	Ej godtagbar kvalitet, ej primärt depressionsstudie
HRSD (17)	Citalopram 20 mg (för >65 år 10 mg) Placebo	Citalopram = placebo	Studie förlängd till 52 v, stort bortfall, ingen skillnad
HRSD (17)	Fluoxetin 20–40 mg Amitriptylin 25–75 mg	Amitriptylin > fluoxetin	Mer biverkningar och fler bortfall på amitript. Svag effekt i båda grupperna

Tabell 6 Stroke.

Författare År, referens	Ålder	Antal pat	Behandl- tid	Diagnos
Andersen 1994 [1], 1995 [2]	67	66	6 v	Kliniskt deprimerade HRSD >12 (M = 19)
Chemerinski 2001 [15]	69	23	6 v	Egentlig depr eller "minor depression" enl DSM-IV
Dam 1996 [19]	68	52	12 v	Ej depressionsdiagnos
Kimura 2000 [40]	60	47	12 v	Egentlig depr eller "minor depression" enligt DSM-IV
Lauritzen 1994 [43]	71	20	6 v	HRSD > 14
Lipsey 1984 [44]	61	34	6 v	Egentlig depr enl DSM-III
Miyai 1998 [50]	74	24	4 v	Egentlig depr enligt DSM-III-R
Narushima 2002 [56], 2003 [55]	18–85	48	12 v	Depressiv diagnos enl DSM-IV

Effekt-mått	Behandling	Effekt	Kommentarer
HRSD (17)	Citalopram 20–40 mg (10 mg till pat äldre än 66 år)	Citalopram > placebo	2–52 v efter insjuknande
HRSD och ADL-funktion enl JHFI	Nortriptylin 100 mg Slutdos Placebo	ADL-funktion > hos de som svarar på behandling	Avser ADL-funktion vid stroke. Data från delar av Lipsey 1984 och Robinson 2000
HRSD (17)	Maprotilin 150 mg Fluoxetin 20 mg Placebo	Maprotilin = fluoxetin > placebo	Effekt på rehabilitering: Fluoxetin > placebo > Maprotilin. Tveksamt om HRSD var korrekt använd
HRSD (17)	Nortriptylin 100 mg Placebo	Nortriptylin > placebo Ingen redovisning av biverkningar	Visar att de som svarar på behandling förbättras mer kognitivt
HRSD (17) Melankoli-skala (MES)	Imipramin 50–100 mg + mianserin 10–30 mg Desipramin 50–125 mg + mianserin 20–30 mg	Imipramin + mianserin > desipramin + mianserin	Liten studie – oklart varför man valde att kombinera två preparat
HRSD (17)	Nortriptylin 100 mg Slutdos Placebo	Nortriptylin > placebo	3 pat utvecklade delirium av nortriptylin
HRSD (17)	Trazodon 100 mg Fluoxetin 20 mg Desipramin 100 mg	Ingen skillnad i anti-depressiv effekt	Få patienter. Stort bortfall i desipramingrupp. Desipramin sämre vad avser funktionellt oberoende än de två andra grupperna
HRSD	Nortriptylin slutdos kontrollerad med serumkonc Fluoxetin 40 mg Placebo	Nortriptylin = fluoxetin > placebo	Studerar profylaktisk effekt. Efter utsättning mer depr i uppföljning av nortriptylin än efter fluoxetin

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 6 fortsättning

Författare År, referens	Ålder	Antal pat	Behand- tid	Diagnos
Palomäki 1999 [60]	55	100	18 mån	Egentlig depr enl DSM-III-R
Rasmussen 2003 [67]	Flertalet över 65	137	52 v	HRSD > 18
Reding 1986 [69]	68	27 varav 17 med depr	Uppges ej	Egentlig depr enligt DSM-III
Robinson 2000 [72]	68	104 varav 56 med depres- sion	12 v	Egentlig depr eller "minor depression" enligt DSM-IV samt icke deprimerade som också delas i de tre behand- lingsgrupperna
Wiert 2000 [90]	67	31	6 v	Depression enl ICD-10 MADRS > 19 ≤ 3 mån efter stroke

Effekt-mått	Behandling	Effekt	Kommentarer
HRSD (17) BDI	Mianserin 60 mg Placebo	Mianserin = placebo (ganska få utvecklade depression i båda grupperna så skillnaden kan vara falskt negativ)	Studerar profylaktisk effekt av mianserin
HRSD (17)	Sertralin 50–100 mg Placebo	Sertralin > placebo (reduktion från 25% till 12%)	Profylaxstudie
Zung depr score	Trazodon 200 mg	Trazodon > placebo	Ej godtagbar kvalitet. Preparatet inte godkänt i Sverige
HRSD (28)	Fluoxetin 40 mg Nortriptylin 100 mg Placebo	Nortriptylin > fluoxetin = placebo Uttalad viktninggång av fluoxetin	Studien avser primärt rehabilitering efter stroke. Nortriptylin > fluoxetin eller placebo vad avser funktionellt oberoende. Små grupper
MADRS	Fluoxetin 20 mg Placebo	Fluoxetin > placebo Effekt på vikt inte redovisad	God kvalitet

Tabell 7 HIV.

Författare År, referens	Ålder	Antal pat	Behandl- tid	Diagnos
Elliot 1998 [20]	36	75	12 v	Egentlig depr enligt DSM-III-R HIV, 45% AIDS
Fernandez 1995 [27]	Ej angivet	20	6 v	Egentlig depr enligt DSM-III-R
Markowitz 1995 [47] 1998 [48]	37	101	16 v	>14 på HRSD (24), 53% med egentlig depr
Rabkin 1994 [64]	38	97	6 v	Depression enligt DSM-III-R 39% AIDS
Rabkin 1999 [65]	18–70	120	8 v	Egentlig depr eller dystymi enligt DSM-IV 51% AIDS
Schwartz 1999 [77]	18–70	14	6 v	HIV Egentlig depr enligt DSM-III-R >13 HRSD (17)
Targ 1994 [84]	Ej angivet	20	12 v	Egentlig depr HRSD > 15
Wagner 1998 [85]	Medel = 39	118	8 v	Egentlig depr enligt DSM-IV (94%), övriga dystymi 51% AIDS

Effekt-mått	Behandling	Effekt	Kommentarer
HRSD (21)	Imipramin 200 mg mål, medel 162 mg Paroxetin 40 mg mål, medel 34 mg Placebo	Imipramin = paroxetin > placebo	Större bortfall i imipramingruppen
HRSD	Desipramin 150 mg (medel) Metylfenidat 30 mg (medel)	Ingen skillnad	Liten grupp, tveksam kvalitet, stort bortfall. Ej konklusiv
BDI	Interpersonell terapi (IPT) Kognitiv terapi (KBT) Stödterapi (Stöd) Stödterapi med imipramin (medel = 210 mg) (SWI)	IPT eller imipramin + stödterapi (SWI) > KBT = stöd Remission: IPT = 50% SWI = 46% KBT = 30% Stöd = 21%	Välgjord studie med ITT-analys
CGI HRSD	Imipramin 200 mg Placebo	Imipramin > placebo	
CGI HRSD (21)	Fluoxetin 20–40 mg Placebo	Fluoxetin > placebo, men högt pbo-svar	
HRSD (21) CGI	Fluoxetin 20–40 mg Desipramin 75–100 mg	Ingen skillnad, men mycket låg "power"	Kvinnor
HRSD	Strukturerad grp- terapi + fluoxetin 20 mg Strukturerad grp- terapi + placebo	Fluoxetin = placebo som tillägg till grupp- terapi	Liten studie
HRSD (21)	Fluoxetin 20–80 mg Placebo	Fluoxetin > placebo	Jämför effekt i olika etniska grupper, alla utom två var män

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 7 fortsättning

Författare År, referens	Ålder	Antal pat	Behandl- tid	Diagnos
Wagner 2000 [86]	41	23	2 v + 24 v öppen del	Depressiv sjukdom enligt DSM-IV och uttalad trötthet
Zisook 1998 [93]	36	47	7 v	Egentlig depr enl DSM-III-R

Effekt-mått	Behandling	Effekt	Kommentarer
HRSD	d-amfetamin upp till 40 mg/dag Placebo	Amfetamin > placebo	Energi och livskvalitet bättre. Endast män
HRSD (17) CGI BDI	Fluoxetin 20–60 mg + gruppterapi Placebo + gruppterapi	Fluoxetin + gruppterapi > placebo + grupp- terapi	Endast män. Störst effekt av fluoxetin vid djupare depression (HRSD > 23)

Tabell 8 *Multipel skleros.*

Författare År, referens	Ålder	Antal pat	Behandl- tid	Diagnos
Mohr 2001 [51,52]	44	63	16 v	MS Egentlig depr enligt DSM-IV HRSD (17) >16
Schiffer 1990 [75]	25–75	28	5 v	MS Depr enl SADS

Tabell 9 *Njursvikt med dialys.*

Författare År, referens	Ålder	Antal pat	Behandl- tid	Diagnos
Blumenfield 1997 [10]	18–70	14	8 v	Egentlig depr >15 på HRSD (17)

Effekt-mått	Behandling	Effekt	Kommentarer
BDI HRSD (17)	Sertralin 200 mg Kognitiv terapi (KBT) Dynamisk grupp-terapi	Sertralin = KBT > gruppterapi Effekt kvarstod efter 6 månader. Minskad produktion av MS-relaterade immunprodukter	Effekt ses endast i BDI, HRSD ej signifikant skillnad mellan de tre behandlingarna
BDI HRSD	Desipramin till serumkonc 125–200 ng/ml Placebo Samtliga fick individuell psyko-terapi	Desipramin + terapi > placebo + terapi	Effekt endast på HRSD, Beck visar ingen signifikant skillnad. Mycket biverkningar av desipramin
Effekt-mått	Behandling	Effekt	Kommentarer
BDI MADRS BSI HRSD	Fluoxetin 20 mg Placebo	Ingen signifikant skillnad mot placebo	Liten studie med låg "power"

Tabell 10 Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Författare År, referens	Ålder	Antal pat	Behandl- tid	Diagnos
Borson 1992 [11]	Ej angivet	30	12 v	Egentlig depr enligt DSM-III-R

Tabell 11 Reumatoid artrit.

Författare År, referens	Ålder	Antal pat	Behandl- tid	Diagnos
Ash 1999 [5]	M = 60	48 (enbart kvinnor)	12 v	RA + depressiva symtom (>11 på Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)
Bird 2000 [9]	M = 55	191	8 v	RA + depression enl ICD-10 + MADRS > 15 (M = 24)
Rimon 1974 [71]	M = 50	37	3–8 v	BDI (lätt–måttlig depr)

Effekt-mått	Behandling	Effekt	Kommentarer
CGI HRSD	Nortriptylin 67±12 mg Placebo	Nortriptylin > placebo	Nortriptylin minskar ångest och vissa andningsrelaterade symtom

Effekt-mått	Behandling	Effekt	Kommentarer
HADS smärt-symtom	Dotiepin (tricykliskt) 150 mg	Dotiepin = placebo (depression) Dotiepin > placebo (smärta)	Smärtlindrande effekten oberoende av den anti-depressiva effekten
MADRS	Paroxetin 20 mg Amitriptylin 75–150 mg	Paroxetin = amitriptylin	Mer biverkningar av amitriptylin, men lika stort bortfall i paroxetin-gruppen
BDI	Klomipramin 50–75 mg Sulpirid 200–500 mg	Sulpirid > klomipramin Förbättring i depr medför mildare ledsymtom	Ej randomisering, ingen blindning, ingen placebo. Låg dos klomipramin

Referenser

1. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994;25(6): 1099-104.
2. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen LU. [Effective treatment of depression following apoplexy with citalopram]. *Ugeskr Laeger* 1995;157(14): 2000-3.
3. Andersen J, Aabro E, Gulzman N, Hjelmsted A, Pedersen HE. Antidepressive treatment in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 1980;62: 210-219.
4. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24(6): 1069-78.
5. Ash G, Dickens CM, Creed FH, Jayson MI, Tomenson B. The effects of dothiepin on subjects with rheumatoid arthritis and depression. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(10):959-67.
6. Beekman AT, Penninx BW, Deeg DJ, Ormel J, Braam AW, van Tilburg W. Depression and physical health in later life: results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA). *J Affect Disord* 1997;46(3):219-31.
7. Beliles K, Stoudemire A. Psychopharmacologic treatment of depression in the medically ill. *Psychosomatics* 1998;39:S2-S19.
8. Bigot T, Trouillet C, Hardy P, Pinabel F, Feline A. [Depression and somatic diseases. On one retrospective study of 210 patients with major depression hospitalized in a psychiatric hospital]. *Encephale* 1999; 25(1):3-10.
9. Bird H, Broggin M. Paroxetine versus amitriptyline for treatment of depression associated with rheumatoid arthritis: a randomized, double blind, parallel group study. *J Rheumatol* 2000;27(12): 2791-7.
10. Blumenfeld M, Levy NB, Spinowitz B, Charytan C, Beasley CM, Jr., Dubey AK, et al. Fluoxetine in depressed patients on dialysis. *Int J Psychiatry Med* 1997;27(1): 71-80.
11. Borson S, McDonald GJ, Gayle T, Deffebach M, Lakshminarayan S, VanTuinen C. Improvement in mood, physical symptoms, and function with nortriptyline for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychosomatics* 1992;33(2): 190-201.
12. Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17(3):445-54.
13. Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, Richter D, Stevens S, Zahalsky H, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001;88(4): 337-41.

14. Carroll BT, Kathol RG, Noyes R, Jr., Wald TG, Clamon GH. Screening for depression and anxiety in cancer patients using the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Gen Hosp Psychiatry* 1993;15(2): 69-74.
15. Chernerinski E, Robinson RG, Arndt S, Kosier JT. The effect of remission of poststroke depression on activities of daily living in a double-blind randomized treatment study. *J Nerv Ment Dis* 2001;189(7):421-5.
16. Cole MG, Bellavance F. Depression in elderly medical inpatients: a meta-analysis of outcomes. *Cmaj* 1997;157(8): 1055-60.
17. Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2003;160(6): 1147-56.
18. Costa E, Mogos I, Toma T. Efficacy and safety of mianserin in the treatment of depression of women with cancer. *Acta Psychiatr Scand* 1985;72:85-92.
19. Dam M, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, et.al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke* 1996;27: 1211-4.
20. Elliott AJ, Uldall KK, Bergam K, Russo J, Claypoole K, Roy-Byrne PP. Randomized, placebo-controlled trial of paroxetine versus imipramine in depressed HIV-positive outpatients. *Am J Psychiatry* 1998;155(3):367-72.
21. Evans DL, Staab J, Ward H, Leserman J, Perkins DO, Golden RN, et al. Depression in the medically ill: management considerations. *Depress Anxiety* 1996;4(4):199-208.
22. Evans M, Hammond M, Wilson K, Lye M, Copeland J. Placebo-controlled treatment trial of depression in elderly physically ill patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12(8):817-24.
23. Evans M, Hammond M, Wilson K, Lye M, Copeland J. Treatment of depression in the elderly: effect of physical illness on response. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12(12):1189-94.
24. Evans ME. Depression in elderly physically ill in-patients: a 12-month prospective study. *International Clinical Psychopharmacology* 1993;8:333-336.
25. Everson SA, Maty SC, Lynch JW, Kaplan GA. Epidemiologic evidence for the relation between socioeconomic status and depression, obesity, and diabetes. *J Psychosom Res* 2002;53(4):891-5.
26. Fernandez F, Adams F, Holmes VF, Levy JK, Neidhart M. Methylphenidate for depressive disorders in cancer patients. An alternative to standard antidepressants. *Psychosomatics* 1987;28(9):455-61.
27. Fernandez F, Levy JK, Samley HR, Pirozzolo FJ, Lachar D, Crowley J, et al. Effects of methylphenidate in HIV-related depression: a comparative trial with desipramine. *Int J Psychiatry Med* 1995;25(1):53-67.
28. Fisch MJ, Loehrer PJ, Kristeller J, Passik S, Jung SH, Shen J, et al. Fluoxetine versus placebo in advanced cancer outpatients: a double-blinded trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003;21(10):1937-43.

29. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression – a cardiac risk factor in search of a treatment. *JAMA* 2003;289(23): 3171-3.
30. Geiselman B, Linden M, Helmchen H. Psychiatrists' diagnoses of subthreshold depression in old age: frequency and correlates. *Psychol Med* 2001;31(1):51-63.
31. Gill D, Hatcher S. Antidepressants for depression in medical illness (Cochrane review). *The Cochrane Library* 2003(3).
32. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT, Jr., et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002;288(6): 701-9.
33. Herrmann N, Black SE, Lawrence J, Szekely C, Szalai JP. The Sunnybrook Stroke Study: a prospective study of depressive symptoms and functional outcome. *Stroke* 1998;29(3):618-24.
34. Holland JC, Romano SJ, Heiligenstein JH, Tepner RG, Wilson MG. A controlled trial of fluoxetine and desipramine in depressed women with advanced cancer. *Psychooncology* 1998; 7(4):291-300.
35. House A, Dennis M, Mogridge L, Warlow C, Hawton K, Jones L. Mood disorders in the year after first stroke. *Br J Psychiatry* 1991;158:83-92.
36. House A, Knapp P, Bamford J, Vail A. Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month. *Stroke* 2001;32(3): 696-701.
37. Huff W, Ruhrmann S, Sitzer M. [Post-stroke depression: diagnosis and therapy]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001;69(12): 581-91.
38. Jansen Steur EN, Ballering LA. Moclobemide and selegeline in the treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63(4):547.
39. Katz IR. On the inseparability of mental and physical health in aged persons. *Am J Geriatr Psychiatry* 1995;4: 1-16.
40. Kimura M, Robinson R, Kosier J. Treatment of cognitive impairment after poststroke depression. A double-blind treatment trial. *Stroke* 2000;31: 1482-6.
41. Klaassen T, Verhey FR, Sneijders GH, Rozendaal N, de Vet HC, van Praag HM. Treatment of depression in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995;7(3):281-6.
42. Laitinen L. Desipramine in treatment of Parkinson's disease. A placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand* 1969;45(1): 109-13.
43. Lauritzen L, Bendsen BB, Vilmar T, Bendsen EB, Lunde M, Bech P. Post-stroke depression: combined treatment with imipramine or desipramine and mianserin. A controlled clinical study. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;114(1): 119-22.
44. Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR. Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet* 1984;1(8372):297-300.

45. Lustman P, Freedland K, Griffith L, Clouse R. Fluoxetine for depression in diabetes. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2000;23:618-23.
46. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Freedland KE, Eisen SA, Rubin EH, et al. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 1997;59(3):241-50.
47. Markowitz JC, Klerman GL, Clougherty KF, Spielman LA, Jacobsberg LB, Fishman B, et al. Individual psychotherapies for depressed HIV-positive patients. *Am J Psychiatry* 1995; 152(10):1504-9.
48. Markowitz JC, Kocsis JH, Fishman B, Spielman LA, Jacobsberg LB, Frances AJ, et al. Treatment of depressive symptoms in human immunodeficiency virus-positive patients. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(5): 452-7.
49. Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987;37(4):589-96.
50. Miyai I, Reding M. Effects of antidepressants on functional recovery following stroke: a double-blind study. *J Neurol Rehab* 1998;12:5-13.
51. Mohr DC, Boudewyn A, Goodkin DE, Bostrom A, Epstein L. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:942-9.
52. Mohr DC, Goodkin DE, Islar J, Hauser SL, Genain CP. Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific T(H)1 responses in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001;58(7):1081-6.
53. Moslinger-Gehmayr R, Zaninelli R, Contu A, Oberhoff C, Gutschow K, Schindler AE, et al. [A double-blind comparative study of the effectiveness and tolerance of paroxetine and amitriptyline in treatment of breast cancer patients with clinically assessed depression]. *Zentralbl Gynakol* 2000;122(4):195-202.
54. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001; 344(13):961-6.
55. Narushima K, Chan KL, Kosier JT, Robinson RG. Does cognitive recovery after treatment of poststroke depression last? A 2-year follow-up of cognitive function associated with poststroke depression. *Am J Psychiatry* 2003;160(6):1157-62.
56. Narushima K, Kosier JT, Robinson RG. Preventing poststroke depression: a 12-week double-blind randomized treatment trial and 21-month follow-up. *J Nerv Ment Dis* 2002;190(5): 296-303.
57. Neese JB. Depression in the general hospital. *Nurs Clin North Am* 1991;26(3): 613-22.
58. Nelson JC, Kennedy JS, Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Narayan M, Nobler MS, et al. Treatment of major depression with nortriptyline and paroxet-

- ine in patients with ischemic heart disease. *Am J Psychiatry* 1999;156(7):1024-8.
59. Oslin DW, Streim JE, Katz IR, Smith BD, DiFilippo SD, Ten Have TR, et al. Heuristic comparison of sertraline with nortriptyline for the treatment of depression in frail elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000;8(2):141-9.
60. Palomaki H, Kaste M, Berg A, Lonnqvist R, Lonnqvist J, Lehtihalmes M, et al. Prevention of poststroke depression: 1 year randomised placebo controlled double blind trial of mianserin with 6 month follow up after therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66(4):490-4.
61. Penninx BW, Beekman AT, Honig A, Deeg DJ, Schoevers RA, van Eijk JT, et al. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(3):221-7.
62. Penzak SR, Reddy YS, Grimsley SR. Depression in patients with HIV infection. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57(4):376-86; quiz 387-9.
63. Pezzella G, Moslinger-Gehmayr R, Contu A. Treatment of depression in patients with breast cancer: a comparison between paroxetine and amitriptyline. *Breast Cancer Res Treat* 2001;70(1):1-10.
64. Rabkin JG, Rabkin R, Harrison W, Wagner G. Effect of imipramine on mood and enumerative measures of immune status in depressed patients with HIV illness. *Am J Psychiatry* 1994;151(4):516-23.
65. Rabkin JG, Wagner GJ, Rabkin R. Fluoxetine treatment for depression in patients with HIV and AIDS: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999;156(1):101-7.
66. Ramasubbu R, Patten SB. Effect of depression on stroke morbidity and mortality. *Can J Psychiatry* 2003;48(4):250-7.
67. Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DL, Sorensen K, Qvitzau S, Bech P. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics* 2003;44(3):216-21.
68. Razavi D, Allilaire JF, Smith M, Salimpour A, Verra M, Desclaux B, et al. The effect of fluoxetine on anxiety and depression symptoms in cancer patients. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94(3):205-10.
69. Reding M, Orto L, Winter S, Fortuna I, et al. Antidepressant therapy after stroke. A double-blind trial. *Arch Neurol* 1986;43:763-5.
70. Rifkin A, Reardon G, Siris S, Karagji B, Kim YS, Hackstaff L, et al. Trimipramine in physical illness with depression. *J Clin Psychiatry* 1985;46(2 Pt 2):4-8.
71. Rimon R. Depression in rheumatoid arthritis. *Ann Clin Res* 1974;6(3):171-5.
72. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, Kopel T, Kosier JT, Newman RM, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2000;157(3):351-9.
73. Roose SP, Glassman AH, Attia E, Woodring S. Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and

- tricyclics in the treatment of melancholia. *Am J Psychiatry* 1994;151(12):1735-9.
74. Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, Nelson JC, Bigger JT, Jr., Pollock BG, et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279(4):287-91.
75. Schiffer RB, Wineman NM. Anti-depressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 1990;147(11):1493-7.
76. Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, Slater WR, Kahn M, Gorlin R, et al. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989;149(8):1785-9.
77. Schwartz JA, McDaniel JS. Double-blind comparison of fluoxetine and desipramine in the treatment of depressed women with advanced HIV disease: a pilot study. *Depress Anxiety* 1999;9(2):70-4.
78. Serrano-Duenas M. [A comparison between low doses of amitriptyline and low doses of fluoxetine used in the control of depression in patients suffering from Parkinson's disease]. *Rev Neurol* 2002; 35(11):1010-4.
79. Small GW, Birkett M, Meyers BS, Koran LM, Bystritsky A, Nemeroff CB. Impact of physical illness on quality of life and antidepressant response in geriatric major depression. Fluoxetine Collaborative Study Group. *J Am Geriatr Soc* 1996;44(10):1220-5.
80. Strang RR. Imipramine in the treatment of Parkinsonism: a double-blind placebo study. *British Medical Journal* 1965;2:33-34.
81. Streim JE, Oslin DW, Katz IR, Smith BD, DiFilippo S, Cooper TB, et al. Drug treatment of depression in frail elderly nursing home residents. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000;8(2):150-9.
82. Strik JJ, Honig A, Lousberg R, Lousberg AH, Cheriex EC, Tuynman-Qua HG, et al. Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of patients with major depression after first myocardial infarction: findings from a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 2000;62(6):783-9.
83. Talbot F, Nouwen A. A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link? *Diabetes Care* 2000;23(10):1556-62.
84. Targ EF, Karasic DH, Diefenbach PN, Anderson DA, Bystritsky A, Fawzy FI. Structured group therapy and fluoxetine to treat depression in HIV-positive persons. *Psychosomatics* 1994;35(2):132-7.
85. Wagner GJ, Maguen S, Rabkin JG. Ethnic differences in response to fluoxetine in a controlled trial with depressed HIV-positive patients. *Psychiatr Serv* 1998;49(2):239-40.
86. Wagner GJ, Rabkin R. Effects of dextroamphetamine on depression and fatigue in men with HIV: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2000;61(6):436-40.
87. van Heeringen K, Zivkov M. Pharmacological treatment of depression in cancer patients. A placebo-controlled study of mianserin. *Br J Psychiatry* 1996; 169(4):440-3.
88. Veith RC, Raskind MA, Caldwell JH, Barnes RF, Gumbrecht G, Ritchie JL.

Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants in depressed patients with chronic heart disease. *N Engl J Med* 1982; 306(16):954-9.

89. Wermuth L, Sörensen PS, Timm S, Christensen B, Utzon NP, Boas J, et al. Depression in Parkinson's disease treated with citalopram. A placebo-controlled study. *Nord J Psychiatry* 1998;52:163-169.

90. Wiart L, Petit H, Joseph P, Mazaux J, Barat M. Fluoxetine in early poststroke depression. A double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 2000;31:1829-32.

91. Viinamäki H, Tanskanen A, Hintikka J, Haatainen J, Antikainen R,

Honkalampi K, et al. Effect of somatic comorbidity on alleviation of depressive symptoms. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34(5):755-61.

92. Writing Committee For The EL. Effects of Treating Depression and Low Perceived Social Support on Clinical Events After Myocardial Infarction: The Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHED) Randomized Trial. *JAMA* 2003;289(23):3106-16.

93. Zisook S, Peterkin J, Goggin KJ, Sledge P, Atkinson JH, Grant I. Treatment of major depression in HIV-seropositive men. HIV Neurobehavioral Research Center Group. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(5):217-24.

6. Farmakologisk långtidsbehandling av depressioner

Slutsatser

Det finns gott stöd för att följande läkemedel har effekt under fortsättningsbehandling: imipramin, amitriptylin, fluoxetin, sertralin, paroxetin, citalopram samt mirtazapin (Evidensstyrka 1).

Det finns visst stöd för att följande läkemedel har effekt under fortsättningsbehandling: nortriptylin, maprotilin, fluvoxamin, och reboxetin (Evidensstyrka 2).

Det saknas stöd från publicerade studier för effekt under fortsättningsbehandling för följande läkemedel: klomipramin, trimipramin, venlafaxin, mianserin, och moklobemid.

Dokumentationen för litiums profylaktiska effekt är otillräcklig.

Det finns visst stöd för att följande läkemedel har en profylaktisk effekt: imipramin, sertralin, paroxetin, citalopram, fluvoxamin samt mirtazapin (Evidensstyrka 2).

Om man godtar antagandet att alla antidepressiva har samma profylaktiska effekt (klasseffekt) visar en metaanalys av god kvalitet att behandling med aktiv substans minskar återfallsrisken från 41 procent till 18 procent (Evidensstyrka 1).

Bakgrund

Av alla som för första gången drabbas av en egentlig depression är det en betydande del, sannolikt flertalet, som kommer att bli deprimerade vid fler tillfällen under livet [52]. I många studier som bygger på patienter som varit aktuella inom psykiatri har minst 80 procent mer

än en depressiv episod om de följs tillräckligt lång tid [87,118]. Nästan lika höga siffror har visats i intervjuundersökningar som baserats på slumpmässiga urval av hela befolkningen. Sådana studier har gjorts bl a i Sverige [53], Schweiz [7], Kanada [119] och i USA [62]. På basen av långtidsstudier gjorda under den tid då inga effektiva behandlingsmetoder för depressioner fanns att tillgå har man uppskattat att en obehandlad depression varade mellan 3 och 9 månader [90]. Dessa studier har dock huvudsakligen gjorts på sjukhusvårdade patienter med djupa, oftast melankoliska eller psykotiska depressioner. De studier som gjorts i öppen vård eller i form av stickprovsundersökningar av hela befolkningar har dock visat att även svåra depressioner kan ha kort varaktighet men också i vissa fall bli kroniska.

De rekommendationer som olika organisationer och myndigheter gett vad gäller behandlingstidens längd, bygger delvis på kunskaperna om depressionernas naturliga förlopp [1–4,6,12]. De baseras också på den forskning som visat att risken att återinsjukna efter det att en framgångsrik akut depressionsbehandling avbrutits är mycket hög, medan risken kraftigt minskar om behandlingen fortsätter under minst 5–6 månader efter uppnådd symtomfrihet.

Rekommendationerna innebär att vissa patienter kanske behandlas onödigt länge, medan det för andra patienter är nödvändigt att fortsätta behandlingen under en längre period. Eftersom det inte finns någon praktiskt användbar biologisk markör för depression, bygger beslut om såväl påbörjande som avslutande av behandling helt på tidigare sjukhistoria samt på förekomst eller frånvaro av depressiva tecken och symptom.

Teoretiskt något godtyckligt, men praktiskt och forskningsmässigt ändamålsenligt, delas depressionsbehandlingen in i tre faser [44,96].

Akutbehandling avser behandling från det att denna påbörjas tills symtomfrihet eller stark symtomminskning uppnåts. Förutsatt att patienten haft effekt av insatt behandling och tolererat eventuella biverkningar brukar denna period vara 6–8 veckor.

Fortsättningsbehandling ("continuation treatment") avser behandling som ges efter framgångsrik akutbehandling under den period som den underliggande depressionen antas pågå. Om depressionssymtom återkommer under denna period kallas det för *återfall* ("relapse").

Profylaktisk behandling ("maintenance treatment") är sådan behandling som syftar till att förebygga nya depressionsepisoder. Dessa nya episoder kallas *återinsjuknanden* ("recurrence"). Den profylaktiska behandlingen kan potentiellt vara livslång.

I detta kapitel behandlas fortsättningsbehandling och profylaktisk behandling med läkemedel, medan akutbehandlingen redovisas i ett separat kapitel. Vad gäller behandlingseffekt har enbart randomiserade kontrollerade studier medtagits medan däremot naturalistiska och epidemiologiska studier inkluderats för att visa på recidivriskerna inom vanlig sjukvård.

Sökstrategi

Medline samt Cochrane Library och "Cochrane database of clinical trials" har genom sökts t o m maj 2003. Sökord har varit samtliga läkemedel som traditionellt räknas som antidepressiva, och som för närvarande används på den svenska läkemedelsmarknaden i kombination med "depressive disorder" och "randomized controlled trial". Genom granskning av abstrakt av samtliga randomiserade studier med antidepressiva, har en undergrupp studier med längre varaktighet identifierats. Dessutom har "depressive disorder" kombinerats med "long-term" och "follow-up" samt "cohort studies". Vissa studier av psykoterapi i kombination med läkemedel har också medtagits. Detta medför att en viss överlappning sker mot avsnittet om psykoterapi. Studier av organisatoriska insatser för att förbättra långtidsresultaten behandlas i avsnittet om primärvård.

Större läroböcker och monografier har också konsulterats. Litteraturlistorna i påträffade studier har granskats. Projektmedlemmarnas egna litteratursamlingar har gått igenom.

Totalt har mer än 1 000 studier påträffats av vilka 132 inkluderats i granskningen.

Metodologiska problem

Utgående från definitionerna för akut-, fortsättnings- och profylaktisk behandling borde den ideala studien ha följande egenskaper.

Ideal	Verklighet
Basala demografiska uppgifter redovisade	Oftast, i varje fall under det senaste årtiondet
Adekvat diagnostik och svårighetsgradering	Oftast i nyare studier
Patienternas tidigare depressions-anamnes redovisad	Sällan, och i så fall ofullständigt
Redovisning av psykiatrisk och somatisk samsjuklighet, inklusive dystymi eller kronisk depression	Ovanligt att detta redovisas tydligt, och mycket sällsynt att patienterna stratifieras på basen av detta
Effekt och tolerans av tidigare behandling, inklusive den som kontrollgruppen erbjuds, redovisade	Nästan aldrig
Separata studier av förstagångs-deprimerade	Aldrig gjort
Studier av depressioner utanför specialiserade forskningsenheter	Ganska få
Fixa doser av de jämförda preparaten utan framtvingad upptitrering till olämpligt höga doser	Ovanligt
Redovisning av behandlingsmiljön, omfattningen av given information och uppmuntran	Sällsynt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Ideal	Verklighet
Inklusion i fortsättningsstudierna enbart av dem som är helt fria från symtom efter akutbehandling (under viss nivå på skattningsskala)	Oftast inkluderas såväl fullständiga som partiella "responders"
Minst 4 månaders fortsättningsbehandling med bevarad symtomfrihet innan profylaxbehandling inleds	Oftast flyter de olika faserna samman och det går inte att följa en viss patients väg i studien
Användning av "life-tables" och "survival"-analys för att beskriva återfallsfrekvensen	Görs oftast i nyare studier
Särredovisning av de som avbryter behandling pga förbättring, utebliven effekt eller biverkningar	Görs ganska sällan, även i nyare studier
Redovisning av hur följsamhet kontrollerats och hur man kontrollerat eventuellt intag av andra psykofarmaka	Görs ganska sällan
Naturalistisk uppföljning av de som avbryter behandlingen, oberoende av orsak	Aldrig gjort
Profylaktisk behandling i minst 12 månader efter framgångsrik akut- och fortsättningsbehandling, och helst sedan patienten varit utan läkemedel under några månader	Ett fåtal studier

En kritisk granskning av metodiken i långtidsstudier har nyligen publicerats där flertalet av ovanstående metodaspekter analyseras.

Även om läkemedel i en viss grupp har likartade farmakologiska egenskaper bör det krävas långtidsundersökningar av de enskilda preparaten innan profylaktisk effekt antas föreligga. För åtskilliga såväl äldre som

nyare preparat saknas långtidsstudier, eller så har dessa sådana brister att några slutsatser inte kan dras. För maprotilin och imipramin är det visat att dosnivåer under den som används i akutbehandling minskar den förebyggande effekten [43,109]. Lägsta effektiva akutdos och underhållsdos är dåligt definierad för flertalet nyare antidepressiva.

Imipramin (Tofranil)

Totalt har fem fortsättningsstudier identifierats där imipramin jämförs med placebo [20,21,79,93,123]. I samtliga dessa har ytterligare en aktiv behandlingsgrupp ingått. En studie gällde fortsättningsbehandling efter framgångsrik ECT-behandling. I sex studier jämfördes imipramin endast med annan läkemedelsbehandling, och resultaten av dessa är inte direkt möjliga att värdera.

Den profylaktiska effekten har undersökts i fyra studier varav tre har gällt jämförelse med såväl placebo som litium [58,94,95]. Den fjärde är den så kallade Pittsburghstudien, vilken på många sätt angett standarden för moderna långtidsstudier [42,69]. Svagheten med denna var den starkt selekterade patientgruppen, och det låga patientantalet som faktiskt fullföljde hela behandlingstiden.

Effekten av imipramin är genomgående högre än av placebobehandling och likvärdig med de jämförda behandlingarna.

Samtidigt är imipramin ett preparat som sällan används idag, dess optimala dosering är inte helt utredd, biverkningarna av högre doser är ofta besvärande, och modernare studier har ofta haft som syfte att visa på effekt av ett nyare preparat, med imipramin enbart som en referensbehandling. Två sådana studier saknar placebojämförelse och är så dåligt redovisade att några slutsatser om relativ effekt inte kan dras [8,115].

Amitriptylin (Saroten, Tryptizol)

Totalt har sex fortsättningsstudier identifierats där en placebogrupp ingick [13,15,23,64,86,122]. Av dessa hade fyra också en aktiv jämförelsegrupp. I ytterligare sex studier jämfördes amitriptylin med andra preparat varav två inte är godkända i Sverige.

Tre studier har undersökt den profylaktiska effekten, men ingen av dessa hade med någon placebogrupp. Effekt överlägsen placebo har dokumenterats för fortsättningsbehandling.

Nortriptylin (Sensaval)

Detta preparat har studerats i begränsad utsträckning och med något motstridiga resultat. De studier som gjorts har omfattat äldre, eller fortsättningsbehandling efter ECT. I två tidiga studier av samma forskargrupp jämfördes nortriptylin med fenelzin (en icke-selektiv monoaminoxidashämmare). I den som gällde fortsättningsbehandling sågs likvärdig effekt, men någon placebogrupp ingick inte [47]. I profylaxstudien var nortriptylin inte effektivare än placebo [46].

Två nyare studier har visat på en profylaktisk effekt av nortriptylin i förhållande till placebo och interpersonell terapi, respektive att högre blodkoncentrationer av nortriptylin medförde bättre effekt, men också mer biverkningar [102,104]. I en kort uppföljningsstudie av samma forskare på patienter med en sorgereaktion som komplicerats genom att utveckla en egentlig depression, sågs också god effekt av nortriptylin [103]. Den femte studien, av patienter som svarat på ECT-behandling, fann en begränsad effekt av nortriptylin givet ensamt, men en signifikant effekt av nortriptylin i kombination med litium [111]. En svaghet i denna studie var att ingen grupp som enbart fick litium ingick.

För patienter med psykotiska symtom som del i depressionen har de flesta akutstudier visat på bättre effekt av ECT, eller av antidepressiva i kombination med antipsykotiska medel, än av antidepressiva eller anti-psykosmedel givna var för sig.

Endast en fortsättningsstudie har identifierats, och i denna jämfördes nortriptylin i kombination med perfenazin med nortriptylin som ensam behandling [77]. Studien omfattade endast 29 patienter äldre än 60 år, vilka blivit återställda från en psykotisk depressionsepisod efter ECT-behandling. Behandlingstiden var 26 veckor och återfallen var lika många i båda grupperna. Biverkningarna var dock mer besvärande i gruppen som fick kombinationsbehandling. Återfallsfrekvensen var

25 procent vilket är lägre än de studier där ingen behandling getts efter framgångsrik ECT-behandling.

Sammantaget är dokumentationen för fortsättningsbehandling och för profylaktisk effekt begränsad.

Maprotilin (Ludiomil, Maprotilin NM Pharma)

I en tidig studie med få patienter och betydande metodproblem fann man att litium var överlägset maprotilin som profylaktisk behandling [25].

En stor och metodologiskt bättre studie jämförde två doser av maprotilin med placebo i en 1 års profylaxstudie [109]. Man fann en dosberoende profylaktisk effekt av maprotilin. Ett observandum är att fem patienter suiciderade och ytterligare nio gjorde suicidförsök i de aktiva behandlingsgrupperna medan endast en patient gjorde ett suicidförsök i placebogruppen. Även om dubbelt så många randomiserades till aktiv behandling så är skillnaden oroande.

Således finns en stor studie med positivt resultat avseende minskning av återfall, men där skillnaden i självdestruktivt beteende inte förklarats eller knappt ens diskuterats. Maprotilin har huvudsakligen effekt på det noradrenerga systemet, medan serotoninssystemet är det som mest relaterats till självdestruktivt beteende.

Klomipramin (Anafranil, Anafranil Retard, Klomipramin NM Pharma)

Två små fortsättningsstudier med stora metodologiska brister är de enda som påträffats [72,121]. Dokumentation är således helt otillräcklig för att kunna dra några slutsatser om förebyggande effekt.

Trimipamin

Några studier av långtidseffekt har inte påträffats.

Fluoxetin (Fluoxetin Selena, Fluoxetin ratiopharm, Fluoxetin Biochemie, Fluxantin, Seroscand, Fontex)

Totalt har sex placebokontrollerade studier av effekten vid fortsättningsbehandling påträffats. Av dessa studier var det inte någon som också jämförde med ytterligare ett läkemedel. En av studierna var en ovanlig variant av utsättningsstudie. Patienter som svarat på akutbehandling med fluoxetin randomiserades till att efter varierande tid antingen fortsätta med aktiv behandling eller gå över till placebo. Med denna metodik fann man att återfallsrisken var signifikant högre i mer än 7 månader efter akutbehandling om man övergick till placebo.

I tre studier jämfördes fluoxetin med andra antidepressiva medel utan att man såg några skillnader i effekt.

En studie undersökte om patienter, som återstälts efter 8 veckors akutbehandling med 20 mg fluoxetin, hade någon hjälp av ett tillägg med kognitiv beteendeterapi till den höjda dosen 40 mg fluoxetin i förhållande till endast en doshöjning till 40 mg. Under den 6 månader långa fortsättningsstudien sågs inga skillnader i återfall eller förekomst av depressiva symtom. Studien förklarar inte heller varför doshöjning gjordes när en lägre dos haft full effekt.

Inga studier med acceptabel metodik för att påvisa profylaktisk effekt har återfunnits.

Citalopram (Cipramil, Citalopram GEA, Citalopram ratiopharm, Citalopram Biochemie, Citalopram NM Pharma)

Studier av god kvalitet finns som visat på effekt vid såväl fortsättningsbehandling som profylax. Tre placebokontrollerade studier finns av fortsättningsbehandling, och två av profylaktisk behandling. Sammanlagt fick cirka 550 patienter citalopram i dessa studier. Dessutom har citalopram jämförts med imipramin i en studie och med sertralín i två.

Escitalopram (Cipralex)

Inga studier av långtidseffekt har ännu publicerats.

Paroxetin (Eulix, Paroxetin GEA, Seroxat)

Tre placebokontrollerade fortsättningsstudier och en profylaxstudie har identifierats. Studien av Peselow visade bättre effekt av imipramin än av paroxetin, men båda var överlägsna placebo [93]. Claghorn fann inga skillnader mellan paroxetin, imipramin och placebo [20], medan Montgomerys studie visade effekt både under fortsättningsbehandling och profylaktiskt [83]. En studie gällde patienter som svarat på ECT-behandling [71].

Det totala antalet patienter som behandlats med paroxetin i placebo-kontrollerade studier är endast drygt 200.

I andra studier har paroxetin haft ungefär samma effekt som imipramin, venlafaxin och nefazodon.

Sammantaget är dokumentationen begränsad genom att så få patienter ingått i studierna.

Sertralin (Zoloft)

Här har påträffats tre fortsättningsstudier och en profylaxstudie med placebojämförelser [31,61,75,120]. Trots vissa metodproblem kan de likväl anses ha dokumenterat effekt på ett acceptabelt sätt. Sammanlagt har cirka 500 patienter behandlats med sertralin i placebokontrollerade studier. Dessutom har sertralin jämförts med imipramin, fluoxetin, citalopram och fluvoxamin med likvärdig effekt, och i förhållande till mianserin och imipramin visat en bättre effekt.

Fluvoxamin (Fevarin)

Endast en placebokontrollerad studie av profylaktisk behandling har identifierats, och ingen av fortsättningsbehandling [126]. Den publicerade studien omfattade ett 100-tal patienter som behandlades med fluvoxamin, och den profylaktiska effekten var signifikant. Fluvoxamin har i andra studier inte skilt sig i effekt från imipramin och sertralin, och haft bättre effekt än litium i en studie. Dokumentationen måste betraktas som otillräcklig.

Venlafaxin (Efexor, Efexor IVAX, Efexor Orifarm)

Två placebokontrollerade fortsättningsstudier har återfunnits, men den ena är så bristfälligt redovisad att den inte kan bedömas, medan den andra är en sammanställning från företaget av fyra opublicerade studier och därför ytterst svårvärderad [28,33]. Inte heller en större studie där venlafaxin jämförs med imipramin är bedömbär därför att jämförelsegrupperna visserligen var slumpmässigt fördelade, men man gjorde inte någon ny randomisering efter akutfasen utan lät patienterna fortsätta på samma behandling. En fjärde studie där paroxetin var jämförelsesubstans visade likartad effekt. Några studier av profylaktisk effekt har inte identifierats.

Således är den publicerade dokumentationen helt otillräcklig.

Mianserin (Tolvon, Mianserin NM Pharma)

Endast två placebokontrollerade studier av fortsättningsbehandling har påträffats [63,75]. I den ena av dessa studier var sertralin signifikant effektivare än mianserin. En tredje studie med metodproblem och få patienter jämför mianserin med litium utan att man finner någon skillnad i effekt.

Dokumentationen är bristfällig.

Mirtazapin (Remeron)

För mirtazapin har tre placebokontrollerade studier återfunnits, varav en är en profylaxstudie [15,86,127].

De båda nyare studierna håller god kvalitet och talar för likartad effekt som av amitriptylin i fortsättningsbehandling och en påtagligt bättre effekt än av placebo i profylaxbehandling. Totalt har cirka 200 patienter behandlats med mirtazapin i dessa studier.

Således är effekten dokumenterad, men patientantalet som studerats är begränsat.

Reboxetin (Edronax)

Reboxetin är ett av de senast godkända medlen mot depression i Sverige och dokumentationen av långtidseffekt är begränsad. Endast en studie av måttlig kvalitet har återfunnits, och denna visar signifikant bättre effekt än placebo under fortsättningsbehandlingen [131]. Studiens författare uppger att man också visat profylaktisk effekt, men studieuppläggningsen gör inte en sådan slutsats möjlig.

Den publicerade dokumentationen av långtidseffekt är således otillräcklig.

Moclobemid (Aurorix, Moklobemid NM Pharma)

Med tanke på att moklobemid funnits tillgängligt i snart 15 år är avsaknaden av dokumenterad långtidseffekt anmärkningsvärd. Inga placebo-kontrollerade studier har återfunnits, och i en liten studie som bara pågick i 3 månader såg man inga skillnader i förhållande till fluoxetin [74].

Det saknas således dokumentation av långtidseffekt.

Metaanalys

I en systematisk översikt som publicerades i början av 2003, ingick 31 placebokontrollerade studier [45]. Av dessa ingår 29 i denna genomgång, medan 2 utesluts eftersom den ena var en mycket liten utsättningsstudie och den andra endast fanns tillgänglig som en kongressrapport. Baserat på de mer än 4 000 patienter som ingick i dessa studier fann man att risken för återfall eller återinsjuknande var 41 procent under placebobehandling, mot 18 procent på aktiva antidepressiva. I de flesta studier var jämförelsetiden endast 1 år, men samma storlek på effekten sågs även i de studier som pågick längre. Behandlingsavbrotten var signifikant fler bland de som behandlades med aktiv substans än de i placebogruppen, huvudsakligen pga biverkningar.

Sammantaget visar dock metaanalysen på en god skyddande effekt av fortsatt läkemedelsbehandling för den grupp patienter som studerats, dvs personer med flera, relativt ofta återkommande depressionsepisoder.

Litium (Lithionit)

I en systematisk genomgång av de placebokontrollerade studierna fann en Cochranegrupp osäkert stöd för litiums profylaktiska effekt mot recidiverande depressioner [17].

Förutom de studier som ingår i Cochranegenomgången har ytterligare två placebokontrollerade studier identifierats. Den första av dessa studier har en komplicerad design där olika kombinationer av kognitiv beteendeterapi också provas och de uppnådda litiumkoncentrationerna är relativt låga. Studien visade ingen skillnad i förhållande till placebo [134]. I den andra studien som också omfattade ganska få patienter sågs en klar effekt av litium, men tolkningen försvåras av att samtliga patienter också behandlades med något antidepressivt läkemedel [132]. I en tredje placebokontrollerad studie randomiserades patienter med SSRI-resistent depression, som hade svarat på akut tilläggsbehandling med litium, till antingen fortsatt litiumtillägg eller till placebo [11]. Nästan hälften av de som randomiserats till placebo återinsjuknade, men inga i litiumgruppen.

En fjärde studie jämförde litium i kombination med nortriptylin med enbart nortriptylin eller placebo bland patienter som framgångsrikt behandlats med ECT [111]. Kombinationsbehandlingen ledde till signifikant färre återinsjuknanden än i grupperna som fick nortriptylin eller placebo. De flesta återfallen skedde inom 1 månad efter avslutad ECT-behandling. Tolkningen försvåras av att ingen grupp enbart behandlades med litium.

I flera äldre studier har litium haft bättre effekt än mianserin och maprotilin, men i andra har effekten varit bättre av fluvoxamin och av imipramin. En välgjord nyare studie visade på bättre profylaktisk effekt av litium än av amitriptylin [50].

Sammanfattningsvis är det fortfarande osäkert om litium har en profylaktisk effekt vid unipolära depressioner, och om så vore fallet dess plats i förhållande till mer etablerade antidepressiva alternativ.

Diskussion

Långtidsstudier av antidepressivas effekt är komplicerade och någon fullständig enighet om hur studiemetodiken ska se ut har inte uppnåtts [124]. Frågan om det etiska med långvarig placebobehandling när flera läkemedel visats ha effekt både i fortsättningsbehandling och som profylax är kontroversiell.

Tolkningen av många studier försvåras av att de haft skiftande krav på symtomreduktion före randomisering, att de avbrutit framgångsrik akutbehandling utan gradvis utsättning av läkemedlen och att de haft olika kriterier för återfall. Dessutom varierar den tidigare sjukhistorien hos de inkluderade patienterna starkt mellan olika studier, och informationen av tidigare behandlingar och hur dessa fungerat är ofta obefintlig eller bristfällig.

Samtidigt ökar kvaliteten på studierna över tid och det förefaller mindre vanligt med annonsrekryterade patienter.

Frågan om kompletterande psykologisk behandling, i första hand för de patienter som inte uppnår fullständig normalisering av läkemedelsbehandling, är allt relevantare. De studier som finns av sådana kombinationsbehandlingar redovisas i avsnittet om psykoterapi.

En kliniskt viktig fråga som nästan helt saknar svar i den vetenskapliga litteraturen är hur de patienter som återinsjuknar trots pågående läkemedelsbehandling ska handläggas. Frågan överlappar i viss utsträckning frågan om hur man ska behandla patienter som inte svarat på en viss antidepressiv medicinering. Det finns många fallrapporter om hur en långtidsbehandling plötsligt förlorat effekt, men hur denna effekt återfåts efter doshöjning. Frågan om eventuell toleransökning med behov av gradvis doshöjning har däremot inte belysts i de jämförande studier som här redovisats.

Läkemedelsförkortningar i tabeller

Ami	amitriptylin
Amisulp	amisulprid
Amoxa	amoxapin
Cit	citalopram
Desi	desipramin
Dia	diazepam
Fenel	fenelzin
Fluox	fluoxetin
Imi	imipramin
Klomi	klomipramin
Li	litium
Map	maprotilin
Mapro	maprotilin
Mia	mianserin
Milna	milnacipran
Mirta	mirtazapin
Moklo	moklobemid
Nefa	nefazodon
Nor	nortriptylin
Parox	paroxetin
Pbo	placebo
Rebox	reboxetin
Sertr	sertralin
Venla	venlafaxin

Tabell 1 Långtidsbehandling med antidepressiva läkemedel.

Författare År, referens	Preparat/ antal pat	Jfr behandl/ antal pat	Placebo	Längd
Imipramin				
CPC 1965 [21]	Imipramin = 63	Fenelzin = 61 ECT = 65 Pbo = 61	Ja	24 v
Mindham 1972, 1973 [79,80]	Imi eller ami N = 50	Pbo = 42	Ja	24 v
Prien 1973 [94]	Imi = 25	Litium = 27 Pbo = 26	Ja	104 v
Kane 1982 [58]	Imi = 6	Litium = 7 Li + imi = 8 Pbo = 6	Ja	104 v
Prien 1984 [95]	Imi = 39	Imi + li = 38 Li = 37 Pbo = 34	Ja	104 v
Guelfi 1987 [51]	Imi = 22	Fluvoxamin = 17	Nej	48 v
Peselow 1989 [93]	Imi = 25	Paroxetin = 27 Placebo = 13	Ja	52 v
Frank 1990 [42] Kupfer 1989 [70]	Imi = 28	Imi + IPT = 25 IPT + pbo = 26 IPT = 26 Pbo = 23	Ja	3 år
Kupfer 1992 [69] Frank 1993 [43]	Imi = 11	Pbo = 9	Ja	2 år

Resultat relaps i % > betyder bättre än	Bortfall	Kvalitet	Kommentar	Fortsättnings- studie (F) Profylax (P)
Imi = ECT > pbo > fenel		Låg	Många beh- byten. Ej def respons	F
Imi/ami = 22% Pbo = 50%	Inget	Medel	En tidig "life- table"-studie	F
Imi = 56% Litium = 48 Pbo = 92	Stort, effekt baserad på de som kvarstod	Låg	Efter 16 v	P
Litium = li + imi > imi = pbo		Medel	Mkt liten studie 24 v stabilise- ring före rando- misering	P
Imi = imi + li > li = pbo		Medel		P
Imi = fluvox		Låg	Bara 4 v akut- behandl före	F
Imi > parox > pbo		Medel	Inkl pat först svarat på akut- beh	F
Imi + IPT = imi > IPT > pbo		Hög	Akutdos > reducerat dos	P
Imi > pbo		Hög	20 från före- gående studie fortsatte 2 år	P

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Preparat/ antal pat	Jfr behandl/ antal pat	Placebo	Längd
Öhrberg 1992 [136] Christiansen 1992 [19]	Imi = 44	Paroxetin = 52	Nej	Upp till 52 v
Claghorn 1993 [20]	Imi = 79	Paroxetin = 94 Placebo = 46	Ja	52 v
Anton 1994 [8]	Poolade data från opublicerade studier			
Rosenberg 1994 [107]	Imi = 92	Cit 20 mg = 187 Cit 40 mg = 193	Nej	22 v
Shrivastava 1994 [115]	Imi = 91 (akut)	Venlafaxin = 290 (akut)	Nej	
Lauritzen 1996 [71]	Imi + ECT = 22	Paroxetin + ECT = 21	Nej	24 v
Simon 1996, 1999 [117,116]	Imi = 182	Fluox = 173 Desi = 181	Nej	
Fournier 1997 [36]	Imi = 38	Sertralin = 38	Nej	16 v
Stewart 1997 [123]	Imi / pbo = 15 Forts imi = 17	Fenelzin/pbo = 15 Forts fenelzin = 13	Ja	24 v
Koran 2001 [68]	Imi = 147	Sertralin = 239	Nej	16 v

Resultat relaps i % > betyder bättre än	Bortfall	Kvalitet	Kommentar	Fortsättnings- studie (F) Profylax (P)
Imi = parox		Låg	Mer biverkn på imi	F
Imi = 4% Parox = 15% Placebo = 25%		Medel	Mer biverkn på imi	F
		Låg	Ej möjlig värdera	
Imi = cit 20 = cit 40	imi = 29% cit 20 = 24% cit 40 = 24%	Låg		F
	Studien kan inte värderas avseende effekt			F
Imi = 40% Parox = 10%		Medel	Akutbeh med ECT + farmaka	F
Väsentligen samma lång- tidsresultat	"Effectiveness"- studie	Medel	Endast rando- misering initialt	
Imi = sertralin		Låg	Svårtolkade data	F
Fenelzin > imipramin = pbo	Utsättn-studie	Låg	Kronisk, atypisk depression	F
Imi = sertr		Hög	Kronisk depr eller dystymi + depr	F

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Preparat/ antal pat	Jfr behandl/ antal pat	Placebo	Längd
Amitriptylin				
Kay 1970 [59]	Amitriptylin + ECT = 59	Diazepam + ECT = 73	Nej	28 v
Klerman 1974 [64] Paykel 1975 [91]	Ami = 25 Ami + IPT = 25 Rutin = 25	Placebo + IPT = 25 IPT = 25 Placebo = 25	Ja	32 v
Coppen 1978 [23]	Ami = 16	Pbo = 16	Ja	52 v
Stein 1980 [122]	Ami eller pbo = 55		Ja	24 v
MRC DTS 1981 [125] Glen 1984 [49]	Ami = 47	Litium = 56	Nej	3 år
Bialos 1982 [13]	Utsättning		Ja	
Othmer 1983 [89]	Ami = 19	Bupropion = 41	Nej	24 v
Johnstone 1990 [57]	Ami = 13	Ami + li = 14	Nej	3 år
Mason 1990 [76]	Ami = 25	Amoxapin = 23	Nej	16 v

Resultat relaps i % > betyder bättre än	Bortfall	Kvalitet	Kommentar	Fortsättnings- studie (F) Profylax (P)
Ami > diazepam	3 suicid på dia 2 manier på ami	Medel	Alla randomise- rades akut och följdes	F
Ami = ami + IPT = IPT = 15% Pbo = IPT + pbo = rutin = 30–35%		Låg	Neurotiska depr, "respon- ders" på 4–6 v ami	F
Ami = 0% Pbo = 30%	3 på ami avbröt – alla åter- insjuknade	Medel	6 v asymto- matiska före randomisering	F
Ami = 28% Pbo = 69%		Låg	Ingen stabili- seringsfas	F
Ami = li		Låg		F + P
8 av 10 recidive- rade. Inga som kvarstod på ami recidiverade		Låg	Efter ca 3 års behandling, 2 v uttrappning	
		Låg	Mer en säker- hetsstudie	
4 i ami, 5 i ami + pbo-grupp	Stort bortfall	Låg	Mkt liten studie	F
Ami > amoxa	Mer biverkn med amoxapin	Låg	"Responders" efter 8 v	F

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Preparat/ antal pat	Jfr behandl/ antal pat	Placebo	Längd
Bremner 1996 [15]	Ami = 48	Mirtazapin = 43 Placebo = 27	Ja	20 v
Greil 1996 [50]	Ami = 41	Litium = 40	Nej	2,5 år
Montgomery 1998 [86]	Ami = 86	Mirtazapin = 74 Placebo = 57	Ja	20 v (52 v)
Ravizza 1999 [97]	Ami = 85	Amisulprid = 165	Nej	24 v
Nortriptylin				
Georgotas 1988 [47]	Nor = 30	Fenelzin = 30	Nej	16 v
Georgotas 1989 [46]	Nor = 13	Fenelzin = 15 Pbo = 23 (14 tidigare nor, 9 tidigare fenelzin)	Ja	52 v
Reynolds 1997, 1999 [100,101,104]	Nor = 24 Nor + IPT = 22	Pbo + IPT = 21 Pbo = 29	Ja	3 år
Reynolds 1999 [103]	Nor = 25 Nor + IPT = 16	Pbo + IPT = 17 Pbo = 22	Ja	16 v

Resultat relaps i % > betyder bättre än	Bortfall	Kvalitet	Kommentar	Fortsättnings- studie (F) Profylax (P)
Ami = mirta > pbo	Mer biverkn med ami	Medel	"Responders" efter 6 v. Framgår inte hur stor andel som ingår	F
Li = 35% Ami = 60%		Hög	3 månaders öppen stabi- lisering före randomisering	P
Ami = mirta > pbo	Mer biverkn med ami	Hög	4 v akutbehandl, "kliniskt bättre"	F + P
Ami = amisulp		Medel	Primärt en säkerhetsstudie	F
Nor = 17% Fenel = 20%		Medel		F
Fenel = 13% Nor = 54% Pbo = 65%		Låg	Framgår inte på vilka grunder man valde att föra över pat på placebo eller om detta gjordes blint	P
Nor + IPT = 20% Nor = 43% IPT = 64% Pbo = 90%		Hög	Mkt selekterad studiegrupp med äldre pat	P
Nor + IPT= nor > pbo > IPT		Medel	Sorg + egentlig depr Kort studie, tveksamt om egentlig fort- sättningsstudie	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Preparat/ antal pat	Jfr behandl/ antal pat	Placebo	Längd
Alexopoulos 2000 [5]	Nor = 22	Placebo = 21	Ja	2 år
Sackeim 2001 [111]	Nor = 27 Nor + li = 28	Pbo = 29	Ja	24 v
Meyers 2001 [77]	Nor = 13	Nor + perfenazin = 15	Nej	26 v
Lenze 2002 [73] Forts av Reynolds 1999 [102]				
Maprotilin				
Coppen 1976 [25,27]	Mapro = 15	Litium = 15	Nej	52 v
Rouillon 1989, 1991 [108,109]	Mapro 75 mg = 385 Mapro 37,5 mg = 382	Pbo 1 tabl = 188 Pbo 0,5 tabl = 186	Ja	52 v
Klomipramin				
Steen 1997 [121]	Klomi = 32	Milnacipran = 30	Nej	20 v
Leinonen 1997 [72]	Klomi = 55	Milnacipran = 52	Nej	26 v

Resultat relaps i % > betyder bättre än	Bortfall	Kvalitet	Kommentar	Fortsättnings- studie (F) Profylax (P)
Nor = 18% Placebo = 52%		Hög	Pat hade först svarat på akut och fortsättn beh	P
Nor + li = 39% Nor = 60% Pbo = 84%		Hög	Fortsättn beh efter ECT	F
Nor = nor + perfenazin	Mycket mer biverkn av komb beh	Medel	Forts beh efter ECT för psyko- tisk depr Låg "power"	F
Nor + IPT > nor > IPT > pbo			Mäter social funktion hos de pat som förblev i remission	
Li > mapro	Mkt biverkn i båda grupperna	Låg	Ej ITT, mkt få patienter	P
75 mg = 16% 37,5 mg = 23,8% 1 pbo = 31,5% 0,5 pbo = 37,5%	Inga skillnader i biverkn	Hög	5 suicid och 9 s-försök på aktiv beh, 0 suicid och 1 s-försök i pbo-grupp	P
Få "respon- ders" i båda grupperna		Låg	Stor andel terapirefraktära	F
Klomi > milna	Väsentlig lika	Låg	Ingen selektion av "responders" Ingen ITT	F

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Preparat/ antal pat	Jfr behandl/ antal pat	Placebo	Längd
Desipramin				
Kocsis 1996 [66] Miller 2001 [78]	Desipramin = 28	Pbo = 25	Ja	2 år
Fluoxetin				
Montgomery 1988 [82]	Fluoxetin = 108	Pbo = 112	Ja	52 v
Lönnqvist 1995 [74]	Fluoxetin = 30	Moklobemid = 29	Nej	12 v
van Moffaert 1995 [129]	Fluoxetin = 82	Sertralin = 83	Nej	8 + 24 v
Vanelle 1997 [130]	Fluoxetin = 91	Pbo = 49	Ja	12 + 24 v
Boyer 1998 [14] Sechter 1999 [114]	Fluoxetin = 122	Sertralin = 120	Nej	24 v
Reimherr 1998, 2001 [98,99]	Fluoxetin = 395	Placebo- substitution efter varierande tid	Ja	

Resultat relaps i % > betyder bättre än	Bortfall	Kvalitet	Kommentar	Fortsättnings- studie (F) Profylax (P)
Desi = 15% Pbo = 52%		Hög	Liten på pat med dystymi eller kronisk depression	P
Fluox = 26% Pbo = 57%		Medel	Effekt beräk- nad enbart på "completers"	F
Fluox = moklo	Fler bortfall på fluox	Låg	Blandat unipol, bipol, dystymi	F
Fluox = sertralin		Låg	Många oklar- heter i design och effekt- beräkning	F
Fluox > pbo		Medel	Dystymi, många pat svarade först efter mer än tre mån beh	F
Fluox = sertralin		Låg	Ingen selektion av "responders"	F?
"Responders" efter 12 v har minskat risk för relaps om fluoxetinbeh fortsätter i minst 26 v		Hög		F

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Preparat/ antal pat	Jfr behandl/ antal pat	Placebo	Längd
Hellerstein 2001 [54]	Fluoxetin = 20 (20–80 mg)	Fluoxetin + gruppterapi = 20	Nej	24 v
Gilaberte 2001 [48]	Fluoxetin = 70	Pbo = 70	Ja	48 v
Burke 2000 [18]	Fluoxetin (20 mg/d) = 21 Fluoxetin (60 mg/v) = 28	Pbo = 21	Ja	7 v
Dinan 2001 [30] Schmidt 2000 [113]	Fluoxetin (slow-release) = 190	Fluoxetin (20 mg) = 190 Pbo = 122	Ja	25 v
Perlis 2002 [92]	Fluoxetin 40 mg = 66	Fluoxetin 40 mg + KBT = 66	Nej	28 v
Stahl 2000 [120]	Sertralin = 108	Citalopram = 107 Pbo = 108	Ja	24 v
Koran 2001 [68]	Sertralin = 239	Imipramin = 147	Nej	16 v
Browne 2002 [16]	Sertralin 50–200 mg = 196	IPT = 178; sertralin + IPT = 212	Nej	24 v (upp- följning efter 2 år)
Wilson 2003 [133]	Sertralin (50–100 mg) = 56	Placebo = 57	Ja	2 år

Resultat relaps i % > betyder bättre än	Bortfall	Kvalitet	Kommentar	Fortsättnings- studie (F) Profylax (P)
Fler "responders" i komb beh, men ej stat sign		Medel	Dystymi	F
Fluox = 20% Placebo = 40%		Medel	Ej korrekt profylaxdesign	F
Inga skillnader mellan grupperna		Låg	Mkt kort studie Ger begränsad inf	F
Veckodos Fluox = 37% Fluox 20 mg = 26% Pbo = 50%		Låg	Dåligt beskrivna pat	F
Fluox 40 = Fluox 40 + KBT		Hög	Alla pat startade med HRSD < 8 Alla fick dos- höjning från 20 till 40 mg	F
Sertralin = cit > pbo		Medel	Inget urval av initiala "responders"	F
Sertralin = imipramin		Medel	Kronisk depression	F
Sertralin = sertralin + IPT > IPT		Hög	Dystymi IPT endast 10 terapi- timmar – troligen för lite för full effekt	F
Sertralin = placebo		Hög	"Negativ" studie med gamla patienter (medel 77 år)	P

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Preparat/ antal pat	Jfr behandl/ antal pat	Placebo	Längd
Citalopram				
Montgomery 1992,1993 [84,85]	Citalopram 20 mg = 48 Citalopram 40 mg = 57	Pbo = 42	Ja	24 v
Rosenberg 1994 [107]	Citalopram 20 mg = 187 Citalopram 40 mg = 193	Imi = 92	Nej	22 v
Robert 1995 [105]	Citalopram = 152	Pbo = 74	Ja	24 v
Ekselius 1997 [32]	Citalopram = 200	Sertralin = 200	Nej	24 v
Stahl 2000 [120]	Citalopram = 107	Sertralin = 108 Pbo = 108	Ja	24 v
Hochstrasser 1999, 2001 [55,56]	Citalopram = 132	Pbo = 132	Ja	ca 1 år
Klysner 2002 [65]	Citalopram 20–40 mg = 60	Pbo = 61	Ja	40 v

Resultat relaps i % > betyder bättre än	Bortfall	Kvalitet	Kommentar	Fortsättnings- studie (F) Profylax (P)
20 mg = 8% 40 mg = 12% Pbo = 31% Pbo (ej citalopram initialt) = 27%		Hög		F
Cit 20 = Cit 40 = imi	Cit 20 = 24% Cit 40 = 24% Imi = 29%	Låg		F
Citalopram = 14% Pbo = 24%		Medel	Ingen uttrappning av citalopram före byte till pbo	F
Citalopram = sertralin		Medel	Ingen pbo-gren, inget urval av "responders", ingen "power"- beräkning	F?
Cit = sertr > pbo		Medel	Inget urval av initiala "responders"	
Cit = 22% Pbo = 76%		Hög		P
Cit = 32% Pbo = 66%		Hög	Patienter äldre än 65 år	P

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Preparat/ antal pat	Jfr behandl/ antal pat	Placebo	Längd
Paroxetin				
Peselow 1989 [93]	Paroxetin = 27 (20–50 mg)	Imipramin = 25 Pbo = 13	Ja	52 v
Öhrberg 1992 [136] Christiansen 1993 [19]	Paroxetin = 51 (10–50 mg)	Imipramin = 44 (100–250 mg)	Nej	20 v
Claghorn 1993 [20]	Paroxetin = 94 (medel ca 40 mg)	Imipramin = 79 (medel ca 186 mg) Pbo = 46	Ja	52 v
Montgomery 1993 [83]	Paroxetin = 68 (20–30 mg)	Placebo = 67	Ja	52 v
Lauritzen 1996 [71]	Paroxetin = 45 (20–60 mg)	Imipramin = 25 (100–300 mg), Pbo = 17	Ja	24 v
Franchini 1998 [38]	Paroxetin (20 mg) = 34 Paroxetin (40 mg) = 34		Nej	28 mån
Ballús 2000 [10]	Parox = 43	Venla = 41	Nej	24 v
Baldwin 2001 [9]	Parox = 55	Nefazodon = 53	Nej	16 v

Resultat relaps i % > betyder bättre än	Bortfall	Kvalitet	Kommentar	Fortsättnings- studie (F) Profylax (P)
Imi > parox > pbo			Liten studie, svårtolkat pga överkorsnings- studie	F
Paroxetin = 10% Imi = 14%			Dålig design – svårvärderad	F
Parox = imi = pbo				
Parox = 16% Pbo = 43%	Parox = 5 Pbo = 3			F och P
Parox = 10% Imi = 30% Pbo = 65%			Både uni- och bipol, alla initialt ECT-beh	F
20 mg = 52% 40 mg = 24%		Medel	Akut och underhållsbeh med 40 mg, sedan rand till 20 eller 40 mg	P
Ungefär samma andel "responders" efter 24 v (ca 50%) Snabbare effekt av venlafaxin	Fler bortfall på venla	Låg	Lätt till måttlig depr eller dystymi. Ingen selektion av "responders"	
Parox = nefa		Medel		F

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Preparat/ antal pat	Jfr behandl/ antal pat	Placebo	Längd
Schatzberg 2002 [112]	Paroxetin = 120	Mirtazapin = 126	Nej	16 v
Wade 2003 [128]	Paroxetin (20–30 mg) = 98	Mirtazapin (30–45 mg) = 99	Nej	24 v
Sertralin				
Doogan 1992 [31] Montgomery 1991 [81]	Sertralin = 185 (50–100 mg)	Pbo = 110	Ja	44 v
Van Moffaert 1995 [129]	Sertralin = 83	Fluoxetin = 82	Nej	8 + 24 v
Fournier 1997 [36]	Sertralin = 38 (medel 163 mg)	Imipramin = 38 (medel 163 mg)	Nej	8 + 16 v
Ekselius 1997 [32]	Sertralin = 200	Citalopram = 200	Nej	24 v
Franchini 1997 [37] 2000 [40]	Sertralin = 32 (100 mg)	Fluvoxamin = 32 (200 mg)	Nej	104 v
Olie 1997 [88]	Sertralin = 66	Pbo = 41	Ja	20 v

Resultat relaps i % > betyder bättre än	Bortfall	Kvalitet	Kommentar	Fortsättnings- studie (F) Profylax (P)
Mirta = parox	Mer biverkn med parox	Medel (akutfas hög)	Dålig redovis- ning av fort- sättningsfas	F
Parox = mirta		Medel	Ingen uppdel- ning mellan akut- och forts fas	F
Sert = 13% Pbo = 46%		Medel	Alla pat behandl öppet i 8 v med sertralin	F
Sertralin = fluox		Låg	Många oklar- heter i design och effekt- beräkning	F
Sertralin > imi	Lika stort bortfall i båda grp	Medel	104 rand men 28 föll bort innan v 8	F
Sertr = parox		Medel	Ingen placebo- grupp, ingen övergång från akut till forts beh	F?
Sertralin = 22% Fluvoxamin = 19%		Hög	Liten men välgjord	F + P
Kan ej värderas				

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Preparat/ antal pat	Jfr behandl/ antal pat	Placebo	Längd
Boyer 1998 [14] Sechter 1999 [114]	Sertralin = 120	Fluoxetin = 122	Nej	24 v
Rush 1998 [110] Keller 1998 [60,61] Kocsis 2002 [67]	Sertralin = 77 (medeldos 140 mg)	Pbo = 84	Ja	76 v
Malt 1999 [75]	Sertralin = 122 (medeldos 144 mg)	Mianserin = 121 (medeldos 78 mg) Pbo = 129	Ja	24 v
Åberg-Wistedt 2000 [135]	Sertralin = 176	Paroxetin = 177	Nej	24 v
Stahl 2000 [120]	Sertralin = 108	Citalopram = 107 Pbo = 108	Ja	24 v
Koran 2001 [68]	Sertralin = 239	Imipramin = 147	Nej	16 v
Browne 2002 [16]	Sertralin 50–200 mg = 196	IPT = 178; Sertralin + IPT = 212	Nej	24 v (uppföljning efter 2 år)

Resultat relaps i % > betyder bättre än	Bortfall	Kvalitet	Kommentar	Fortsättnings- studie (F) Profylax (P)
Sertr = fluox		Låg	Ingen övergång från akut till forts beh	F
Sertralin > pbo		Hög	Kronisk depression eller dystymi + depression	P
Sertr > mia > pbo		Hög	Primärvård – alla fick ospec psykol stöd. Pat med första depr lika god effekt av pbo som av aktiv subst	F
Sertralin = paroxetin		Medel	Ingen definierad övergång från akut till forts fas	F
Sertr = cit > pbo		Medel	Inget urval av initiala "responders"	F
Sertralin = imipramin		Medel	Kronisk depression	F
Sertralin = sertralin + IPT > IPT		Hög	Dystymi IPT endast 10 terapi- timmar – troligen för lite för full effekt	F

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Preparat/ antal pat	Jfr behandl/ antal pat	Placebo	Längd
Wilson 2003 [133]	Sertralin (50–100 mg) = 56	Placebo = 57	Ja	2 år
Fluvoxamin				
Guelfi 1987 [51]	Fluvoxamin = 17	Imipramin = 22	Nej	24 v
Franchini 1994 [39]	Fluvoxamin = 32 (200 mg)	Litium = 32 (0,5–0,9 mmol/l)	Nej	2 år
Franchini 1996 [41]	Förlängn av Franchini 1994		Nej	1 år
Franchini 1997 [37]	Fluvoxamin (200 mg) = 32	Sertralin (100 mg) = 32	Nej	2 år
Terra 1998 [126]	Fluvoxamin = 110	Pbo = 94	Ja	52 v
Venlafaxin				
Cunningham 1994 [28]	Venlafaxin = 37	Trazodon = 30 Pbo = 29	Ja	52 v
Shrivastava 1994 [115]	Venlafaxin = 290	Imi = 91	Nej	
Entsuah 1996 [33]	Venlafaxin = 186	Pbo = 121	Ja	52 v

Resultat relaps i % > betyder bättre än	Bortfall	Kvalitet	Kommentar	Fortsättnings- studie (F) Profylax (P)
Sertralin = placebo		Hög	"Negativ" studie med gamla patienter (medel 77 år)	P
Fluvox = imi		Låg	Bara 4 v akut-beh	F
Fluvox = 19% Litium = 22%		Hög	Något låga li-nivåer, oklart om tilläggs- medicin	F + P
1 pat i vardera gruppen utvecklade mani				P
Fluvox = 19% Sertralin = 22%		Medel		P
Fluvox = 13% Pbo = 35%		Medel		P
Kan ej värderas				
Kan ej värderas				
Venla = 15% Pbo = 22%		Låg	Företags- redovisning av poolade data från 4 studier	F

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Preparat/ antal pat	Jfr behandl/ antal pat	Placebo	Längd
Ballús 2000 [10]	Venla = 41	Parox = 43	Nej	24 v
Mianserin				
Coppen 1978 [24]	Mianserin = 21 (60 mg, sista 6 mån 90 mg)	Litium = 20 (0,8–1,2 mmol/l)	Nej	78 v
Kishimoto 1994 [63]	Mianserin = 9	Pbo = 13	Ja	18 mån
Malt 1999 [75]	Mianserin = 121 (medeldos 78 mg)	Sertralin = 122 (medeldos 144 mg) Pbo = 129	Ja	24 v
Mirtazapin				
Bremner 1996 [15]	Mirtazapin = 43	Amitriptylin = 48 Pbo = 27	Ja	20 v
Montgomery 1998 [86]	Mirtazapin = 74	Ami = 86 Placebo = 57	Ja	20 v (52 v)
Thase 2001 [127]	Mirtazapin = 76	Placebo = 80	Ja	40 v

Resultat relaps i % > betyder bättre än	Bortfall	Kvalitet	Kommentar	Fortsättnings- studie (F) Profylax (P)
Ungefär samma andel "responders" efter 24 v (ca 50%) Snabbare effekt av venlafaxin	Fler bortfall på venla	Låg	Lätt till måttlig depr eller dystymi. Ingen selektion av "responders"	
Mianserin = 7 Litium = 0	Li = 1 Mia = 3	Låg	Liten studie, olkart varför doshöjning under studien. Pat stod på li före studien	P
Mianserin 4 av 9 Pbo 13 av 13		Låg	Liten studie, japanska pat	P
Sertralin > mianserin > pbo		Hög		F
Mirta = ami > pbo		Låg	Fortsättn av den beh som pat svarat på akut	Ej korrekt F
Mirta = ami > pbo	Mer biverkn med ami	Hög	4 v akutbehandl, "kliniskt bättre"	F + P
Mirtazapin 20% Placebo 44%		Hög	Ingen ut- trappning av mirtazapin vid randomisering till placebo	F

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Preparat/ antal pat	Jfr behandl/ antal pat	Placebo	Längd
Schatzberg 2002 [112]	Mirtazapin = 126	Paroxetin = 120	Nej	16 v
Wade 2003 [128]	Mirtazapin (30–45 mg) = 99	Paroxetin (20–30 mg) = 98	Nej	24 v
Reboxetin				
Versiani 1999 [131]	Reboxetin = 145	Pbo = 141	Ja	46 v
Litium				
Coppen 1971 [26]	Litium = 11 (medelkonc = 0,9 mmol/l)	Pbo = 15	Ja	112 v
Prien 1973 [94]	Litium = 27 (median = 0,8 mmol/l)	Imipramin = 25 (median = 125 mg) Pbo = 26	Ja	16 v
Fieve 1975, 1976 [34,35]	Litium = 14 (0,7–1,2 mmol/l)	Pbo = 14	Ja	ca 1,5 år
Coppen 1976 [25,27]	Li = 15 (0,8–1,2 mmol/l)	Maprotilin = 15 (150 mg)	Nej	52 v

Resultat relaps i % > betyder bättre än	Bortfall	Kvalitet	Kommentar	Fortsättnings- studie (F) Profylax (P)
Mirta = parox	Mer biverkn med parox	Medel (akutfas hög)	Dålig redovis- ning av fortsätt- ningsfas	F
Parox = mirta		Medel	Ingen upp- delning mellan akut- och forts fas	F
Rebox = 22% Pbo = 56%		Medel	Felaktigt hävda att man visat profylaktisk effekt	F
Li = 2/11 Pbo = 11/15			Liten studie, högrisk- patienter	P
Li = 30%, Imi = 20%, Pbo = 58%			Första perio- den, oklart vilken grad av restsymtom vid randomise- ringen	F
Li > pbo Mkt liten studie			52 pat rando- miserades men 26 befanns ha andra diagnoser	P
Li > maprotilin	Li = 3 (1 biverkn) Map = 7 (6 biverkn)		Liten studie, många metod- problem	P

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Preparat/ antal pat	Jfr behandl/ antal pat	Placebo	Längd
Coppen 1978 [24]	Li = 20 (0,8–1,2)	Mianserin = 21 (60 mg, sista 6 mån 90 mg)	Nej	78 v
Coppen 1981 [22]	Li = 18 (0,8–1,2 mmol/l)	Pbo = 20	Ja	1 år
MRC DTS 1981 [125] Glen 1984 [49]	Li = 50 (0,6–1,2)	Amitriptylin = 57 (60–230 ng/ml)	Nej	3 år
Prien 1984 [95]	Li = 37 (li ca 0,7) Li + imi = 38	Imi = 39 (medel 137 mg) Pbo = 34	Ja	2 år
Franchini 1994 [39]	Li = 32 (0,5–0,9)	Fluvoxamin = 32 (200 mg)	Nej	2 år
Wilson 1995 [134]	Li = 16 (0,46 mmol/l)	Pbo = 15	Ja	1 år
Greil 1996 [50]	Li = 40 (0,6 mmol/l)	Amitriptylin = 41 (98 mg)	Nej	2,5 år

Resultat relaps i % > betyder bättre än	Bortfall	Kvalitet	Kommentar	Fortsättnings- studie (F) Profylax (P)
Relaps li = 0 Mianserin = 7	Li = 1 Mia = 3	Låg	Liten studie, oklart varför doshöjning sista 6 mån. Pat stod på li före rando- misering	P
Li > pbo		Medel	Forts efter ECT	F + P
Li = ami (70% relaps i båda grupperna)	Oklart	Medel	Svårvärderad studie	F + P
Imi = imi + li > li = pbo		Hög		F + P
Li relaps 25% Fluvox relaps 12,5%	Inga	Hög	Välgjord studie något låga litiumnivåer oklart om tilläggsmedici- nering tilläts	F + P
Li = pbo		Medel	Gamla, mycket komplicerad studiedesign med få pat i varje grupp	P
Li > ami (ITT)	Få bortfall pga biverkn		Välgjord studie men ej dubbel- blind. Ngt låg ami- dos men även li-nivå	F + P

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Preparat/ antal pat	Jfr behandl/ antal pat	Placebo	Längd
Bauer 2000 [11]	Li = 14 (0,65 mmol/l)	Pbo = 15	Ja	16 v
Sackeim 2001 [111]	Li + nortriptylin = 28 Nortriptylin = 27	Pbo = 29	Ja	24 v
Wilkinson 2002 [132]	Li = 24 (0,4 mmol/l)	Pbo = 25	Ja	2 år
Fenelzin				
Georgotas 1988 [47]	Fenelzin = 30	Nortriptylin = 30	Nej	16 v
Georgotas 1989 [46]	Fenelzin = 15	Nortriptylin = 13 Pbo = 23 (14 tidigare nor, 9 tidigare fenelzin)	Ja	52 v
Robinson 1991 [106]	Fenelzin (45 mg) = 12 Fenelzin (50 mg) = 19	Pbo = 16	Ja	2 år
Stewart 1997 [123]	Imi + pbo = 15 Forts imi = 17	Fenelzin + Pbo = 15 Forts fenelzin = 13	Ja	24 v

Resultat relaps i % > betyder bättre än	Bortfall	Kvalitet	Kommentar	Fortsättnings- studie (F) Profylax (P)
Li = 0% Pbo = 47%		Hög	Li-potentiering av SSRI hos terapieresistenta pat. Alla hade först akutbeh med li	F
Li + nor = 39% Nor = 60% Pbo = 84%	Li + nor = 5 Nor = 2 Pbo = 4	Hög	Efter fram- gångsrik ECT-beh	F
Li = 4% Pbo = 33%	Li = 9 (biverkn = 4) Pbo = 7 (biverkn = 2)	Medel	Alla pat behand- lades också med TCA eller SSRI-preparat	P
Fenel = 20% Nor = 17%		Medel	Framgår inte på vilka grunder man valde att föra över pat på placebo eller om detta gjordes blint	F
Fenel = 13% Nor = 54% Pbo = 65%		Låg		P
60 mg = 5/19 45 mg = 4/12 Pbo = 13/16		Medel	Liten studie, mkt selekterade pat	P
Fenelzin > imipramin = pbo	Utsättnings- studie	Låg	Kronisk, atypisk depression	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Preparat/ antal pat	Jfr behandl/ antal pat	Placebo	Längd
Moklobemid				
Lönnqvist 1995 [74]	Moklobemid = 29	Fluoxetin = 30	Nej	12 v
de Mello 2001 [29]	Moklobemid = 19 (600 mg)	Moklo + IPT = 16	Nej	8 mån

	Resultat relaps i % > betyder bättre än	Bortfall	Kvalitet	Kommentar	Fortsättnings- studie (F) Profylax (P)
	Fluox = moklo	Fler bortfall på fluox	Låg	Blandat, unipol, bipol, dystymi	F
	Moklo = moklo + IPT	Fler bortfall på enbart medicin	Medel	Dystymi	F

Referenser

1. Depression in primary care: detection, diagnosis, and treatment. Agency for Health Care Policy and Research. Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin 1993(5):1-20.
2. [Pharmacotherapeutic recommendation for depression. Newer preparations are recommended, especially in primary health care. Läkemedelsverket (Swedish Drug Authority)]. Läkartidningen 1996;93 (1-2):65-8.
3. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. Am J Psychiatry 2000; 157(4 Suppl):1-45.
4. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. Can J Psychiatry 2001;46 Suppl 1:5S-90S.
5. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kalayam B, Kakuma T, Gabrielle M, et al. Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. Arch Gen Psychiatry 2000;57(3):285-90.
6. Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JF. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2000;14(1):3-20.
7. Angst J, Merikangas K. The depressive spectrum: diagnostic classification and course. J Affect Disord 1997;45(1-2):31-9; discussion 39-40.
8. Anton SF, Robinson DS, Roberts DL, Kensler TT, English PA, Archibald DG. Long-term treatment of depression with nefazodone. Psychopharmacol Bull 1994; 30:165-169.
9. Baldwin DS, Hawley CJ, Mellors K. A randomized, double-blind controlled comparison of nefazodone and paroxetine in the treatment of depression: safety, tolerability and efficacy in continuation phase treatment. J Psychopharmacol 2001;15(3): 161-5.
10. Ballús C, Quiros G, de Flores T, de la Torre J, Palao d, Rojo L, et al. The efficacy and tolerability of venlafaxine and paroxetine in outpatients with depressive disorder or dysthymia. Int Clin Psychopharmacol 2000;15:43-48.
11. Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghöfer A, Ströhle A, Müller-Oerlinghausen B. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. Am J Psychiatry 2000;157: 1429-1435.
12. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. World J Biol Psychiatry 2002;3(2):69-86.
13. Bialos D, Giller E, Jatlow P, Docherty J, Harkness L. Recurrence of depression after discontinuation of long-term amitriptyline treatment. Am J Psychiatry 1982;139:325-328.

14. Boyer P, Danion J, Bissierbe J, Hotton J, Troy S. Clinical and economic comparison of sertraline and fluoxetine in the treatment of depression. *Pharmacoeconomics* 1998;13:157-169.
15. Bremner J, Smith W. ORG 3770 vs amitriptyline in the continuation treatment of depression: a placebo controlled trial. *Eur J Psychiatry* 1996;10:5-15.
16. Browne G, Steiner M, Roberts J, Gafni A, Byrne C, Dunn E, et al. Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6-month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs. *J Affect Disord* 2002;68(2-3):317-30.
17. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2).
18. Burke W, Hendricks S, McArthur-Miller D, Jacques D, Besette D, McKillip T, et al. Weekly dosing of fluoxetine for the continuation phase of treatment of major depression: results of a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:423-427.
19. Christiansen P. Paroxetine and imipramine in the treatment of depressed patients in psychiatric specialist practice. *Nord J Psychiatry* 1992;46(Suppl 27):33-39.
20. Claghorn JL, Feighner JP. A double-blind comparison of paroxetine with imipramine in the long-term treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13(6 Suppl 2):23S-27S.
21. Committee CP. Clinical trial of the treatment of depressive illness. *Br Med J* 1965;1:881-886.
22. Coppen A, Abou-Saleh M, Milln P, Bailey J, Metcalfe M, Burns B, et al. Lithium continuation therapy following electroconvulsive therapy. *Br J Psychiatry* 1981;139:284-287.
23. Coppen A, Ghose K, Montgomery S, Rama Rao V, Bailey J, Jorgenson A. Continuation therapy with amitriptyline in depression. *Br J Psychiatry* 1978;133: 28-33.
24. Coppen A, Ghose K, Rao R, Bailey J, Peet M. Mianserin and lithium in the prophylaxis of depression. *Br J Psychiatry* 1978;133:206-210.
25. Coppen A, Montgomery S, Gupta R, Bailey J. A double-blind comparison of lithium carbonate and maprotiline in the prophylaxis of the affective disorders. *Br J Psychiatry* 1976;128:479-485.
26. Coppen A, Noguera R, Bailey J, Burns BH, Swani MS, Hare EH, et al. Prophylactic lithium in affective disorders - controlled trial. *Lancet* 1971;2(7719): 275-279.
27. Coppen A, R G, Montgomery S, Bailey J. A double blind comparison of lithium carbonate and Ludiomil in the prophylaxis of unipolar affective illness. *Pharmakopsych* 1976;9:94-99.
28. Cunningham L, Borison R, Carman J, Chouinard G, Crowder J, Diamond B, et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:99-106.

29. de Mello MF, Myczcowisk LM, Menezes PR. A randomized controlled trial comparing moclobemide and moclobemide plus interpersonal psychotherapy in the treatment of dysthymic disorder. *J Psychother Pract Res* 2001;10(2):117-23.
30. Dinan TG. Efficacy and safety of weekly treatment with enteric-coated fluoxetine in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 22:48-52.
31. Doogan DP, Caillard V. Sertraline in the prevention of depression. *Br J Psychiatry* 1992;160:217-222.
32. Ekselius L, von Knorring L, Eberhard G. A double-blind multicentre trial comparing sertaline and citalopram in patients with major depression treated in general practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:323-331.
33. Entsuah AR, Rudolph RL, Hackett D, Miska S. Efficacy of venlafaxine and placebo during long-term treatment of depression: a pooled analysis of relapse rates. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11: 137-145.
34. Fieve D, Dunner D, Kumbarachi T, Stallone F. Lithium carbonate in affective disorders. IV. A double-blind study of prophylaxis in unipolar recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32:1541-1544.
35. Fieve R, Dunner D, Kumbaraci T, Stallone F. Lithium carbonate prophylaxis of depression in three subtypes of primary affective disorder. *Pharmacopsychiatry* 1976;9:100-7.
36. Fournier J-P, Lane R, Chouinard G, Watson D, Amin M, Remick R, et al. A double-blind comparison of sertraline and imipramine in outpatients with major depression: acute (8 weeks) and continuation (16 weeks) treatment. *Human Psychopharmacol* 1997;12:203-215.
37. Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E, Zanardi R. A double-blind study of long-term treatment with sertraline or fluvoxamine for prevention of highly recurrent unipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1997;58(3):104-107.
38. Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E, Zanardi R. Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1998;59(5): 229-232.
39. Franchini L, Gasperini M, Smeraldi E. A 24-month follow-up study of unipolar subjects: a comparison between lithium and fluvoxamine. *J Affect Disord* 1994;32: 225-231.
40. Franchini L, Gasperini M, Zanardi R, Smeraldi E. Four-year follow-up study of sertraline and fluvoxamine in long-term treatment of unipolar subjects with high recurrence rate. *J Affect Dis* 2000;58:233-236.
41. Franchini L, Zanardi R, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E. Fluvoxamine and lithium in long-term treatment of unipolar subjects with high recurrence rate. *J Affect Disord* 1996;38:67-69.
42. Frank E, Kupfer D, Perel J, Cornes C, Jarrett D, Mallinger A, et al. Three-year

- outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(1):1093-1099.
43. Frank E, Kupfer D, Perel J, Cornes C, Mallinger A, Thase M, et al. Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *J Affect Disord* 1993; 27:139-145.
44. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(9):851-5.
45. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003; 361(9358):653-61.
46. Georgotas A, McCue R, Cooper T. A placebo-controlled comparison of nortriptyline and phenelzine in maintenance therapy of elderly depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:783-786.
47. Georgotas A, McCue R, Cooper T, Nagachandran N, Chang I. How effective and safe is continuation therapy in elderly depressed patients – factors affecting relapse rate. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45: 851-855.
48. Gilaberte I, Montejo AL, de la Gandara J, Perez-Sola V, Bernardo M, Massana J, et al. Fluoxetine in the prevention of depressive recurrences: a double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(4):417-24.
49. Glen A, Johnson A, Shepherd M. Continuation therapy with lithium and amitriptyline in unipolar depressive illness: a randomized, double-blind, controlled trial. *Psychol Med* 1984;14:37-50.
50. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Engel R, Czernik A, Giedke H, et al. Comparative efficacy of lithium and amitriptyline in the maintenance treatment of recurrent unipolar depression: a randomised study. *J Affect Disord* 1996; 40:179-190.
51. Guelfi J, Dreyfus J, Pichot P, GEPECEP. Fluvoxamine and imipramine: results of a long-term controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1987;2:103-109.
52. Haghighat R. Lifelong development of risk of recurrence in depressive disorders. *J Affect Disord* 1996;41(2):141-7.
53. Hagnell O, Lanke J, Rorsman B, Ojesjo L. Are we entering an age of melancholy? Depressive illnesses in a prospective epidemiological study over 25 years: the Lundby Study, Sweden. *Psychol Med* 1982;12(2):279-89.
54. Hellerstein DJ, Little SA, Samstag LW, Batchelder S, Muran JC, Fedak M, et al. Adding group psychotherapy to medication treatment in dysthymia: a randomized prospective pilot study. *J Psychother Pract Res* 2001;10(2):93-103.
55. Hochstrasser B, Isaksen P, Koponen H, Lauritzen L, Mahnert F, Rouillon F, et al. A double-blind, placebo-controlled, multi-centre study of the prophylactic effect of citalopram (Lu 10-171; tablets 20, 40, 60 mg per day) in patients suffering from recurrent unipolar major depression. Clinical trial GCP No. 94406.

- Copenhagen: H Lundbeck A/S; 1999. Report No.: 172/311, 1998.
56. Hochstrasser B, Isaksen P, Koponen H, Lauritzen L, Manhart F, Rouillon F, et al. Prophylactic effect of citalopram in unipolar, recurrent depression. *Br J Psychiatry* 2001;178:304-310.
 57. Johnstone E, Owens D, Crow T, Frith C, Done D. Combination tricyclic antidepressant and lithium maintenance medication in unipolar and bipolar depressed patients. *J Affect Disord* 1990; 20:225-233.
 58. Kane J, Quitkin F, Rifkin A, Ramos-Lorenzi J, Nayak D, Howard A. Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness – a prospective, placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:1065-1069.
 59. Kay D, Fahy T, Garside R. A seven-month double-blind trial of amitriptyline and diazepam in ECT-treated depressed patients. *Br J Psychiatry* 1970;117:667-671.
 60. Keller MB, Gelenberg AJ, Hirschfeld RM, Rush AJ, Thase ME, Kocsis JH, et al. The treatment of chronic depression, part 2: a double-blind, randomized trial of sertraline and imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998;59(11):598-607.
 61. Keller MB, Kocsis JH, Thase ME, Gelenberg AJ, Rush AJ, Koran L, et al. Maintenance phase efficacy of sertraline for chronic depression: a randomized controlled trial. *Jama* 1998;280(19):1665-72.
 62. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 1993; 29(2-3):85-96.
 63. Kishimoto A, Mizukawa R, Matsuzaki F, Hazama H, Kamase H, Tanaka K, et al. Prophylactic effect of mianserin on recurrent depression. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:46-51.
 64. Klerman G, Dimascio A, Weissman M, Prusoff B, Paykel E. Treatment of depression by drugs and psychotherapy. *Am J Psychiatry* 1974;131:186-191.
 65. Klysner R, Bent-Hansen J, Hansen HL, Lunde M, Pleidrup E, Poulsen DL, et al. Efficacy of citalopram in the prevention of recurrent depression in elderly patients: placebo-controlled study of maintenance therapy. *Br J Psychiatry* 2002;181:29-35.
 66. Kocsis J, Friedman R, Markowitz J, Leon A, Miller N, Gniwesch L, et al. Maintenance therapy for chronic depression. A controlled clinical trial of desipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:769-774; discussion 775-776.
 67. Kocsis JH, Schatzberg A, Rush AJ, Klein DN, Howland R, Gniwesch L, et al. Psychosocial outcomes following long-term, double-blind treatment of chronic depression with sertraline vs placebo. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(8):723-8.
 68. Koran LM, Gelenberg AJ, Kornstein SG, Howland RH, Friedman RA, DeBattista C, et al. Sertraline versus imipramine to prevent relapse in chronic depression. *J Affect Disord* 2001;65(1): 27-36.
 69. Kupfer D, Frank E, Perel J, Cornes C, Mallinger A, Thase M, et al. Five-year

- outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:769-773.
70. Kupfer D, Perel J, Frank E. Adequate treatment with imipramine in continuation treatment. *J Clin Psychiatry* 1989;50: 250-255.
71. Lauritzen L, Odgaard K, Clemmesen L, Lunde M, Ohrstrom J, Black C, et al. Relapse prevention by means of paroxetine in ECT-treated patients with major depression: a comparison with imipramine and placebo in medium-term continuation therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:241-251.
72. Leinonen E, Lepola U, Koponen H, Mehtonen O, Rimón R. Long-term efficacy and safety of milnacipran compared to clomipramine in patients with major depression. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96: 497-504.
73. Lenze EJ, Dew MA, Mazumdar S, Begley AE, Cornes C, Miller MD, et al. Combined pharmacotherapy and psychotherapy as maintenance treatment for late-life depression: effects on social adjustment. *Am J Psychiatry* 2002;159(3):466-8.
74. Lönnqvist J, Sihvo S, Syvalahti E, Sintonen H, Kiviruusu O, Pitkanen H. Moclobemide and fluoxetine in the prevention of relapses following acute treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 1995;91(3):189-94.
75. Malt U, Robak O, Madsbu H-P, Bakke O, Loeb M. The Norwegian naturalistic treatment study of depression in general practice (NORDEP) - I: randomised double blind study. *Br Med J* 1999;318:1180-1184.
76. Mason B, Kocsis J, Frances A, Mann J. Amoxapine versus amitriptyline for continuation therapy of depression. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:338-343.
77. Meyers BS, Klimstra SA, Gabriele M, Hamilton M, Kakuma T, Tirumalasetti F, et al. Continuation treatment of delusional depression in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9(4):415-22.
78. Miller N, Kocsis J, Leon A, Portera L, Dauber S, Markowitz S. Maintenance desipramine for dysthymia: a placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2001;64: 231-7.
79. Mindham R, Howland C, Shepherd M. Continuation therapy with tricyclic antidepressants in depressive illness. *Lancet* 1972;1:854-855.
80. Mindham R, Howland C, Shepherd M. An evaluation of continuation therapy with tricyclic antidepressants in depressive illness. *Psychol Med* 1973;3:5-17.
81. Montgomery S, Doogan D, Burnside R. The influence of different relapse criteria on the assessment of long-term efficacy of sertraline. *Int Clin Psychopharmacology* 1991;6(Suppl 2): 37-46.
82. Montgomery S, Dufour H, Brion S, Gailledreau J, Laqueille X, Ferrey G, et al. The prophylactic efficacy of fluoxetine in unipolar depression. *Br J Psychiatry* 1988; 153 (suppl. 3):69-76.
83. Montgomery S, Dunbar G. Paroxetine is better than placebo in relapse prevention and the prophylaxis of recurrent depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8: 189-195.

84. Montgomery S, Rasmussen J. Citalopram 20 mg, citalopram 40 mg and placebo in the prevention of relapse of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6 Suppl 5:71-73.
85. Montgomery S, Rasmussen J, Tanghøj P. A 24-week study of 20 mg citalopram, 40 mg citalopram, and placebo in the prevention of relapse of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8: 181-188.
86. Montgomery S, Reimitz P, Zivkov M. Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:63-73.
87. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 1999;156(7):1000-6.
88. Olie J, Gunn K, Katz E. A double-blind placebo-controlled study of sertraline in the acute and continuation treatment of major depression. *Eur Psychiatry* 1997;12: 34-41.
89. Othmer E, Othmer S, Stern W, Van Wyck Fleet J. Long-term efficacy and safety of bupropion. *J Clin Psychiatry* 1983;44:153-156.
90. Paykel E. *Handbook of affective disorders*. Second ed: Guilford Press; 1992.
91. Paykel E, Dimascio A, Haskell D, Prusoff B. Effects of maintenance amitriptyline and psychotherapy on symptoms of depression. *Psychol Med* 1975;5: 67-77.
92. Perlis RH, Nierenberg AA, Alpert JE, Pava J, Matthews JD, Buchin J, et al. Effects of adding cognitive therapy to fluoxetine dose increase on risk of relapse and residual depressive symptoms in continuation treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22(5):474-80.
93. Peselow E, Filippi A-M, Goodnick P, Barouche F, Fieve R. The short- and long-term efficacy of paroxetine HCl: B. Data from a double-blind crossover study and from a year-long term trial vs. imipramine and placebo. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25:272-276.
94. Prien R, Klett J, Caffey JE. Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. *Arch Gen Psychiatry* 1973;29:420-425.
95. Prien R, Kupfer D, Mansky P, Small J, Tuason V, Voss C, et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate- imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41: 1096-1104.
96. Prien RF, Carpenter LL, Kupfer DJ. The definition and operational criteria for treatment outcome of major depressive disorder. A review of the current research literature. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(9): 796-800.
97. Ravizza L. Amisupride in medium-term treatment of dysthymia. a six-month, double-blind safety study versus amitriptyline. *J Psychopharmacol* 1999;13: 248-254.

98. Reimherr F, Amsterdam J, Quitkin F, Rosenbaum J, Fava M, Zajecka J, et al. Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1998;155:1247-1253.
99. Reimherr FW, Strong RE, Marchant BK, Hedges DW, Wender PH. Factors affecting return of symptoms 1 year after treatment in a 62-week controlled study of fluoxetine in major depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 22: 16-23.
100. Reynolds III C, Buysse D, Brunner D, Begley A, Dew M, Hoch C, et al. Maintenance nortriptyline effects on electroencephalographic sleep in elderly patients with recurrent major depression: double-blind, placebo- and plasma-level-controlled evaluation. *Biol Psychiatry* 1997;42:560-567.
101. Reynolds III C, Frank E, Houck P, Mazumdar S, Dew M, Cornes C, et al. Which elderly patients with remitted depression remain well with continued interpersonal psychotherapy after discontinuation of antidepressant medication? *Am J Psychiatry* 1997;154:958-962.
102. Reynolds III C, Frank E, Perel J, Imber S, Cornes C, Miller M, et al. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression – a randomized controlled trial in patients older than 59 years. *JAMA* 1999;281:39-45.
103. Reynolds III C, Miller M, Pasternak R, Frank E, Perel J, Cornes C, et al. Treatment of bereavement-related major depressive episodes in later life: a controlled study of acute and continuation treatment with nortriptyline and Interpersonal Psychotherapy. *Am J Psychiatry* 1999;156:202-208.
104. Reynolds III C, Perel J, Frank E, Cornes C, Miller M, Houck P, et al. Three-year outcomes of maintenance nortriptyline treatment in late-life depression: A study of two fixed plasma levels. *Am J Psychiatry* 1999;156:1177-1181.
105. Robert P, Montgomery S. Citalopram in doses of 20–60 mg is effective in depression relapse prevention: a placebo-controlled 6 month study. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10 Suppl 1:29-35.
106. Robinson D, Lerfald S, Bennett B, Laux D, Devereaux E, Kayser A, et al. Continuation and maintenance treatment of major depression with the monoamine oxidase inhibitor phenelzine: a double-blind placebo-controlled discontinuation study. *Psychopharmacol Bull* 1991;27: 31-39.
107. Rosenberg C, Damsbo N, Fuglum E, Jacobsen L, Horsgard S. Citalopram and imipramine in the treatment of depressive patients in general practice. A Nordic multicentre clinical study. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9 Suppl 1:41-8.
108. Rouillon F, Phillips R, Serrurier D, Ansart E, Gérard M. Rechutes de dépression unipolaire et efficacité de la maprotiline. *L'Encéphale* 1989;15:527-534.
109. Rouillon F, Serrurier D, Miller H, Gerard M-J. Prophylactic efficacy of maprotiline on unipolar depression relapse. *J Clin Psychiatry* 1991;52:423-431.
110. Rush AJ, Koran LM, Keller MB, Markowitz JC, et al. The treatment of chronic depression, part 1: study design and rationale for evaluating the compara-

- tive efficacy of sertraline and imipramine as acute, crossover, continuation, and maintenance phase therapies. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(11):589-97.
111. Sackeim H, Haskett R, Mulsant B, Thase M, Mann J, Pettinati H, et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy – a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1299-1307.
112. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GM, Jr. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10(5):541-50.
113. Schmidt ME, Fava M, Robinson JM, Judge R. The efficacy and safety of a new enteric-coated formulation of fluoxetine given once weekly during the continuation treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61(11):851-7.
114. Sechter D, Troy S, Paternetti S, Boyer P. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in the treatment of major depressive episode in outpatients. *Eur Psychiatry* 1999;14(1):41-8.
115. Shrivastava R, Cohn C, Crowder J, Davidson J, Dunner D, Feighner J, et al. Long-term safety and clinical acceptability of venlafaxine and imipramine in outpatients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:322-329.
116. Simon G, Heiligenstein J, Revicki D, von Korff M, Katon W, Ludman E, et al. Long-term outcomes of initial antidepressant drug choice in a "real-world" randomized trial. *Arch Fam Med* 1999;8: 319-325.
117. Simon G, von Korff M, Heiligenstein J, Revicki D, Grothaus L, Katon W, et al. Initial antidepressant choice in primary care – Effectiveness and cost of fluoxetine vs tricyclic antidepressants. *JAMA* 1996;275:1897-1902.
118. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157(2): 229-33.
119. Spaner D, Bland RC, Newman SC. Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;376: 7-15.
120. Stahl S. Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline. *Biol Psychiatry* 2000;48:894-901.
121. Steen A, Den Boer J. A double-blind six months comparative study of milnacipran and clomipramine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:269-281.
122. Stein M, Rickels K, Weise C. Maintenance therapy with amitriptyline: a controlled trial. *Am J Psychiatry* 1980; 137:370-371.
123. Stewart J, Tricamo E, McGrath P, Quitkin F. Prophylactic efficacy of phenelzine and imipramine in chronic atypical depression: likelihood of recurrence on discontinuation after 6 months' remission. *Am J Psychiatry* 1997;154: 31-36.
124. Storsum JG, van Zwieten BJ, Vermeulen HD, Wohlfarth T, van den

- Brink W. Relapse and recurrence prevention in major depression: a critical review of placebo-controlled efficacy studies with special emphasis on methodological issues. *Eur Psychiatry* 2001;16(6):327-35.
125. Subcommittee MRCCTS. Continuation therapy with lithium and amitriptyline in unipolar depressive illness: a controlled clinical trial. *Psychol Med* 1981; 11:409-16.
126. Terra J, Montgomery S. Fluvoxamine prevents recurrence of depression: results of a long-term, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:55-62.
127. Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, Panagides J. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62(10):782-8.
128. Wade A, Crawford GM, Angus M, Wilson R, Hamilton L. A randomized, double-blind, 24-week study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and paroxetine in depressed patients in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18(3):133-41.
129. van Moffaert M, Bartholomé F, Cosyns P, de Nayer A. A controlled comparison of sertraline and fluoxetine in acute and continuation treatment of major depression. *Human Psychopharmacol* 1995;10:393-405.
130. Vanelle J, Attar-Levy D, Poirier M, Bouhassira M, Blin P, Olie J-P. Controlled efficacy study of fluoxetine in dysthymia. *Br J Psychiatry* 1997;170:345-350.
131. Versiani M, Mehilane L, Gaszner P, Arnaud-Castiglioni R. Reboxetine, a unique selective NRI, prevents relapse and recurrence in long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:400-406.
132. Wilkinson D, Holmes C, Woolford J, Stammers S, North J. Prophylactic therapy with lithium in elderly patients with unipolar major depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17(7):619-22.
133. Wilson KC, Mottram PG, Ashworth L, Abou-Saleh MT. Older community residents with depression: long-term treatment with sertraline: Randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2003;182:492-7.
134. Wilson KC, Scott M, Abou-Saleh M, Burns R, Copeland JR. Long-term effects of cognitive-behavioural therapy and lithium therapy on depression in the elderly. *Br J Psychiatry* 1995;167(5):653-8.
135. Åberg-Wistedt A, Ågren H, Ekselius L, Bengtson F, Åkerblad A-C. Sertraline versus paroxetine in major depression: clinical outcome after six months of continuous therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:645-652.
136. Öhrberg S, Christiansen P, Severin B, Calberg H, Nilakantan B, Borup A, et al. Paroxetine and imipramine in the treatment of depressive patients in psychiatric practice. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86: 437-444.

7. Elektrokonvulsiv behandling vid depression

Slutsatser

Elektrokonvulsiv (ECT) har en specifik antidepressiv effekt (Evidensstyrka 2).

Effekten uppträder snabbare och är större än av läkemedelsbehandling (Evidensstyrka 2). Vid behandling av djupa depressioner, med eller utan psykotiska inslag svarar nästan 90 procent på behandling.

Effekten är mindre uttalad, cirka 50 procent, om patienterna prövat adekvat läkemedelsbehandling utan effekt för behandlingen med ECT (Evidensstyrka 2).

ECT är som den administreras idag, med narkos och muskelavslappning, väsentligen en riskfri behandling med mycket få medicinska kontraindikationer. De minnesstörningar som ses i anslutning till behandlingarna är mycket sällan bestående mer än för händelser i direkt anslutning till behandlingsperioden. Enstaka patienter har subjektiva långvariga minnesstörningar där orsakssambandet med ECT inte är säkerställt.

Behandling med unilateral elektrodplacering (elstöten ges på den icke-dominerande hjärnhalvan) är med rätt teknik lika effektiv som bilateral elektrodplacering, men ger minnesstörningar i mindre utsträckning (Evidensstyrka 2).

Behandling av ungdomar och mycket gamla förekommer, men har inte studerats i kontrollerade undersökningar.

Återfallsrisken efter avslutad behandling är relativt hög. Fortsatt behandling med antidepressiva eller litium, eventuellt i kombination, minskar återfallen (Evidensstyrka 2).

Underhållsbehandling med ECT förekommer men har inte studerats i kontrollerade undersökningar.

Inledning

Elektrokonvulsiv behandling – ECT – är en metod med det primära syftet att utlösa ett epileptiskt anfall. Ett generaliserat anfall av grand maltyp är en nödvändig om än kanske inte tillräcklig förutsättning för att få terapeutisk effekt [98].

Den konvulsiva behandlingsmetoden introducerades redan 1934 av ungraren von Meduna som använde kemiska medel för att inducera epileptiska anfall i syfte att behandla patienter med schizofreni [37]. Metoden att framkalla ett epileptiskt anfall med kemiska substanser visade sig vara svår att kontrollera och gav besvärliga biverkningar. Att använda elektrisk ström för att utlösa anfallet introducerades av italienarna Cerletti och Bini 1938 och är det hittills mest praktiska och styrbara sättet [24]. Gas (flurothyl) har prövats [62] och för närvarande pågår försök med magnetpulser (Magnetic Seizure Therapy – MST) [67]. Indikation för ECT som en generell behandlingsmetod vid schizofreni har bortfallit bland annat pga introduktionen av antipsykosmedel. Användandet av ECT har inskränkts till de tillstånd där man har god effekt och den numera utan jämförelse vanligaste indikationen för ECT är depression.

ECT har varit och är fortfarande till viss del en kritiserad behandlingsmetod. Skälen är många. Under tidiga år kunde ECT ge upphov till en rad olika biverkningar, men i takt med att man utvecklat behandlingsförfarandet har behandlingen kommit att bli alltmer skonsam, även i jämförelse med läkemedel. Ett viktigt steg i utvecklingen var att ge behandlingen under kortvarig narkos och tillsammans med ett muskelavslappande medel. Nya sätt att placera stimuleringselektroderna liksom nya former att dosera den elektriska strömmen har också minskat bieffek-

terna. Den elektrokonvulsiva behandlingen i begynnelsen dramatiska former har säkerligen bidragit till att många patienter, liksom även vårdpersonal, upplevt behandlingen som obehaglig. I en amerikansk studie blev de patienter som tidigare aldrig behandlats, och som innan var osäkra eller negativa, mer positivt inställda efter genomgången behandling [84]. De flesta – 98 procent – kunde tänka sig att behandlas med ECT vid en ny depressiv episod. I en liten behandlingsstudie av unga framkom att attityden bland både patienter och föräldrar mestadels var positiv [118]. I en amerikansk undersökning framkommer att psykiatrer och deras släktingar låter sig behandlas med ECT i samma utsträckning som befolkningen i övrigt [91].

ECT som behandlingsalternativ är således inte en kvardröjande rest från en forna psykiatri utan en behandlingsform som rätt använd fortfarande motiverar sin plats. Det är inte en slump att ECT finns kvar medan många andra metoder har mönstrats ut som t ex lobotomi, insulinbehandling, malariabehandling. Intresset för ECT såväl kliniskt som vetenskapligt, nationellt som internationellt, har ökat under de senaste decennierna och nya läkemedel har bara till viss del kunnat ersätta behandlingsformen.

Det finns idag en stor kunskap om de olika effekter i hjärnan som ECT kan ge upphov till [64]. Vad som är den exakta förklaringen till den antidepressiva effekten vet man dock inte, en ovisshet som ECT delar med antidepressiva läkemedel, liksom med många andra läkemedel inom medicinen. ECT har stimulerande effekter på de monoaminerga transmittorsystemen, i likhet med antidepressiva medel [70,76]. ECT har också effekt på aminosyror, exempelvis GABA [98], liksom man på senare år kartlagt en mängd effekter på neuropeptider [71]. Förutom reduktionistiska hypoteser som baseras på effekter på enskilda transmittorsubstanter och receptorer, finns det även mer integrativa teorier där man bl a belyst effekter på hjärnans lateralitet och viktiga neuronala nätverk [98]. Några forskningsfält som skulle kunna föra kunskapen om verkningsmekanismerna vidare är den molekylära genetiken, liksom tekniker för avbildning (neuro-imaging) av funktioner i hjärnan hos patienter i behandling [64].

Metod

Publicerade studier har sökts i Medline och Embase, men då mycket av dokumentationen rörande denna behandlingsforms effektivitet har publicerats före den tidsrymd databaserna täcker, har ett handsökningsarbete skett med hjälp av referenslistor från original- och översiktsartiklar. Studier som gäller förbättringar av behandlingens teknik är dock av naturliga skäl ofta av senare datum.

Vid sökning i Medline har följande sökord använts: "Electro-convulsive therapy", "ECT", "mood disorder", "depression", "electrode placement", "treatment outcome".

Frågeställningar

Har ECT en specifik terapeutisk effekt vid depression?

Hur effektiv är ECT i jämförelse med antidepressiva läkemedel vid behandling av depression?

Vilka tekniska faktorer är av betydelse för den terapeutiska effekten?

Kan unga behandlas med ECT?

Vad händer vid behandling av äldre?

Vilka biverkningar har ECT?

Hur kan man förhindra återfall depression efter en ECT-serie?

Resultat

Specifik effekt vid akut behandling av depression

Under 1950- och 60-talen gjordes flera studier där det primära syftet inte var att visa på en specifik terapeutisk effekt hos ECT vid depression, men ur vilka man ändå försökt hämta information och även låtit ingå i översikter rörande effekten av ECT [16,36,47,122]. I dessa

studier har man jämfört effekten av ECT utförd på "vanligt" sätt med någon form av placebo-ECT – simulerad ECT. Studierna är tyvärr metodologiskt problematiska i flera avseenden. I några har man blandat schizofrena med deprimerade patienter [16,122]. Det har inte gjorts någon strikt randomisering, det har förekommit brister i blindningen och/eller den simulerade jämförelsebehandlingen har inte riktigt efterliknat vanlig ECT och på så sätt ej utgjort ett adekvat placeboalternativ [16,36,47,122,133].

Det var först under 1970- och 80-talen som man i Storbritannien utförde en serie studier med syftet att på ett mer metodologiskt korrekt sätt dokumentera den specifika effekten av ECT på deprimerade patienter (Tabell 1). Bland annat strävade man efter att utföra kontrollbehandlingen på ett så likartat sätt som den aktiva behandlingen, dvs utföra samma procedurer på kontrollpatienterna, anestesi etc, men utan att framkalla något epileptiskt krampanfall. Fem av sex studier visar att aktiv ECT har en bättre effekt än simulerad ECT. Det finns brister även i dessa studier, t ex har man i endast tre använt kriteriebaserad depressionsdiagnostik, men syftet har varit uttalat.

I studien av Freeman och medarbetare, utvärderades effekten redan efter två behandlingar, men man kunde trots detta se en skillnad [42]. Patienterna i denna studie beskrivs ha en primär depression men inga kriterier är angivna. I studien av Johnstone och medarbetare, stod alla patienter på ett bensodiazepinpreparat till natten och 18 av de 62 patienter som fullföljde behandlingen (likformigt fördelat mellan grupperna) hade relativt höga doser av diazepam på dagtid [56]. I studien av West, fick alla patienter amitriptylin 50 mg till natten [130]. Dessutom är beskrivningen rörande blindning oklar. I studien av Brandon och medarbetare, beskrivs inga specificerade kriterier för hur man valde ut de deprimerade patienterna och en tredjedel av dem hade depressiva besvär som inte var av primär typ [15]. Den bästa studien är den sista i raden, utförd av Gregory och medarbetare [46]. I några av studierna rapporteras att skillnaden mellan verklig ECT och simulerad ECT har försvunnit när patienterna följts upp 1–6 månader efter avslutad behandling [15,46,56].

Trots beskrivna problem måste de sammantagna resultaten från ovan nämnda studier anses utgöra ett bevis för att ECT har en specifik effekt som skiljer sig från placebobehandling. Den enda studien av de sex som inte visade någon skillnad mellan verklig och simulerad ECT var utförd av Lambourn och Gill [60]. I denna studie använde man unilateral elektrodplacering och stimulerade med en alltför liten strömmängd. Det har senare, i andra studier, visat sig att "underdosering" i kombination med unilateral elektrodplacering kan ge dålig terapeutisk effekt även om man framkallar ett epileptiskt anfall (se Tekniska faktorer).

I en nyligen publicerad systematisk översikt kommer man till samma slutsats, baserat på en formell metaanalys, att ECT har en säkerställd effekt vid korttidsbehandling av depression [121].

Det finns ingen dubbelblind simulerad studie av effekten av ECT på DSM-diagnosen dystymi [10]. Det finns äldre, ej kontrollerade studier, som beskrivit att effekten inte är lika bra vid neurotisk depression som vid depression av mer melankolisk natur. Frågan som uppstår här är i vad mån man kan sätta likhetstecken mellan dystymi och det gamla begreppet neurotisk depression. Beträffande jämförelsen mellan unipolär och bipolär depression framkom i en nyligen publicerad studie ingen skillnad i terapeutisk effekt efter elbehandlings slut [32]. Däremot behövde de bipolära patienterna signifikant färre behandlingar eftersom svaret kom snabbare. Studien är den enda av nyare datum och som på ett prospektivt sätt belyst frågeställningen.

Effekten av ECT i jämförelse med antidepressiva läkemedel

Det finns ett relativt fåtal studier där man jämfört den antidepressiva effekten hos ECT med läkemedel. De flesta studierna är av äldre datum och mer eller mindre behäftade med metodologiska problem. I en översikt har Rifkin gått igenom kvaliteten på nio studier där patienterna randomiserats till behandling med antingen ECT eller läkemedel [93].

Följande studier ingår i Rifkins översikt. I en jämförelse mellan ECT och imipramin av Robin och Harris saknas kriterier för diagnosen depression, dos för imipramin och angivelse av behandlingens längd [94]. Författarna av denna studie redovisar inte någon egen statistisk

analys, medan en analys utförd i efterhand visar att ECT är signifikant bättre [93]. I en studie av Wittenborn och medarbetare, ingår deprimerade patienter av oklar natur; kriteriebaserad diagnos saknas [134]. Dessutom är jämförelsen till viss del baserad på historiska kontroller. Slutsatsen i denna studie är att ECT är ungefär lika effektivt som imipramin. I en tredje studie av Wilson och medarbetare, som innehåller få patienter, finner man att ECT är bättre än imipramin i lägre dos, i en första fas, och likvärdig i en andra fas när patienterna fått en högre dos av imipramin [133]. Studiens design är något egendomlig eftersom vissa patienter deltar i båda faserna. I studien av Fahy och medarbetare, jämfördes ECT med intramuskulär imipraminbehandling [36]. Studien innehåller få patienter och ingen skillnad i effekt framkommer mellan de två behandlingsformerna. Någon statistisk analys har inte gjorts. Hutchinson och Smedberg jämförde ECT och sex olika läkemedel med varandra och kom fram till att ECT var effektivare än både imipramin och amitriptylin [51]. Inga kriterier för depression beskrivs, ej heller vilka doser av läkemedlen eller antalet ECT som givits. I en stor studie av Greenblatt och medarbetare, har också flera olika behandlingsalternativ jämförts, bl a ECT och imipramin [45]. ECT visar sig vara effektivare än imipramin i dosen 200 mg/dag. Många olika typer av depression har inkluderats och inga diagnostiska kriterier har angivits. Det är också stor variation i effekt mellan undergrupper av patienter och mellan centra beträffande imipramineffekten, men ej för ECT. Den studie som beskrivs av McDonald och medarbetare, innehåller alldeles för få patienter (ECT: 12 patienter; amitriptylin: 10 patienter) för att resultatet, att ECT inte skiljer sig i effekt från amitriptylin, ska ha något större bevisvärde [73]. Som i så många av studierna är depressionsdiagnosen ej kriteriebaserad och man får inte heller veta vilken dos av amitriptylin patienterna verkligen fick. Den stora studien rapporterad av Medical Research Council, 1965, är i flera avseenden en av de bättre, trots att så många som 28 centra deltog [74]. I studien presenteras inga statistiska analyser, med de som är gjorda i efterhand av Rifkin, visar att ECT är bättre än imipramin, i en sannolikt adekvat dosering (måldos 200 mg/dag) [93]. Evalueringen av patienter behandlade med ECT var dock inte blind. Den senast publicerade jämförelsen som ingår i Rifkins översikt, av Gangadhar och medarbetare, är en förhållandevis välgjord studie i vilken de patienter som fått imipramin även fått simulerad ECT [43].

Dock är antalet patienter litet – 32 – och doseringen av imipramin möjligen låg, 150 mg/dag. Patienterna uppfyllde villkoren för primär affektiv sjukdom enligt Feighners kriterier samt för endogen depression. Endast vid slutet av andra behandlingsveckan kunde en signifikant skillnad ses till fördel för ECT. Samma forskningsgrupp har också nyligen gjort en kontrollerad, men inte helt strikt dubbelblind, jämförelse mellan en yogametod (Sudarshan Kriya Yoga), imipramin (150 mg/dag) och ECT [53]. Varje behandlingsgrupp innehöll endast 15 patienter vilket kan förklara att man inte fick några signifikanta skillnader mellan metoderna trots att ECT numeriskt gav en bättre effekt på Hamiltonskalan.

I en samlad jämförelse (metaanalys) av Janicak och medarbetare [54], baserad på sex studier [18,36,45,74,94,133] i vilka data i publikationerna presenterats så att man grovt kan kategorisera patienterna i sådana som svarat respektive inte svarat på behandling, blir slutsatsen att ECT är effektivare än tricykliska antidepressiva (TCA). Av de patienter som fått ECT har 87 procent svarat och av de som fått TCA har 67 procent svarat. I samtliga studier där effekten av ECT jämförts med andra behandlingsformer och där rapporterade data ger möjlighet att räkna fram andelen som svarat på behandlingen, finner Janicak och medarbetare att 78 procent svarat [54]. Motsvarande siffror för TCA och placebo är 64 respektive 38 procent. Man har då sammanställt studier där de metodologiska bristerna i många fall är stora, men resultatet i denna metaanalys liksom resultatet sammantaget från övriga studier tycks ändå tala för att ECT är effektivare än TCA, åtminstone i det korta loppet.

I den nyligen publicerade översikt som nämnts tidigare, har man även gjort en metaanalys av studier som jämfört ECT med olika typer av antidepressivt verkande medel [121]. Metaanalysen innehåller 13 studier och till skillnad från översikten av Rifkin [93] har man även inkluderat studier som jämfört ECT med litium, tryptofan, icke-selektiva MAO-hämmare och kombinationer av medel. Resultatet blir en statistiskt signifikant bättre effekt av ECT, men uttrycks i termer om en trolig bättre effekt, vilket är rimligt mot bakgrund av den stora heterogenitet och de metodologiska brister som de ingående studierna besitter.

Viktiga tekniska faktorer

Som för de flesta behandlingsmetoder är möjligheten för ECT att utöva optimal effekt beroende av en mängd olika faktorer. En faktor som tillmätts stor betydelse och som flitigt diskuterats är stimuleringselektrodernas placering. Sedan den elektrokonvulsiva behandlingens begynnelse har bilateral placering varit vanligast. De två elektroderna har då oftast anbringats bifrontotemporalt, dvs på båda sidor om huvudet, över tinningarna. Eftersom ECT visat sig ge upphov till minnesstörningar och ibland konfusion, har man under årens lopp försökt modifiera tekniken med alternativa elektrodpositioner för att minska de oönskade effekterna. En viktig förändring härvidlag är den unilaterala placeringen av stimuleringselektroderna. Man placerar då båda elektroderna på huvudets ena sida, över den icke-dominanta hjärnhalvan. Att en sådan elektrodplacering ger mindre minnesstörningar, givet att andra behandlingsfaktorer är jämförbara, står helt klart. Däremot har det pågått en fortlöpande debatt huruvida den antidepressiva effekten är lika god med unilateral placering.

I två olika översikter kommer författarna, Pettinati [83] respektive Ottosson [79], till samma slutsats, att behandling av depression med unilateral elektrodplacering är lika effektiv som behandling med bilateral elektrodplacering. Översikterna inkluderar endast jämförelser vid depression och tar inte ställning till hur det förhåller sig vid behandling av andra psykiatriska tillstånd. I vår egen sammanställning av 29 studier (Tabell 2) visar fem studier en fördel i effekt för bilateral placering, tre en fördel för unilateral placering och resten ingen skillnad [6–8,22,25,30,31,34,38,41,46,49,50,55,61,65,66,75,99,102,105,114,119,124,127–129,135].

Den terapeutiska effekten vid unilateral elektrodplacering förefaller vara beroende av en del tekniska faktorer. De båda elektrodernas relativa placering på skallen liksom avståndet mellan dem tycks vara av betydelse. Den så kallade d’Elia-positionen innebär ett större avstånd mellan elektroderna till skillnad från en del andra positioner [34]. I d’Elia och medarbetares välgjorda jämförelser framkommer inte heller någon signifikant skillnad i effekt när man jämfört uni- och bilateral placering [34]. En annan teknisk faktor som kan vara av betydelse är den stimulerande

strömmens utseende och att det kan finnas ett samspel mellan typen av ström och elektrodernas placering. Det är därför tveksamt om man kan baka samman alla studier (Tabell 2) till någon form av metaanalys.

I början av elbehandlingens historia användes i princip otransformerad växelström. I Sverige har vi under lång tid använt oss av Siemens Konvulsator som åstadkommer en likriktad pulsad ström där man tar ut en del av växelströmmens sinusvåg (partial sine wave). I USA övergick man på 1980-talet direkt från växelströmsapparater till att använda apparater som ger en tredje typ av utseende på den stimulerande elektriciteten, nämligen kortvariga fyrkantsvågor (brief pulse stimulus technique = BST). Med korta pulser av fyrkantstyp kan man utlösa ett epileptiskt anfall med mindre total mängd ström (dos) jämfört med otransformerad växelström. Man får då inte kognitiva biverkningar i samma utsträckning. Apparater av BST-typ har blivit allt vanligare även i Sverige, bland annat pga att Siemens Konvulsator inte tillverkas längre.

I syfte att minimera elbehandlingens kognitiva biverkningar har man förutom att stimulera med BST försökt att hålla sig till en så kallad tröskeldos, dvs precis den dos som behövs för att utlösa ett generaliserat anfall. Sackeim och medarbetare fann tidigt att med BST och tröskeldosering gav behandling med unilateral elektodplacering sämre antidepressiv effekt jämfört med bilateral placering, trots att man med båda placeringarna utlöste generaliserade krampanfall [99]. I en stor uppföljande studie fann Sackeim och medarbetare att med unilateral tröskeldos svarade endast 17 procent av patienterna medan 43 procent av de patienter som med unilateral placering fick en dos som var två och halv gånger så stor som tröskeldosen svarade [102]. Motsvarande siffror för bilateral placering var 65 respektive 63 procent. De som fick bilateral stimulering svarade också snabbare.

I en senare studie tycks man ha kommit problemets lösning närmare [103]. Patienter med unilateral placering som fått sex gånger tröskeldosen, till skillnad från två lägre doser, svarade i stort sett lika bra som bilateralt stimulerade patienter som fått två och en halv gånger tröskeldosen. Fortfarande gav unilateral stimulering med den högsta strömdosen mindre kognitiva biverkningar än bilateral stimulering. Dock var

patientantalet i de olika studiegrupperna inte så stort och några patienter som inte svarade på unilateral högdosbehandling behandlades med bilateral placering och svarade då. Man har inte heller undersökt vilken effekt stimulering sex gånger tröskeldosen kan ge vid bilateral elektrodplacering, men biverkningarna torde öka signifikant. I en aktuell kontrollerad studie där unilateral behandling med åtta gånger tröskeldosen jämfördes med bilateral behandling en och halv gång tröskeldosen, fann man att både effekt och grad av minnespåvekan var desamma för båda behandlingsformerna [72].

Med åtminstone BST-teknik, tycks eventuell skillnad i effekt mellan unilateral och bilateral stimulering till stor del vara en dosfråga, dvs att det för unilateral stimulering är viktigt att man överskrider tröskeldosen tillräckligt mycket. Den relativa dosen är således viktigare än den absoluta. Eftersom kramptröskeln kan variera flerfaldigt mellan individer betyder de nya kunskaperna att det vid unilateral stimulering kan vara nödvändigt att anpassa strömdosen till individens kramptröskel, och inte bara med hänsyn till ålder vilket sedan tidigare är en känd variabel. Det är dock för tidigt att rekommendera kramptröskelbestämning som rutin då det finns flera stimuleringsparametrar som kan ha betydelse liksom att det inte är givet utifrån hittillsvarande studier att alla patienter får en bättre effekt av en dos som överskrider kramptröskeln med en viss faktor [116]. Det finns också en, om än mycket liten, risk för bradyarytmi vid den subkonvulsiva stimulering som är nödvändig vid bestämning av kramptröskeln.

ECT och unga

Elektrokonvulsiv behandling av barn och ungdomar har varit ännu mer kontroversiell jämfört med behandling av vuxna. I en noggrann systematisk genomgång av publicerade rapporter på engelska och andra språk t o m mars 1996, fann Rey och Walter inte någon randomiserad kontrollerad studie [92]. Någon kontrollerad studie har inte publicerats senare heller. Rey och Walter använde 18 år som övre gräns i sin genomgång. Det totala materialet innehåller 60 rapporter och beskriver sammanlagt 396 patienter med många olika diagnoser. De flesta rapporterna beskriver behandling av enstaka patienter och i endast två rapporter har man använt kvantitativa effektmått. Rey och Walter har

i övriga rapporter, om möjligt, försökt kategorisera korttidseffekten i om patienterna antingen blivit återställda, klart förbättrade eller ej förbättrade. För patienter med depression – 40 stycken – finner de att 63 procent klart förbättrats eller blivit återställda. Knappt hälften av patienterna kunde bedömas 6 månader efter genomgången behandling varvid 72 procent fungerade väl. Sannolikt har de flesta patienter i dessa rapporter fått ECT pga att de inte svarat på annan behandling. Denna förutsättning kan åtminstone hos vuxna innebära att effekten inte kan förväntas vara lika god som vid primär behandling [86,117].

Även i senare publicerade rapporter bekräftas att ECT kan ha god effekt på unga. Ghaziuddin och medarbetare beskriver i en rapport att samtliga av 11 ungdomar med farmakarefraktära depressioner förbättrades [44]. Sju stycken blev återställda mätt med en depressionsskattningsskala för barn (Children Depression Rating Scale-Revised). I en rapport av Strober och medarbetare, en öppen prospektiv studie av tio ungdomar i åldern 13–17 år med primär depression, enligt RDC, och som tidigare ej svarat på farmaka, finner författarna att nio av ungdomarna uppnår en minst 50-procentig reduktion på Hamiltonskalan [115]. Än intressantare är att sex av de nio patienterna kommer under 9 poäng på Hamiltonskalan, dvs kan betraktas som återställda. I en retrospektiv journalgenomgång av tio ungdomar, 13–19 år gamla, inlagda på Salpêtrière-sjukhuset i Paris, fann Cohen och medarbetare att samtliga förbättrades [26]. Det anges dock inte hur mycket patienterna förbättrades. Två patienter blev maniska under behandlingens gång. Patienternas depression hade diagnostiserats med DSM-III-R och samtliga hade psykotiska symtom.

Biverkningarna tycks vara av samma typ som hos vuxna med övergående minnesstörning och huvudvärk som de vanligaste [27]. Även konfusion kan förekomma. Inget talar för att ECT skulle vara skadligare på unga jämfört med vuxna. Vid elektrokonvulsiv behandling av ungdomar har inget dödsfall rapporterats i litteraturen.

Sammanfattningsvis, så kan ECT, trots avsaknaden av systematiska och kontrollerade studier, i sällsynta fall utgöra ett behandlingsalternativ för unga deprimerade där man inte kunnat få effekt med andra metoder.

ECT och äldre

Patienter upp till 75-årsåldern ingår ofta i studier av ECT, medan när det gäller äldre över 75 år så föreligger en stor brist på studier [39]. Ett tiotal studier har belyst hur det förhåller sig med ECT och så kallade äldre–äldre. De flesta av studierna är retrospektiva journalgenomgångar [23,104]; tre är prospektiva [17,120,132]. Slutsatsen från de retrospektiva studierna är att ECT även för de riktigt gamla är en effektiv och säker behandlingsmetod.

Av de tre prospektiva studierna inbegriper studien av Wilkinson och medarbetare 78 patienter i varierande ålder [132]. Man finner att gruppen äldre–äldre har minst lika bra effekt av ECT som patienter som är yngre. Ett problem vid utvärderingen av effekterna i denna studie är att patienterna i mycket hög utsträckning samtidigt stod på psykofarmaka såsom TCA, MAO-hämmare, litium och neuroleptika, dock i likartad fördelning mellan grupperna. Studien av Tew och medarbetare utfördes vid fyra olika centra där deltagande patienter delades in i grupperna 59 år och yngre, 60–74 år respektive 75 år och äldre [120]. Även här klarar sig de äldre–äldre bra. I gruppen 75 år och äldre kommer 67 procent under 11 poäng på Hamiltonskalan, medan motsvarande svarssiffror är 55 procent för de yngsta och 73 procent för mellangruppen. I den tredje studien delas de 81 patienterna också in i tre åldersintervall: <65, 65–74 och >74 år [17]. Inte heller i denna studie finner man någon signifikant skillnad i behandlingsresultatet mellan de olika åldersgrupperna. Ingen skillnad mellan grupperna noterades beträffande biverkningar. Dock uppvisade de patienter, som senare vid långtidsuppföljning (5 år) hade blivit dementa, konfusion i högre utsträckning direkt efter elbehandlingarna.

I en efteranalys [78] av data från en av de engelska simuleringsstudierna [46], fann man att i gruppen av patienter 60 år och äldre var det fortfarande signifikant bättre effekt av riktig ECT. Tyvärr var det för få patienter som var äldre än 75 år för att man skulle kunna jämföra verklig och simulerad behandling. I den Cochraneanalys [126] som gjorts för att belysa den antidepressiva effekten specifikt hos äldre har man inte heller hittat någon annan kontrollerad studie än efteranalysen av O'Leary och medarbetare [78], som man bedömer som metodologiskt bristfällig.

Sammanfattningsvis finns ingen metodologiskt bra kontrollerad studie av den antidepressiva effekten av ECT hos äldre. Utifrån metodologiskt mindre robust dokumentation förefaller dock riktigt gamla patienter svara lika bra på elektrokonvulsiv behandling som yngre åldersgrupper, kanske pga att det i större utsträckning är den typ av depressioner som svarar bra på ECT som behandlas. Mycket gamla tycks även tolerera behandlingen bra.

Biverkningar

Risker och biverkningar förenade med elektrokonvulsiv behandling kan vara en följd av antingen narkosproceduren eller framkallandet av det epileptiska krampanfallet, men även specifikt av den elektriska strömmen. Modern behandling har påtagligt minskat både biverkningar och risker [33]. Det finns inget i den samlade litteraturen som ger hållpunkter för att kliniskt använd ECT kan orsaka strukturell hjärnskada [5,35]. Mot detta har anförts att epileptiska anfall som sådana, både i djurmodeller och hos människa kan ge upphov till neurobiologiska förändringar [9]. Å andra sidan har man i några nyligen publicerade arbeten funnit att ECT i djurmodeller, dels kan ha skyddande effekt på nervceller [58], dels kan öka mängden av vissa nervtillväxtstimulerande faktorer [12] och ge upphov till nybildning av nervceller [69]. Rent allmänt är det dock osäkert att överföra data från djurmodeller till kliniskt utförd ECT.

Risken för dödsfall vid ECT är inte större än den minimala risk som alltid finns vid en kortvarig narkos [4]. Blodcirkulationen påverkas under själva krampanfallet men den takykardi, den blodtrycksstegring och de arytmier som kan uppkomma är av övergående natur och innebär vanligen inga problem för patienten. Hos patienter med svår hjärtsjukdom kan skadlig effekt av dessa fenomen förebyggas med hjälp av farmakologiska åtgärder [33]. Huvudvärk, illamående och muskelvärk är andra biverkningar som kan uppkomma.

Effekter på kognitiva funktioner är den typ av biverkningar som mest varit i fokus och som numera är en av få biverkningar när man reducerat annat genom att förändra behandlingsmetodiken. Kognitiva störningar kan innebära påverkan på minnet men även påverkan på andra funktio-

ner [96]. Ett exempel på den senare kategorin är desorientering, något som kan förekomma hos framför allt äldre, särskilt om det finns någon form av organisk störning med i bilden [17,21]. Minnesstörningar kan vara av både anterograd (svårigheter att lära in, närmare bestämt att hålla kvar nyss inlärt material) och retrograd (svårigheter att minnas bakåt i tiden) natur [21,89].

Olika tekniska faktorer, framför allt elektrodplacering, påverkar både anterograd och retrograd amnesi [3]. Den anterograda minnesstörningen brukar gå tillbaka efter avslutad behandling men det är ofullständigt klarlagt hur länge den kan vara [21]. I en nyligen publicerad studie har man försökt kartlägga arten och graden av retrograd amnesi vid uni- respektive bilateral elektrodplacering [68]. Retrograd amnesi kan vid ECT uppkomma dels för material av autobiografisk (personlig) typ, dels för material av icke-personlig typ dvs fakta och förhållanden som är allmänt kända. Studien av Lisanby och medarbetare visar att bilateral ECT ger mer uttalad retrograd amnesi jämfört med unilateral ECT och att icke-personligt material påverkas mer [68]. Tidigare studier har visat att material av autobiografisk typ påverkas lättare. Två månader efter avslutad ECT har den retrograda amnesin förbättrats, men fortfarande finns en viss defekt för bilateralt behandlade patienter med avseende på icke-personligt material. Material som tidsmässigt ligger i närmare anslutning till behandlingstillfällena löper större risk att glömmas. Man har tidigare visat att vissa minnesluckor kan kvarstå länge och ibland bli permanenta, särskilt för material som hänför sig till tiden i direkt anslutning till behandlingarna [96], något som kan ha förbättrats med modern behandlingsteknik [28]. Studien av Lisanby och medarbetare är intressant även såtillvida att man följde en frisk kontrollgrupp under lika lång tid som patienterna och fann att även i den friska gruppen skedde förlust av minnesmaterial. En nackdel med studien var att de unilateralt behandlade patienterna endast fått 2,5 gånger tröskeldosen, vilket löper risk att vara en terapeutiskt otillräcklig dos (se Viktiga tekniska faktorer) [102].

Squire och medarbetare har i flera tidigare studier visat att patienter som fått ECT kan ha subjektiva upplevelser av störningar i minnet många månader efter avslutad behandling, som man inte har kunnat verifiera

med tester [111,112,113]. Patienter som fått behandling med bilateral elektrodplacering har i klart högre grad klagat. Patienterna behandlades med apparater av äldre typ som gav stimuleringen i form av växelström och det rör sig om enstaka personer. Förklaringarna till diskrepansen mellan patienternas upplevelse och testresultat kan vara många, men man vet att det finns en koppling mellan kvarstående depressiva symtom och upplevelse av försämrat minne [87]. Det kan inte heller helt utslutas att det finns aspekter på minnet som inte låter sig fångas med tillgänglig testteknik varför fortsatt forskning på området är nödvändig. I nyare studier där man använt BST-teknik har patienterna i stort sett inte haft mer subjektiva minnesstörningar, 2 månader efter behandling, än friska kontrollpersoner [28].

Sammanfattningsvis kan minnesstörningar av både anterograd och retrograd natur uppstå som följd av ECT. Med modern behandlingsteknik är störningarna i allmänhet snabbt övergående [108] (se Faktaruta 1). Vissa luckor i det retrograda minnet kan dock bli permanenta för händelser i tidsmässig anslutning till behandlingen.

Faktaruta 1

Faktorer som kan påverka graden och durationen av påverkan på minnet:

- typ av elektrisk ström – form, pulsbredd, frekvens etc
- strömdos
- elektrodplacering
- behandlingsfrekvens.

Fortsatt behandling efter en ECT-serie

I det allmänna fallet riskerar upp mot 50 procent av patienterna att återfalla under de närmast efterföljande 6 månaderna efter avslutad ECT [97]. Risken tycks vara större bland patienter som innan ECT inte svarat på adekvat behandling med läkemedel jämfört med de som fått inadekvat läkemedelsbehandling [101,107], även om en aktuell rapport inte riktigt ger stöd för detta [85]. Endast ett fåtal kontrollerade studier har

belyst frågan om antidepressiv medicinering efter en framgångsrik ECT-serie kan minska risken för återfall. Några studier är av äldre datum. Seager och Bird fann att endast 17 procent av de som behandlades med imipramin efter ECT återföll under de närmaste 6 månaderna jämfört med 69 procent av de som fick med placebo [106]. Kay och medarbetare fann att 15 procent av de patienter som behandlades med amitriptylin återföll till skillnad från 38 procent av de patienter som behandlades med diazepam [57]. I en randomiserad men ej blind studie fick patienterna antingen imipramin eller fenelzin (MAO-hämmare av äldre typ) eller ingen farmakologisk behandling alls [52]. Av de som fick läkemedel återföll 21 procent medan av de som inte fick något antidepressivt medel alls återföll 51 procent. Det förefaller således som att efterföljande farmakabehandling skulle kunna minska återfallsrisken till i storleksordningen 20 procent [123].

Det finns endast en studie som undersökt den återfallsförebyggande effekten hos ett SSRI-medel [63]. Studien innehåller två randomiserade dubbelblinda jämförelser. Om patienterna ansågs tåla TCA, ur kardiologisk synvinkel, fick de ingå i en jämförelse mellan paroxetin, 30 mg/dag, och imipramin, 150 mg/dag. I annat fall fick de ingå i en jämförelse mellan placebo och paroxetin 30 mg/dag; således förelåg en selektion. Behandlingen med läkemedel påbörjades samtidigt som den elektrokonvulsiva behandlingen startade. Plasmakoncentration av studieläkemedlen mättes före och efter ECT-serien, samt efter 3 och 6 månader. De patienter som fick ECT + imipramin uppvisade en signifikant större sänkning på Hamilton-skalan direkt efter avslutad behandling jämfört med de patienter som fick ECT + paroxetin. Däremot var det signifikant färre återfall i depression bland de patienter som fick paroxetin jämfört med de som fick imipramin, under de 6 månader som patienterna följdes upp. Mer än 50 procent av patienterna i imipramin–paroxetinjämförelsen hade behandlats med ett TCA innan de inkluderades i studien. Även i den delstudie där paroxetin jämfördes med placebo hade paroxetin signifikant bättre förebyggande effekt. I denna jämförelse hade 16 procent av paroxetinpatienterna tidigare fått ett TCA medan motsvarande siffra för placebopatienterna var 35 procent. Studien visar flera intressanta resultat men kompliceras något av att patienterna selekterats i flera olika avseenden.

I en randomiserad kontrollerad studie fann Coppen och medarbetare att de patienter som efter en ECT-serie fick litium återföll i mindre utsträckning jämfört med de som fick placebo [29]. Dock var skillnaden signifikant först efter 52 veckor. Detta kan bero på att antalet patienter i studien var så få, totalt 38 stycken, men eventuellt också på att litium kan ta lång tid för att ge optimal förebyggande effekt. Abou-Saleh har i en senare analys tolkat fynden som att litium förhindrar uppkomsten av nya episoder snarare än att förhindra återinsjuknande i den depression som just behandlats med ECT [1]. Det kan också spegla en något sämre effekt hos litium att förebygga depressiva episoder jämfört med maniska. Perry och Tsuang fann i ett retrospektivt material att 20 procent av de patienter som fått litium och 21 procent av de patienter som fått TCA, återföll under de närmsta 6 månaderna efter ECT [80]. I en prospektiv men öppen studie av litium fann Shapira och medarbetare att sannolikheten för att återfalla under en 6-månadersperiod efter ECT var 35 procent [107]. Även om dokumentationen är mycket sparsam förefaller således litium utgöra ett alternativ i syfte att förhindra återfall efter genomförd ECT.

I en välgjord studie, av Sackeim och medarbetare, av återfallsförebyggande läkemedelsbehandling under 6 månader efter ECT, fann man att av patienter som behandlades med placebo återföll 84 procent [100]. Motsvarande siffror för behandling med nortriptylin enbart och en kombination av nortriptylin och litium var 60 respektive 39 procent. Den höga återfallsfrekvensen bland placebobehandlade patienter kan bero på att många ingick i studien pga behandlingsresistens med läkemedel liksom studiens strikta kriterier för återfall. Kvinnor tenderade att återfalla i högre utsträckning. Intressant är den bättre effekten med kombinationen av nortriptylin och litium. Tyvärr ger studien inte svar på om samma effekt kan åstadkommas med litium enbart.

Wijkstra och medarbetare har presenterat en rigorös litteraturöversikt innehållande både kontrollerade och icke kontrollerade studier av underhållsbehandling efter ECT, inklusive en egen prospektiv naturalistisk uppföljning [131]. I översikten fann man för patienter där det var oklart om farmakaresistens förelegat, att återfallsfrekvensen var 29 procent under 6 månaders underhållsbehandling med ECT. Motsvarande siffra

för underhållsbehandling med läkemedel var 28 procent. Om patienterna var farmakaresistenta var andelen patienter som återföll 60 procent vid underhållsbehandling med ECT. Vid tiden för översiktens publikation förelåg inga separata data för underhållsbehandling med läkemedel efter ECT på farmakaresistenta patienter. För icke medicinresistenta patienter återföll endast 13 procent av de patienter som underhållsbehandlades med mediciner medan motsvarande 6-månadersdata för underhållsbehandling med ECT saknas. Dokumentationen för fortsättnings- eller underhållsbehandling med ECT, efter en avslutad akutbehandling, innehåller tyvärr ingen randomiserad kontrollerad studie utan består av ett drygt 15-tal artiklar av typen fallbeskrivningar och naturalistiska uppföljningar [11,59,81,88,95,123,131]. Endast ett fåtal studier är utförda på patienter som inte samtidigt behandlas med psykofarmaka som kan tänkas inverka på resultatet.

Sammanfattningsvis kan sägas att även om data från Wijkstra och medarbetare, både från den egna uppföljningen och översikten, inte ger något stöd för att underhållsbehandling med ECT fungerar bättre än motsvarande behandling med farmaka hos patienter som är medicinresistenta innan en akut ECT-serie, så förefaller underhållsbehandling med ECT tolereras väl och kan utgöra ett alternativ för enstaka patienter där läkemedel inte är aktuellt [131]. I den uppföljning som innehåller det största antalet patienter [95], 43 stycken, och som publicerats efter översikten av Wijkstra och medarbetare [131], framkommer att 1 års underhållsbehandling med ECT mycket tydligt minskat antalet vård dagar, jämfört med året innan. Det finns dock ett klart behov av kontrollerade studier och en sådan pågår i USA. Effekter av underhållsbehandling med ECT på kognitiva funktioner behöver också undersökas mer systematiskt [90].

Diskussion

Mycket av den kliniska dokumentationen för ECT är av äldre datum och har mer eller mindre tydliga metodologiska brister. Studierna rörande frågeställningen om ECT har en effekt som skiljer sig från simulerad behandling får som helhet anses vara hyggliga och frågan är därmed besvarad. Nya studier skulle därför tangera det etiskt accep-

tabla. Den simulerade behandlingen utgör måhända ingen renodlad placeboform eftersom man inte kan utesluta att upprepade narkoser kan ha en viss antidepressiv effekt, eller att erfarna patienter känner skillnad.

Tre av simuleringsstudierna har efteranalyserats för att få svar på frågan vilken typ av depression som svarar bäst på ECT. Materialet från två av studierna [15,56] har slagits samman och man finner då att patienter med hämning och vanföreställningar svarar bäst [20]. I den tredje studien [46], som begränsas av att den innehåller ett mindre antal patienter, finner man att ECT har effekt vid alla typer av depression [77]. Stöd för att patienter med psykotiska symtom i sin depression svarar bättre finner man i en aktuell retrospektiv studie [14]. Även Petrides och andra finner i en analys av korttidsdata från en pågående långtidsstudie att såväl icke-psykotiska som psykotiska patienter svarar i mycket hög utsträckning på ECT, med viss fördel för de psykotiska patienterna [82]. Däremot, i en efteranalys av två amerikanska studier, i vilka det primära syftet var att jämföra effekten vid olika typer av stimulering, finner man ingen skillnad mellan subgrupper av depression [109]. I en finsk studie jämförde man effekten av ECT på en homogen grupp patienter med egentlig depression av viss svårighetsgrad med en heterogen grupp av patienter med lättare egentlig depression eller med olika komorbida tillstånd [48]. I den förra gruppen svarade 63 procent, enligt på förhand uppsatta kriterier, medan endast 8 procent svarade i den senare gruppen. Den skillnad som finns mellan olika analyser liksom mellan äldre analyser av naturalistiska material kan ha att göra med vilka diagnostiska kriterier man använt, och frågan kan inte anses vara slutgiltigt besvarad [2].

Jämförelserna mellan ECT och antidepressiva läkemedel, vad avser antidepressiv effekt, är i allmänhet av sämre kvalitet än med simuleringsstudierna. Det finns metodologiska svårigheter när man ska jämföra behandlingsmodaliteter av olika typ. Det finns ingen jämförelse mellan ECT och något nyare antidepressivt medel och det saknas över huvud taget en större jämförande studie där man jämfört ECT med ett antidepressivt medel på ett metodologiskt bra sätt – en studie med både akut behandling och långtidsuppföljning. I en bra studie bör också ingå att man försöker optimera plasmakoncentrationen av det antidepressiva

medlet åtminstone om man använder sig av ett TCA, särskilt eftersom det finns data som talar för att åtminstone TCA kan ha sämre effekt vid psykotiska depressioner [13]. Det finns en studie där man jämfört ECT med paroxetin, på behandlingsrefraktära patienter som inte svarat på behandling med minst två olika antidepressiva [40]. Patienter som tidigare behandlats med paroxetin exkluderades. Av ECT-patienterna svarade 71 procent med en minskning av minst 50 procent på Hamilton-skalan. Motsvarande siffra för behandling med paroxetin upp till 50 mg/dag, var 28 procent. Jämförelsen pågick under 4–6 veckor och är måhända för kort för att ge fullständig rättvisa åt paroxetin, men visar åtminstone att ECT ger en snabbare insättande effekt i den här gruppen av patienter.

Under årens lopp har benägenheten för att använda ECT skiftat. Detta kan ha betydelse för vilken effekt man kan förvänta sig. Glidningar över tid vad gäller de patienter som inkluderas i studier är ett problem som även gäller läkemedelsstudier [125]. Om ECT huvudsakligen används på patienter som inte svarat på adekvat behandling med antidepressiva läkemedel minskar chansen för effekt från cirka 80 procent till i storleksordningen 50 procent [86]. Å andra sidan kan möjligheten för effekt vara gynnsam om de patienter som inte svarat på antidepressiva är av melankolisk typ eller har psykotiska symtom. En fråga som ännu inte belysts är om det är skillnad i storleken på svaret vid ECT beroende på om en patient tidigare inte svarat på ett SSRI-medel jämfört med om en patient inte svarat på ett medel med effekt på flera transmittorsystem, exempelvis TCA.

Värdet av ECT som behandlingsmetod tycks kunna öka om man följer upp en behandlingsserie med underhållsbehandling, dock i mindre utsträckning om patienterna behandlas med ECT pga dålig effekt av adekvata försök med läkemedel innan. För värdet av underhållsbehandling talar också en fall-kontrollstudie utförd av Brådvik och Berglund [19]. Man jämförde 89 svårt deprimerade patienter som suiciderat med kontroller som ej suiciderat och fann ingen skillnad mellan grupperna med avseende på akuta användningen av antidepressiv behandling och effekten av denna. Däremot fann man att läkemedelsbehandling insatts

i klart mindre utsträckning efter avslutad ECT hos de patienter som suiciderat.

ECT har med tiden blivit en skonsam behandlingsmetod men risken för eventuella kognitiva bieffekter fortfar att skrämma. Graden av kognitiva biverkningar är beroende av på vilket sätt ECT ges. Däremot vet man mindre om vilka faktorer hos den enskilda patienten som ger en ökad risk för den här typen av effekter [96,110]. Diskrepansen mellan subjektivt upplevda störningar i minnesförmågan och objektiva testresultat hos enstaka patienter förbryllar och bör undersökas vidare. I vissa fall kan det handla om uttryck för kvarstående depressionssymtom. Det kan också handla om att det fokus som finns på den elektrokonvulsiva behandlingens biverkningar gör att vissa personer blir varse minnessvårigheter som faktiskt funnits redan innan aktuella depressionen.

Sammanfattningsvis kan sägas att ECT är en behandlingsform som fortfarande har en plats i behandlingen av depressioner. Däremot saknas information om vilken den exakta platsen är i förhållande till läkemedel och framför allt de nya antidepressiva läkemedlen. Mycken forskning har gjorts under de senaste årtiondena inriktad på kliniskt-tekniska frågeställningar. Trots detta är många rent kliniska frågeställningar fortfarande bristfälligt besvarade. När ska man välja ECT? Ska en elbehandlingsserie avbrytas tvärt? Hur och vilka antidepressiva medel kan, alternativt ska, användas i förhållande till ECT, före, under och efter en behandlingsserie med avseende på både terapeutisk effekt och eventuella biverkningar? Områden där ny kunskap med klinisk applicerbarhet kan förväntas, är bättre EEG-relaterade markörer av terapeutisk effekt, alternativa elektrodplaceringar och alternativa sätt att utlösa anfallet. Ett exempel på det senare är MST (magnetic seizure therapy).

Tabell 1 Randomiserade kontrollerade jämförelser av ECT med ”simulerad ECT” vid depression.

Författare År, referens	Diagnos	Skattnings- skala	Behandlings- alternativ
Freeman 1978 [42]	Primär depression (kriterier ej angivna)	HDRS	ECT 2 beh S-ECT 2 beh
Lambourn & Gill 1978 [60]	”Depressive psychosis” (kriterier ej angivna)	HDRS	ECT 6 beh S-ECT 6 beh
Johnstone 1980 [56]	”Primary depressive illness” enligt Feighner	HDRS	ECT 8 beh S-ECT 8 beh
West 1981 [130]	”Primary depressive illness” enligt Feighner	BDI Sköterske- bedömning	ECT 6 beh S-ECT 6 beh
Brandon 1984 [15]	”Depression”	HDRS	ECT 8 beh S-ECT 8 beh
Gregory 1985 [46]	”Depressive illness” enligt Medical Research Councils kriterier	MADRS	ECT 6 beh ECT 6 beh S-ECT 6 beh

* Den bilaterala elektrodplaceringen ej närmare beskriven

S-ECT = simulerad ECT

Lancaster = specifik unilateral elektrodplacering

Antal patienter	Elektrod-placering	Resultat	Kommentarer
20 20	Bilateral*	ECT > S-ECT efter 2 beh	
16 16	Unilateral (Lancaster)	ECT = S-ECT	Liten strömmängd (10 joule)
35 35	Bilateral (frontalt)	ECT > S-ECT	Höga doser diazepam
12 13	Bilateral (temporalt)	ECT > S-ECT	Alla pat fick samtidigt amitriptylin 50 mg till natten. Oklar beskrivning rörande blindning
42 53	Bilateral (temporalt)	ECT > S-ECT	1/3 av pat hade ej primär depression
23 23 23	Bilateral (temporalt) Unilateral (Lancaster)	ECT _B > S-ECT ECT _U > S-ECT	

Tabell 2 ECT – elektrodplacering och effektivitet.

Författare År, referens	Antal patienter	ECT	Elektrod- placering
Cannicott, 1962 [22]	50	AC	Lancaster
Levy, 1968 [66]	40	AC	Lancaster
Strain, 1968 [114]	96	AC	Lancaster
Valentine, 1968 [124]	24	AC	Lancaster
Valentine, 1968 [124]	24	BST	Lancaster
Zinkin & Birtchnell, 1968 [135]	44	AC	d'Elia
Abrams & de Vito, 1969 [6]	21	AC	Lancaster
Costello, 1970 [30]	20	AC	Lancaster
Cronin, 1970 [31]	31	PSW	Lancaster
d'Elia, 1970 [34]	59	PSW	d'Elia
Fleminger, 1970 [38]	23	AC	Lancaster
Sand Strömgren, 1973 [105]	100	PSW	Lancaster
Cohen, 1974 [25]	20	AC	Lancaster

AC = alternate current – sine wave (växelströmsapparater)

PSW = partial sine wave (Siemens Konvulsator)

BST = brief (pulse) stimulus technique (ex Thymatron)

BDI = Beck Depression Inventory (självskattningsskala)

C-O = Cronholm-Ottossons depressionsskattningsskala

HDRS = Hamilton Depression Rating Scale

MADRS = Montgomery Åsberg Depression Rating Scale

Zung = Zung self-rating depression scale

UL = unilateral elektrodplacering över den icke-dominanta hemisfären

BL = bifrontotemporal elektrodplacering

Effektmått	Effekt	Kommentarer
Global skala	UL = BL	
C-O	UL = BL	
Egen skala	UL = BL	UL – fler behandlingar
HDRS	UL = BL	
HDRS	UL = BL	
Zung	UL = BL	
HDRS	UL = BL	
BDI Egen skala	UL = BL	
BDI	UL = BL	
C-O	UL = BL	
BDI	UL = BL	
Egen skala	UL = BL	
Zung	UL > BL	Ofullständig randomisering

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Författare År, referens	Antal patienter	ECT	Elektrod- placering
Heshe, 1978 [49]	51	PSW	Lancaster
Fraser & Glass, 1980 [41]	29	AC	Lancaster
Meyendorf, 1980 [75]	100	PSW	Muller
Weeks, 1980 [127]	30	AC	Lancaster
Welch, 1982 [129]	30	BST	d'Elia
Welch, 1982 [129]	29	AC	d'Elia
Abrams, 1983 [8]	51	AC	Lancaster
Gregory, 1985 [46]	46	AC	Lancaster
Horne, 1985 [50]	48	BST	McAndrew
Sackeim, 1987 [99]	52	BST	d'Elia
Tandon, 1988 [119]	46	AC	d'Elia
Janicak, 1991 [55]	27	AC/BST	Muller

AC = alternate current – sine wave (växelströmsapparater)

PSW = partial sine wave (Siemens Konvulsator)

BST = brief (pulse) stimulus technique (ex Thymatron)

BDI = Beck Depression Inventory (självskattningsskala)

C-O = Cronholm-Ottossons depressionsskattningsskala

HDRS = Hamilton Depression Rating Scale

MADRS = Montgomery Åsberg Depression Rating Scale

Zung = Zung self-rating depression scale

UL = unilateral elektrodplacering över den icke-dominanta hemisfären

BL = bifrontotemporal elektrodplacering

Effektmått	Effekt	Kommentarer
Global skala	UL < BL	
HDRS	UL = BL	Äldre patienter (64–86 år)
HDRS	UL = BL	
HDRS	UL = BL	
HDRS	UL > BL	
HDRS	UL > BL	
HDRS	UL < BL	UL – fler behandlingar
HDRS MADRS	UL = BL	UL – fler behandlingar
HDRS	UL = BL	
HDRS	UL < BL	
HDRS	UL < BL	UL – fler behandlingar Ej randomisering
HDRS	UL = BL	Ofullständig randomisering

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Författare År, referens	Antal patienter	ECT	Elektrod- placering
Abrams, 1991 [7]	38	BST	d'Elia
Sackeim, 1993 [102]	96	BST	d'Elia
Letemendia, 1993 [65]	59	BST	d'Elia
Lamy, 1994 [61]	42	PSW	d'Elia

AC = alternate current – sine wave (växelströmsapparater)

PSW = partial sine wave (Siemens Konvulsator)

BST = brief (pulse) stimulus technique (ex Thymatron)

BDI = Beck Depression Inventory (självskattningsskala)

C-O = Cronholm-Ottossons depressionsskattningsskala

HDRS = Hamilton Depression Rating Scale

MADRS = Montgomery Åsberg Depression Rating Scale

Zung = Zung self-rating depression scale

UL = unilateral elektrodplacering över den icke-dominanta hemisfären

BL = bifrontotemporal elektrodplacering

Effektmått	Effekt	Kommentarer
HDRS	UL = BL	
HDRS	UL < BL	
HDRS MADRS	UL & BL < BL _F	BL _F = bifrontal
Global skala GAF	UL = BL	Varannan UL, varannan BL

Referenser

1. Abou-Saleh MT. How long should drug therapy for depression be maintained? *Am J Psychiatry* 1987;144:1247-48.
2. Abrams R. Clinical prediction of ECT response in depressed patients. *Psychopharmacol Bull* 1982;18:48-50.
3. Abrams R. Electroconvulsive therapy. Third ed. New York Oxford: Oxford University Press; 1997.
4. Abrams R. The mortality rate with ECT. *Convulsive Therapy* 1997;13:125-27.
5. Abrams R. ... and there's no proof of lasting brain damage. *Nature* 2000;403:826.
6. Abrams R, de Vito RA. Clinical efficacy of unilateral ECT. *Diseases of the Nervous System* 1969;30:262-63.
7. Abrams R, Swartz CM, Vedak C. Antidepressant effect of high-dose right unilateral electroconvulsive therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:746-48.
8. Abrams R, Taylor MA, Faber R, Ts'o T, Williams RA, Almy G. Bilateral versus unilateral electroconvulsive therapy: efficacy in melancholia. *Am J Psychiatry* 1983;140:463-65.
9. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). The use of electroconvulsive therapy in Quebec. Montreal: AETMIS (Prepared by Reiner Banken); 2002. Report No.: AETMIS 02-05 RE.
10. Andrade C. Is dysthymia an indication for ECT? Letter. *Journal of ECT* 1999;15:280-81.
11. Andrade C, Kurinji S. Continuation and maintenance ECT: a review of recent research. *Journal of ECT* 2002;18:149-58.
12. Angelucci F, Aloe L, Jiménez-Vasquez P, Mathé AA. Electroconvulsive stimuli alter the regional concentrations of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and glial cell line-derived neurotrophic factor in adult rat brain. *Journal of ECT* 2002;18:138-43.
13. Avery D, Lubrano A. Depression treated with imipramine and ECT: the DeCarolis study reconsidered. *Am J Psychiatry* 1979;136:559-62.
14. Birkenhäger TK, Pluijms EM, Lucius SAP. ECT response in delusional versus non-delusional depressed inpatients. *J Affective Disord* 2003;74:191-5.
15. Brandon S, Cowley P, McDonald C, Neville P, Palmer R, Wellsted-Eason S. Electroconvulsive therapy: results in depressive illness from Leicestershire trial. *Br Med J* 1984;288:22-25.
16. Brill NQ, Crumpton E, Eiduson S, Grayson HM, Hellman LI, Richards RA. Relative effectiveness of various components of electroconvulsive therapy. *Arch Neurol and Psychiatry* 1959;81:627-35.
17. Brodaty H, Hickie I, Mason C, Prenter L. A prospective follow-up study of ECT outcome in older depressed patients. *J Affective Disord* 2000;60:101-11.
18. Bruce EM, Crone N, Fitzpatrick G, Frewin SJ, Gillis A, Lascelles CF, et al. A comparative trial of ECT and Tofranil. *Am J Psychiatry* 1960;117:76.

19. Brådvik L, Berglund M. Treatment and suicide in severe depression: a case-control study of antidepressant therapy at last contact before suicide. *Journal of ECT* 2000;16:399-408.
20. Buchan H, Johnstone E, McPherson K, Palmer RL, Crow TJ, Brandon S. Who benefits from electroconvulsive therapy? Combined results of the Leicester and Northwick Park trials. *Br J Psychiatry* 1992;160:355-59.
21. Calev A. Neuropsychology and ECT: past and future research trends. *Psychopharmacol Bull* 1994;30:461-69.
22. Cannicott SM. Unilateral electroconvulsive therapy. *Postgraduate Medical Journal* 1962;38:451-62.
23. Cattan RA, Barry PP, Mead G, Reeve WE, Gay A, Silverman M. Electroconvulsive therapy in octogenarians. *Journal of American Geriatric Society* 1990;38:753-58.
24. Cerletti U, Bini L. Un nuevo metodo di shockterapia "L'elettroshock". *Bolletino Accademia Medica Roma* 1938;64:136-38.
25. Cohen BD, Penick SB, Tarter RE. Anti-depressant effects of unilateral electric convulsive shock therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1974;31:673-75.
26. Cohen D, Paillère-Martinot M-L, Basquin M. Use of electroconvulsive therapy in adolescents. *Convulsive Therapy* 1997;13:25-31.
27. Cohen D, Taieb O, Flament M, Benoit N, Chevret S, Corcos M, et al. Absence of cognitive impairment at long-term follow-up in adolescents treated with ECT for severe mood disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:460-62.
28. Coleman EA, Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, McElhiney MC, Moody BJ. Subjective memory complaints prior to and following electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 1996;39:346-56.
29. Coppen A, Abouh-Saleh MT, Milln P, Bailey J, Metcalfe M, Burns BH, Armond A. Lithium continuation therapy following electroconvulsive therapy. *Br J Psychiatry* 1981;139:284-87.
30. Costello CG, Belton GP, Abra JC, Dunn BE. The amnesic and therapeutic effects of bilateral and unilateral ECT. *Br J Psychiatry* 1970;116:69-78.
31. Cronin D, Bodley P, Potts L, Mather MD, Gardner RK, Tobin JC. Unilateral and bilateral ECT: a study of memory disturbance and relief from depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970;33:705-13.
32. Daly JJ, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S, et al. ECT in bipolar and unipolar depression: differences in speed of response. *Bipolar Disorders* 2001;3:95-104.
33. Datto CJ. Side effects of electroconvulsive therapy. *Depress Anxiety* 2000;12:130-34.
34. d'Elia G. Unilateral electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1970; Suppl 215:5-97.
35. Devanand DP, Dwork AJ, Hutchinson ER, Bolwig TG, Sackeim HA. Does ECT alter brain structure? *Am J Psychiatry* 1994;151:957-70.

36. Fahy P, Imlah N, Harrington J. A controlled comparison of electroconvulsive therapy, imipramine and thiopentone sleep in depression. *Journal of Neuropsychiatry* 1963;4:310-14.
37. Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *J Affective Disord* 2001;63:1-15.
38. Fleming JJ, Horne L, Nair NPV, Nott PN. Differential effect of unilateral and bilateral ECT. *Am J Psychiatry* 1970; 127:430-36.
39. Flint AJ, Gagnon N. Effective use of electroconvulsive therapy in late-life depression. *Can J Psychiatry* 2002;47:734-41.
40. Folkerts HW, Michael N, Tölle R, Schonauer K, Mücke S, Schulze-Mönking H. Electroconvulsive therapy vs paroxetine in treatment resistant depression – a randomized study. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:334-42.
41. Fraser RM, Glass IB. Unilateral and bilateral ECT in elderly patients. A comparative study. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 62:13-31.
42. Freeman CPL, Basson JV, Crighton A. Double-blind controlled trial of electroconvulsive therapy (E.C.T.) and simulated E.C.T. in depressive illness. *Lancet* 1978;i: 738-40.
43. Gangadhar BN, Kapur RL, Kalyanasundaram S. Comparison of electroconvulsive therapy with imipramine in endogenous depression: a double blind study. *Br J Psychiatry* 1982;141:367-71.
44. Ghaziuddin N, King CA, Naylor MW, Ghaziuddin M, Chaudhary N, Giordani B, et al. Electroconvulsive treatment in adolescents with pharmacotherapy-refractory depression. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 1996;6:259-71.
45. Greenblatt M, Grosser GH, Wechsler H. Differential response of hospitalized depressed patients to somatic therapy. *Am J Psychiatry* 1964;120: 935-43.
46. Gregory S, Shawcross CR, Gill D. The Nottingham ECT study. A double-blind comparison of bilateral, unilateral and simulated ECT in depressive illness. *Br J Psychiatry* 1985;146:520-24.
47. Harris JA, Robin AA. A controlled trial of phenelzine in depressive reactions. *J Mental Sci* 1960;106:1432-37.
48. Heikman P, Katila H, Sarna S, Wahlbeck K, Kuoppasalmi K. Differential response to right unilateral ECT in depressed patients: impact of comorbidity and severity of illness [ISRCTN39974945]. *BMC Psychiatry* 2001;2:1-8.
49. Heshe J, Röder E, Theilgaard A. Unilateral and bilateral ECT: a psychiatric and psychological study of therapeutic effect and side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1978;Suppl 275:9-180.
50. Horne LR, Pettinati HM, Sugerman A, Varga E. Comparing bilateral to unilateral electroconvulsive therapy in a randomized study with EEG monitoring. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:1087-92.
51. Hutchinson JT, Smedberg D. Treatment of depression: A comparative study of E.C.T. and six drugs. *Br J Psychiatry* 1963; 109:536-38.

52. Imlah NW, Ryan E, Harrington JA. The influence of antidepressant drugs on the response to electroconvulsive therapy and on subsequent relapse rates. *Neuropsychopharmacology* 1965;4:438-42.
53. Janakiramaiah N, Gangadhar BN, Naga Venkatesha Murthy PJ, Harish MG, Subbakrishna DK, Vedomurthachar A. Antidepressant efficacy of Sudarshan Kriya Yoga (SKY) in melancholia: a randomized comparison with electroconvulsive therapy (ECT) and imipramine. *J Affective Disorders* 2000;57:255-59.
54. Janicak PG, Davis JM, Gibbons RD, Erickson S, Chang S, Gallagher P. Efficacy of ECT: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1985;142:297-302.
55. Janicak PG, Sharma RP, Israni TH, Dowd SM, Altman E, Davis JM. Effects of unilateral-nondominant vs. bilateral ECT on memory and depression: a preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:353-57.
56. Johnstone EC, Deakin JFW, Lawler P, Frith CD, Stevens M, McPherson K, Crow TJ. The Northwick Park electroconvulsive therapy trial. *Lancet* 1980;ii:1317-20.
57. Kay DWK, Fahy T, Garside RF. A seven-month double-blind trial of amitriptyline and diazepam in ECT-treated depressed patients. *Br J Psychiatry* 1970;117:667-71.
58. Kondratyev A, Sahibzada N, Gale K. Electroconvulsive shock exposure prevents neuronal apoptosis after kainic acid-evoked status epilepticus. *Molecular Brain Research* 2001;91:1-13.
59. Kramer BA. A naturalistic review of maintenance ECT at a university setting. *Journal of ECT* 1999;15:262-69.
60. Lambourn J, Gill D. A controlled comparison of simulated and real ECT. *Br J Psychiatry* 1978;133:514-19.
61. Lamy S, Bergsholm P, d'Elia G. The antidepressant efficacy of high-dose non-dominant long-distance parietotemporal and bitemporal electroconvulsive therapy. *Convulsive Therapy* 1994;10:43-52.
62. Laurell B. Flurothyl convulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1970;Suppl 213:1-79.
63. Lauritzen L, Odgaard K, Clemmesen L, Lunde M, Öhrström J, Black C, Bech P. Relapse prevention by means of paroxetine in ECT-treated patients with major depression: a comparison with imipramine and placebo in medium-term continuation therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:241-51.
64. Lerer B. The neurobiology of ECT: the road ahead. Editorial. *Journal of ECT* 1999;15:1-4.
65. Letemendia FJJ, Delva NJ, Rodenburg M, Lawson JS, Inglis J, Waldron JJ, Lywood DW. Therapeutic advantage of bifrontal electrode placement in ECT. *Psychological Medicine* 1993;23:349-60.
66. Levy R. The clinical evaluation of unilateral electroconvulsive therapy. *Br J Psychiatry* 1968;114:459-63.
67. Lisanby SH. Update on magnetic seizure therapy: a novel form of convulsive therapy. *Journal of ECT* 2002;18:182-88.

68. Lisanby SH, Maddox JH, Prudic J, Davanand DP, Sackeim HA. The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:581-90.
69. Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, Bolwig TG, Lindvall O, Tingström A. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 2000;47:1043-49.
70. Mann JJ. Neurobiological correlates of the antidepressant action of electroconvulsive therapy. *Journal of ECT* 1998;14:172-80.
71. Mathé AA. Neuropeptides and electroconvulsive treatment. *Journal of ECT* 1999;15:60-75.
72. McCall WV, Dunn A, Rosenquist PB, Hughes D. Markedly suprathreshold right unilateral ECT versus minimally suprathreshold bilateral ECT: antidepressant and memory effects. *Journal of ECT* 2002;18:126-29.
73. McDonald IM, Perkins M, Majerrison G, Podilsky M. A controlled comparison of amitriptyline and electroconvulsive therapy in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 1966;122:1427-31.
74. Medical Research Council. Clinical trial of the treatment of depressive illness. *Br Med J* 1965;1:881-86.
75. Meyendorf R, Bender W, Baumann E, Athen D, Ortlieb S. Vergleichende Untersuchung zur unilateralen und bilateralen Elektrokrampf-Therapie. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1980;229:89-112.
76. Newman ME, Gur E, Shapira B, Lerer B. Neurochemical mechanisms of action of ECS: evidence from in vivo studies. *Journal of ECT* 1998;14:153-71.
77. O'Leary D, Gill D, Gregory S. Which depressed patients respond to ECT? The Nottingham results. *J Affective Disord* 1995;33:245-50.
78. O'Leary D, Gill D, Gregory S, Shawcross C. The effectiveness of real versus simulated electroconvulsive therapy in depressed elderly patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 1994;9:567-71.
79. Ottosson J-O. Is unilateral nondominant ECT as efficient as bilateral ECT? A new look at the evidence. *Convulsive Therapy* 1991;7:190-200.
80. Perry P, Tsuang MT. Treatment of unipolar depression following electroconvulsive therapy: relapse rate comparisons between lithium and tricyclic therapies following ECT. *J Affect Disord* 1979;1:123-29.
81. Petrides G. Continuation ECT: a review. *Psychiatr Ann* 1998;28:517-23.
82. Petrides G, Fink M, Husain MM, Knapp RC, Rush AJ, Mueller M, et al. ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE. *Journal of ECT* 2001;17:244-53.
83. Pettinati HM, Mathiesen KS, Rosenberg J, Lynch JF. Meta-analytical approach to reconciling discrepancies in efficacy between bilateral and unilateral electroconvulsive therapy. *Convulsive Therapy* 1986;2:7-17.

84. Pettinati HM, Tamburello TA, Kaplan FN. Patient attitudes toward electroconvulsive therapy. *Psychopharmacol Bull* 1994;30:471-75.
85. Pluijms EM, Birkenhäger TK, Huijbrechts IPAM, Moleman P. Influence of resistance to antidepressant pharmacotherapy on short-term response to electroconvulsive therapy. *J Affective Disord* 2002;69:93-99.
86. Prudic J, Haskett RF, Mulsant B, Malone KM, Pettinati HM, Stephens S, et al. Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry* 1996;153:985-92.
87. Prudic J, Peyser S, Sackeim HA. Subjective memory complaints: a review of patient self-assessment of memory after electroconvulsive therapy. *Journal of ECT* 2000;16:121-32.
88. Rabheru K, Persad E. A review of continuation and maintenance electroconvulsive therapy. *Can J Psychiatry* 1997;42:476-84.
89. Rami-Gonzalez L, Bernardo M, Boget T, Salamero M, Gil-Verona JA, Junque C. Subtypes of memory dysfunction associated with ECT: characteristics and neurobiological bases. *Journal of ECT* 2001;17:129-35.
90. Rami-González L, Salamero M, Boget T, Catalan R, Ferrer J, Bernardo M. Pattern of cognitive dysfunction in depressive patients during maintenance electroconvulsive therapy. *Psychological Medicine* 2003;33:345-50.
91. Reid WH. Electroconvulsive therapy in psychiatrists and their families. *Journal of ECT* 1999;15:207-12.
92. Rey JM, Walter G. Half a century of ECT in young people. *Am J Psychiatry* 1997;154:595-602.
93. Rifkin A. ECT versus tricyclic antidepressants in depression: a review of the evidence. *J Clin Psychiatry* 1988;49:3-7.
94. Robin AA, Harris JA. A controlled comparison of imipramine and electroplexy. *J Mental Sci* 1962;108:217-19.
95. Russell JC, Rasmussen KG, O'Connor MK, Copeman CA, Ryan DA, Rummans TA. Long-term maintenance ECT: a retrospective review of efficacy and cognitive outcome. *Journal of ECT* 2003;19:4-9.
96. Sackeim HA. The cognitive effects of electroconvulsive therapy. In: W.H. Moos, E.R. Gamzu and L.J. Thal, editors. *Cognitive Disorders: Pathophysiology and Treatment*. New York: Marcel Dekker; 1992. p. 183-228.
97. Sackeim HA. Continuation therapy following ECT: directions for future research. *Psychopharmacol Bull* 1994;30:510-21.
98. Sackeim HA. The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: current status. *Journal of ECT* 1999;15:5-26.
99. Sackeim HA, Decina P, Kanzler M, Kerr B, Malitz S. Effects of electrode placement on the efficacy of titrated, low-dose ECT. *Am J Psychiatry* 1987;144:1449-55.
100. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, Thase ME, Mann JJ, Pettinati HM, et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse

- following electroconvulsive therapy. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1299-307.
101. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Decina P, Kerr B, Malitz S. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *J Clin Pharmacol* 1990; 10:96-104.
 102. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons L, Moody BJ, et al. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med* 1993;328:839-46.
 103. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S, et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:425-34.
 104. Salzman C, Wong E, Wright BC. Drug and ECT treatment of depression in the elderly, 1996-2001: a literature review. *Biol Psychiatry* 2002;52:265-84.
 105. Sand Strömberg L. Unilateral versus bilateral electroconvulsive therapy. Investigations into the therapeutic effect in endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand* 1973;Suppl 240:7-65.
 106. Seager CP, Bird RL. Imipramine with electrical treatment in depression – a controlled trial. *J Mental Sci* 1962;108:704-07.
 107. Shapira B, Gorfine M, Lerer B. A prospective study of lithium continuation therapy in depressed patients who have responded to electroconvulsive therapy. *Convulsive Therapy* 1995;11:80-85.
 108. Shapira B, Tubi N, Lerer B. Balancing speed of response to ECT in major depression and adverse cognitive effects: role of treatment schedule. *Journal of ECT* 2000; 16:97-109.
 109. Sobin C, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Sackeim HA. Who responds to electroconvulsive therapy. A comparison of effective and ineffective forms of treatment. *Br J Psychiatry* 1996;169:322-28.
 110. Sobin C, Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Moody BJ, McElhiney MC. Predictors of retrograde amnesia following ECT. *Am J Psychiatry* 1995;152:995-1001.
 111. Squire LR, Chace PM. Memory functions six to nine months after electroconvulsive therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32:1557-64.
 112. Squire LR, Slater PC. Electroconvulsive therapy and complaints of memory dysfunction: a prospective three-year follow-up study. *Br J Psychiatry* 1983; 142:1-8.
 113. Squire LR, Wetzel CD, Slater PC. Memory complaint after electroconvulsive therapy: assessment with a new self-rating instrument. *Biol Psychiatry* 1979;14: 791-801.
 114. Strain JJ, Brunschwig L, Duffy JP, Agle DP, Rosenbaum AL, Bidder TG. Comparison of therapeutic effects and memory changes with bilateral and unilateral ECT. *Am J Psychiatry* 1968;125: 294-304.

115. Strober M, Rao U, DeAntonio M, Liston E, State M, Amaya-Jackson L, Latz S. Effects of electroconvulsive therapy in adolescents with severe endogenous depression resistant to pharmacotherapy. *Biol Psychiatry* 1998;43:335-38.
116. Swartz CM. Stimulus dosing in electroconvulsive therapy and the threshold multiple method. Editorial. *Journal of ECT* 2001;17:87-90.
117. Taieb O, Flament M-F, Chevret S, Jeammet P, Allilaire J-F, Mazet P, Cohen D. Clinical relevance of electroconvulsive therapy (ECT) in adolescents with severe mood disorder: evidence from a follow-up study. *Eur Psychiatry* 2002;17:206-12.
118. Taieb O, Flament MF, Corcos M, Jeammet P, Basquin M, Mazet P, Cohen D. Electroconvulsive therapy in adolescents with mood disorder: patients' and parents' attitudes. *Psychiatry Res* 2001;104:183-90.
119. Tandon R, Grunhaus L, Haskett RF, Krugler T, Greden JF. Relative efficacy of unilateral and bilateral electroconvulsive therapy in melancholia. *Convulsive Therapy* 1988;4:153-59.
120. Tew JD, Mulsant BH, Haskett RF, Prudic J, Thase ME, Crowe RR, et al. Acute efficacy of ECT in the treatment of major depression in the old-old. *Am J Psychiatry* 1999;156:1865-70.
121. The UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:799-808.
122. Ulett GA, Smith K, Gleser GC. Evaluation of convulsive and suconvulsive shock therapies utilizing a control group. *Am J Psychiatry* 1956;112:795-802.
123. Vaidya NA, Mahableshwarkar AR, Shahid R. Continuation and maintenance ECT in treatment-resistant bipolar disorder. *Journal of ECT* 2003;19:10-16.
124. Valentine M, Keddie KMG, Dunne D. A comparison of techniques in electro-convulsive therapy. *Br J Psychiatry* 1968;114:989-96.
125. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression. Variable, substantial and growing. *JAMA* 2002;287:1840-47.
126. Van der Wurff FB, Stek ML, Hoogendijk WL, Beekman ATF. Electroconvulsive therapy for the depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2): CD003593.
127. Weeks D, Freeman CPL, Kendell RE. ECT: III: enduring cognitive deficits? *Br J Psychiatry* 1980;137:26-37.
128. Welch CA. The relative efficacy of unilateral nondominant and bilateral stimulation. *Psychopharmacol Bull* 1982;18:68-70.
129. Welch CA, Weiner RD, Weir D, Cahill JF, Rogers HJ, Davidson J, et al. Efficacy of ECT in the treatment of depression: wave form and electrode placement considerations. *Psychopharmacol Bull* 1982;18:31-35.
130. West ED. Electric convulsion therapy in depression: a double-blind controlled trial. *Br Med J* 1981;282:355-57.

131. Wijkstra J, Nolen WA, Algra A, van Vliet IM, Kahn RS. Relapse prevention in major depressive disorder after succesful ECT: a literature review and a naturalistic case series. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102:454-60.
132. Wilkinson AM, Anderson DN, Peters S. Age and the effcts of ECT. *Int J Geriatr Psychiatry* 1993;8:401-06.
133. Wilson IC, Vernon JT, Guin T, Sandifer MG. A controlled study of treatments of depression. *Journal of Neuropsychiatry* 1963;4:331-38.
134. Wittenborn JR, Plante M, Burgess F, Maurer H. A comparison of imipramine, electrconvulsive therapy and placebo in the treatment of depressions. *J Nerv Ment Dis* 1962;135:131-37.
135. Zinkin S, Birtchnell J. Unilateral electroconvulsive therapy: its effects on memory and its therapeutic efficacy. *Br J Psychiatry* 1968;114:973-88.

8. Transkraniell magnetisk stimulering (TMS)

Vagusnervstimulering (VNS)

Slutsatser

Det saknas tillräcklig evidens för en specifik effekt av TMS. Dess värde i förhållande till Elektrokonvulsiv behandling (ECT) är inte heller klarlagt. Långtidseffekt och säkerhet efter längre tids behandling är otillräckligt dokumenterade.

Effekten av VNS är otillräckligt dokumenterad.

Transkraniell magnetisk stimulering

Inledning

Transkraniell magnetisk stimulering (Transcranial Magnetic Stimulation – TMS) är en i psykiatrin ny teknologi som innebär att man med hjälp av en elektromagnetisk spole lokalt kan alstra elektrisk aktivitet i hjärnbarken. Principen bakom är att elektrisk ström som passerar en spole ger upphov till ett magnetiskt fält. Om det magnetiska fältet fås att snabbt växla i styrka kan elektrisk energi alstras sekundärt i ett närliggande medium som har egenskapen att leda elektrisk ström.

I praktiken går behandling med TMS till så att man placerar en elektromagnetisk spole på patientens huvud och det magnetiska fält som alstras passerar skallbenet och penetrerar hjärnvävnaden någon eller några centimeter. Den lokala elektriska energi som framkallas i hjärnbarken får nervcellerna att depolarisera. Genom att använda en elektromagnetisk spole med speciell form, t ex lindad som en åtta, kan man få det magnetiska fältet mer fokuserat och på så sätt stimulera en avgränsad del

av hjärnbarken. Barker och medarbetare i England presenterade 1985 den första moderna TMS-apparaten och därefter vidtog en snabb teknisk utveckling [3]. De första åren efter introduktionen användes tekniken främst till att stimulera den motoriska hjärnbarken i diagnostiskt syfte. Till en början kunde man ge enbart enstaka pulser och en puls räcker för att framkalla en enkel muskelrörelse. Modern apparatur kan ge upprepade pulser och tekniken betecknas med rTMS (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation) om stimuleringen sker snabbare än en gång per sekund (1 Hz).

Det användningsområde som dragit till sig mest publikt intresse är TMS som potentiell antidepressiv behandlingsmetod. Redan i slutet av 1980-talet rapporterades att TMS kunde ha effekter på sinnesstämningen och i början av 1990-talet kom de första studierna på deprimerade patienter. Det stora intresset för TMS som antidepressiv behandlingsmetod har bl a utgått från önskemålet att hitta en metod som kan ersätta ECT. En fördel framför ECT är att man inte behöver framkalla ett epileptiskt anfall och patienten kan vara helt vaken under behandlingen. Man har börjat undersöka effekter på andra psykiatriska sjukdomstillstånd, såsom mani, schizofreni, PTSD (posttraumatiskt stressyndrom) [75] men också på neurologiska sjukdomar som t ex Parkinsons sjukdom [68] och stroke [5]. TMS har dessutom en växande roll som metodik för att studera komplexa processer i kontrollen av motoriska fenomen och kognition [30,64].

Om metodens verkningsmekanismer vid depression vet man inget säkert. Många olika effekter har rapporterats, framför allt från studier på försöksdjur [57]. Man kan se dels lokala effekter i stimulerade områden, dels sekundära effekter i andra delar av hjärnan sannolikt förmedlade genom transsynaptiska förbindelser. TMS tycks kunna påverka monoaminer, vissa aminosyror, vissa neuropeptider men också neuroendokrina system som HPA-axeln. Påverkan på gennivå med effekter på syntesen av vissa nervtillväxtstimulerande ämnen (neurotrofiner, framför allt BDNF) har föreslagits som den ultimata mekanismen. På människa har man med moderna avbildningstekniker (MR, SPECT, PET) sett påverkan på blodflöde och glukosomsättning regionalt i hjärnan [53]. Data har rapporterats från en PET-studie som visar ökad frisättning av

dopamin i nucleus caudatus [70]. Man har kunnat se både likheter och skillnader i mekanismer jämfört med andra antidepressiva behandlingsmetoder [37]. Metoden är dock unik med sin möjlighet att lokalt kunna påverka hjärnan.

Frågeställningar

Har TMS en specifik terapeutisk effekt vid depression?

Hur effektivt är TMS i jämförelse med andra behandlingsmetoder?

Hur stabil är effekten av behandlingsserie med TMS?

Vilka risker och biverkningar finns det vid behandling med TMS?

Metod

Publicerade studier har sökts i Medline och Embase. Följande sökord har använts: "transcranial magnetic stimulation", "TMS", "depression", "clinical trial". Det har även skett ett handsökningsarbete med hjälp av referenslistor i original- och översiktsartiklar. Sökning har skett t o m 2003-06-30. Granskningen av TMS-litteraturen har inte enbart begränsats till randomiserade kontrollerade studier pga att metoden är ny och fortfarande otillräckligt dokumenterad.

Resultat

Jämförelser mellan aktiv och simulerad behandling

Sammanlagt 20 studier har hittats där man jämfört aktiv TMS med simulerad TMS; 4 med överkorsningsmetodik [12,20,33,56] och 16 med parallella grupper [1,4,6,9,14,15,17,27,29,34,40,41,43,54,55,71] (Tabell 1).

Överkorsningsstudierna är mycket små och inte lätta att tolka. Det är egentligen bara fasen innan man korsar över behandlingsalternativen som kan ge information om specifik effekt. Av de 16 parallellgrupps-

studierna visar 8 en signifikant skillnad mellan aktiv och simulerad behandling, medan 7 av studierna inte visar någon skillnad och 1 studie innehåller så få patienter att man inte gjort några statistiska beräkningar på skillnaden [1]. Storleken i effekt varierar mellan studierna, men man bör då hålla i minnet att förutsättningarna varierar bl a med avseende på hur behandlingen givits. Alla studier, utom den av Klein och medarbetare, är mycket små [34]. De flesta studier innehåller enbart eller till största delen patienter som i olika grad inte svarat på farmakabehandling. I några studier har TMS testats som tilläggsbehandling till läkemedelsbehandling. I de flesta studier har TMS-spolen placerats på vänster sida prefrontalt (vänster DLPFC), men i några har alternativa placeringar av spolen prövats och i en studie har man behandlat bilateralt [42]. Bilateral prefrontal TMS gav inte bättre effekt än simulerad behandling. I en annan studie, som är mycket sparsamt rapporterad, har man specifikt behandlat patienter med bipolär depression [9]. Studien visar signifikant bättre effekt med aktiv behandling.

En Cochranerapport har presenterats, i vilken man gjort ett flertal metaanalyser för att belysa effekten av TMS [46]. Rapporten har sedan utvidgats något och nyligen publicerats i form av en artikel i *British Journal of Psychiatry* [47]. I den största delanalysen som baserar sig på nio kontrollerade jämförelser, där man använt rTMS med vänstersidig placering av spolen och behandlat under 2 veckor, finner man en signifikant bättre effekt med aktiv TMS. Den slutliga konklusionen blir dock att det finns otillräcklig evidens för att betrakta TMS som en effektiv behandlingsmetod vid depression. Man utesluter dock inte möjligheten att det kan finnas en terapeutisk effekt men bättre studier behöver göras. Förutom tekniska faktorer kan det ringa antalet patienter i de studier som hittills gjorts, liksom att patienterna varit farmakarefraktära och stått på mediciner under TMS-behandlingen ha bidragit till den dåliga effekten.

Den enda kontrollerade studie som utförts på mänskliga patienter, är en jämförelse av högersidig prefrontal behandling med simulerad behandling [32]. Båda grupperna förbättrades signifikant utan någon som helst skillnad i antimanisk effekt.

Sammanfattningsvis, ungefär lika många kontrollerade studier talar för som emot att TMS har en antidepressiv effekt och en metaanalys ger inte särskilt uppmuntrande besked. Samtidigt är studierna utförda på så pass olika sätt, framför allt tekniskt, och det är oklart hur stor vikt man kan fästa vid resultaten från en metaanalys. Frågan om TMS har en specifik antidepressiv effekt kan för närvarande inte besvaras.

Jämförelser med ECT

I några få studier har man försökt belysa frågan om hur effekten av TMS förhåller sig till den vid ECT (Tabell 2). I en studie av Grunhaus och medarbetare fann man ingen skillnad i effekt mellan TMS och ECT vid behandling av patienter med egentlig depression utan psykotiska drag [24]. Däremot hade ECT en klart bättre effekt på deprimerade patienter med psykotiska drag. De 40 patienterna randomiserades till behandling med antingen TMS eller ECT, men utvärderades med vetskap om vilken behandling som givits. De första 8 patienterna fick bara 400 magnetpulser per behandling vilket är ett litet antal. Vid sammanställning av flera olika TMS-studier förefaller det som att den antidepressiva effekten är relaterad till antalet pulser [16,22].

I en studie av Pridmore och medarbetare med både randomisering och blind utvärdering fann man ingen skillnad i effekt mellan metoderna mätt med HDRS men däremot fördel för ECT på BDI [61]. I vardera gruppen ingick 16 terapirefraktära patienter.

I en tredje studie randomiserades 22 terapirefraktära patienter antingen till enbart ECT, tre behandlingar/vecka under 2 veckor, eller till ECT + TMS enligt modellen en ECT följt av fyra TMS-behandlingar/vecka under 2 veckor [60]. Patienterna skattades blint. Båda grupperna förbättrades signifikant och i lika stor utsträckning. Denna studie kan av uppenbara skäl inte anses utgöra en renodlad jämförelse av de två behandlingsformerna.

I en fjärde studie randomiserades 25 svårt deprimerade patienter till behandling med antingen TMS eller bitemporal ECT [31]. Ingen signifikant skillnad noterades mellan de två behandlingsmetoderna i

denna mycket lilla studie, varken i procentuell sänkning på HDRS eller andelen som uppnått ≥ 50 procents sänkning respektive en slutpoäng ≤ 8 på samma skala.

I den femte studien randomiserades 40 farmakarefraktära patienter med depression utan psykotiska drag till antingen TMS eller unilateral ECT [25]. Totalt svarade 58 procent av patienterna och det var ingen skillnad mellan metoderna. Elbehandling given med modern apparatur och unilateral elektrodplacering kan vara mindre effektiv vid de relativa strömmängder som gavs i denna studie, men å andra sidan utgör svarsandelen 60 procent, ungefär vad man kan förvänta sig vid behandling av patienter som inte svarat på farmaka.

Sammanfattningsvis finns fem publicerade studier där TMS jämförts med ECT, men inte i någon av studierna sker en jämförelse med simulerad behandling. Dessutom är en av studierna inte någon renodlad jämförelse. Materialet innehåller för få och för små studier för att ge någon klar uppfattning om hur metoderna förhåller sig till varandra, och i ännu mindre utsträckning ger studierna underlag för att ersätta ECT med TMS i klinisk verksamhet. Fyndet att TMS inte är lika bra som ECT på deprimerade patienter med psykotiska drag är intressant men måste undersökas i ytterligare studier.

Långtidsaspekter

Det finns mycket få studier som försökt belysa frågan om hur pass varaktig den antidepressiva effekten av TMS är. I en första publicerad långtidsuppföljning av patienter som behandlats med antingen TMS eller ECT, beskriver Dannon och medarbetare att endast cirka 20 procent av patienterna i båda grupperna återföll inom 6 månader [7]. Detta får betraktas som ett gynnsamt utfall, även för ECT. Svagheter med denna enda studie är att den var öppen, att få patienter ingick och att patienterna fick farmaka under uppföljningsperioden som dessutom var något kort.

I en preliminär rapport beskriver Dannon och medarbetare [8] att man på nytt framgångsrikt behandlat fyra patienter som återfallit efter en

tidigare TMS-serie, och i en tysk fallbeskrivning [69] redogör man för en uttalat behandlingsresistent patient som fått underhållsbehandling med TMS i kombination med medicinering med tämligen gott resultat.

I en av de metaanalyser som redovisas i Cochranerapporten finner man ingen skillnad mellan aktiv och simulerad behandling 2 veckor efter avslutad behandling [46]. Analysen baserar sig på tre av de nio studier som ingick i den analys som visade signifikant skillnad direkt efter avslutad behandling.

Barn och ungdomar

Det enda som finns rapporterat rörande behandling av yngre patienter är en beskrivning av sju ungdomar i åldern 16–18 år, som i Boston deltagit i tre olika forskningsprojekt [72]. Fyra patienter led av depression och tre av schizofreni. Av de fyra patienterna med depression förbättrades två, varav en noterade huvudvärk under behandling. Djurstudier har visat att det är lättare att inducera synaptiska förändringar hos yngre personer vilket skulle kunna tala för att barn är känsligare för effekter av TMS.

Biverkningar

Eftersom TMS inte varit föremål för större systematiska studier av varken effektivitet eller säkerhet på det sätt som görs med läkemedel, är kunskaperna om biverkningar och risker ofullständiga. Av kända risker är faran för att utlösa epileptiska anfall det man mest vill undvika. Minst åtta fall finns rapporterade (sex friska försökspersoner och två deprimerade patienter) [74]. Risken är sannolikt större om den stimulerade personen har någon form av hjärnskada eller abnormitet och om stimuleringen är intensiv och långvarig. Man har därför vid en konferens 1996 formulerat tentativa riktlinjer för hur man ska bedriva TMS på ett så säkert sätt som möjligt utan att ge alltför mycket avkall på terapeutiska möjligheter [73]. Ett problem är att kramptröskeln varierar avsevärt mellan olika personer.

Som vid de flesta antidepressiva behandlingar har några fall av hypomani och mani, under eller direkt efter en behandlingsserie, rapporterats

[10,67]. Huruvida detta kan anses stärka bevisen för att TMS har en antidepressiv effekt är dock svårt att veta eftersom det hos den aktuella patientgruppen finns en ökad risk för att spontant utveckla maniska symtom.

Effekter på neuropsykologiska funktioner är inte tillräckligt väl studerade och de resultat som finns är något motsägande. I en aktuell klinisk studie där svårt deprimerade patienter behandlats intensivt med TMS finner man dock med ett omfattande testbatteri inga tecken på neuropsykologisk funktionsförsämring [48]. I några avseenden finner man viss förbättring (arbetsminne–exekutiv funktion, objektivt minne och finmotorisk hastighet) som inte tycks relaterad till den antidepressiva effekten. Det finns andra studier som talar för att vissa funktioner kan förbättras av TMS, exempelvis ”verbal fluency” [13] och ”executive functioning” [50]. Det finns ytterligare studier som visat att minnesfunktioner kan förbättras av TMS [23]. Men det finns också studier som visat att minnesfunktioner kan försämrats (WMS-R logical memory subtest) [74]. Arbetsminnet kan försämrats av TMS vid stimulering av vänster prefrontalcortex till skillnad från vid högersidig stimulering [51]. På det hela taget tycks dock risken för neuropsykologisk försämring vara liten när TMS används som depressionsbehandling [48]. I en nyligen publicerad studie där man givit bilateral behandling med olika stimuleringsparametrar på vänster och höger sida finner man, med ett begränsat testbatteri, ingen neuropsykologisk påverkan [42]. Liksom för terapeutiska effekter torde placeringen av den elektromagnetiska spolen och typen av stimulering ha betydelse varför ytterligare studier är angelägna.

I några få studier har man undersökt förekomst av hormonella förändringar utan att kunna påvisa några särskilda effekter förutom i en studie av George och medarbetare där man fann en ökning av TSH (hormon som stimulerar sköldkörteln) som dessutom var kopplad till uppkomsten av ett förbättrat stämningsläge [21]. Nahas och medarbetare fann med hjälp av MR-teknik inga strukturella hjärnförändringar efter 2 veckors behandling med rTMS (totalt 16 000 pulser) [52]. Inom ramen för nuvarande användningssätt av TMS finns inget som talar för att ”kindling”-fenomen kan uppkomma eller att man framkallar skador

i hjärnvävnaden [74]. Studier på djur har visat att även med intensiv stimulering under lång tid är risken liten för hjärnskador.

I en tysk studie har man behandlat råttor under 11 veckor med rTMS [58]. I denna studie försämrades inte råttornas kognitiva förmåga och inte heller fann man några strukturella förändringar i försöksdjurens hjärnor. Det finns också preliminära data som talar för att kronisk behandling med rTMS kan ge upphov till tillväxt (sprouting) av nervceller i hippocampus, ett fenomen som förefaller vara gemensamt för flera andra antidepressiva behandlingsmetoder [39].

Sammanfattningsvis talar nuvarande kunskap för att TMS, som administreras med försiktighet och enligt de riktlinjer som föreslagits, inte ger upphov till några kvardröjande biverkningar. Fortsatta studier är dock nödvändiga, särskilt mot bakgrund att behandling prövas med alltmer stimuleringsintensiva former i syfte att få bättre terapeutisk effekt.

Diskussion

Den dokumentation som finns övertygar inte om att TMS har en specifik antidepressiv effekt. De flesta studier är dock små, med både brister och olikheter i uppläggning. I stort sett samtliga kontrollerade studier har utförts på mer eller mindre farmakarefraktära patienter, vilket bl a speglar att ett syfte med metoden har varit att hitta en ersättning för ECT, eller åtminstone ett komplement. Några få direkta jämförelser med ECT har gjorts med i stort sett jämförbar effekt, men man ska då komma ihåg att ECT inte är lika effektiv på farmakarefraktära patienter som på ett oselektat material. I en av studierna förefaller det dock som om ECT ger bättre effekt på depressioner med psykotiska drag.

Det är svårt att studera TMS dubbelblint i samma mening som man kan studera läkemedel. Simulerad behandling har hitintills oftast inte inneburit verklig simulering [38]. Magnetspolar som är avsedda för simulerad behandling har börjat användas först på senare tid. Tidigare har den aktiva magnetspolen använts även vid simulerad behandling men vinklad på ett annat sätt mot huvudet, vilket den observante patienten kunnat märka och dessutom kan man inte utesluta att patienten trots

vinklingen påverkats till viss del. Nya placebospolar ger dessutom ifrån sig samma klickande ljud som aktiva spolar. Däremot kan man inte utan vidare kompensera för den sensation som förnimmes i skalpen när magnetpulser passerar.

Det finns ännu stora oklarheter kring vilka de optimala stimuleringsbehandlingsparametrarna är. Vilken stimuleringsfrekvens är optimal, vilken intensitet i förhållande till motortröskeln ska användas, hur många pulser ska ges per behandling, vilket ska tidsintervallet mellan pulstågen vara? Vilken stimuleringsposition är den optimala? Det har också visat sig att det inte är helt lätt att reproducera en viss position, varken inom eller mellan individer [28]. Dessutom vet man mycket litet om samspelet mellan alla dessa olika faktorer.

I ett arbete av Kozel och medarbetare fann man att de som svarade på behandling med TMS var signifikant yngre jämfört med de som inte svarade, vilket skulle kunna antyda att behandlingsmetoden är mindre lämpad för äldre patienter [36]. Fyndet behöver klarläggas ytterligare [43].

Sammanfattningsvis är TMS en mycket intressant metod, såväl terapeutiskt som diagnostiskt. Och att man kan framkalla effekter i hjärnan är otvetydigt. Men, med hänsyn till att varken antidepressiva effekten är säkerställd eller att eventuella ogynnsamma effekter är tillräckligt väl kartlagda, framför allt långtidsaspekter, liksom att eventuella optimala behandlingsparametrar ännu inte är identifierade, bör metoden fortfarande betraktas som experimentell.

Vagusnervstimulering

Inledning

Vagusnervstimulering (VNS) är ytterligare en ny metod för behandling av terapiresistenta depressioner [35]. Metoden kommer också från neurologin och används sedan flera år tillbaka vid svårbehandlad epilepsi, även i Sverige. Effekten av VNS vid epilepsibehandling kvarstår

vid långtidsanvändning och kan t o m förbättras [49]. Inom psykiatrin befinner sig denna behandlingsform i mycket tidig utveckling [18,19]. Elektroder kopplade till en stimulator av pacemakerliknande typ ansluts till vänster vagusnerv i nackregionen med hjälp av ett relativt enkelt operativt ingrepp.

Den exakta verkningsmekanismen är inte känd, men vagusnerven innehåller till största delen afferenta trådar med projektioner till bl a delar av hjärnan som har med reglering av sinnesstämningen att göra, exempelvis locus coeruleus och limbiska systemet. Redan 1938 rapporterade Bailey och Bremner att man med stimulering av vagusnerven kunde utlösa aktivitet i synbarken på katt [2]. Både djurstudier och kliniska studier vid epilepsi talar för att metoden har effekt på flera olika transmittorsubstanser som är av intresse vid depression och ångest, bl a serotonin, noradrenalin och GABA [18].

Metod

Publicerade studier har sökts i Medline och Embase. Det har även skett ett handsökningsarbete med hjälp av referenslistor i original- och översiktsartiklar. Det finns endast en tillverkare av pulsgeneratorer för VNS: Cyberonics Inc, Houston, Texas, USA. Kontakt har tagits med tillverkarens representant i Skandinavien.

Resultat

Antidepressiv effekt

Det finns mycket få publicerade studier av effekter av VNS på depressiva symtom. I en dubbelblind kontrollerad studie av effekten på epilepsi under 6 månaders behandling med VNS, mätte man också effekter på depressiva symtom [11]. Totalt 9 av de 11 patienterna i studien minskade i MADRS-poäng och medelvärdet var signifikant lägre för hela gruppen efter både 3 och 6 månader. Studien var öppen och den långa observationstiden utesluter inte möjligheter till spontan förbättring. Det finns en annan öppen studie av effekten på epilepsi där man prospektivt även mätte effekter på affektiva symtom med Cornell Dysthymia Rating

Scale (CDRS), HDRS₂₅ och BDI [26]. Tjugo patienter fick VNS och efter 3 månaders behandling såg man en signifikant förbättring på samtliga skalor. Man kunde dock inte se något samband mellan antidepressiv och antiepileptisk effekt.

I den första specifika studien vid depression, en öppen enarmad studie, ingick 30 behandlingsrefraktära patienter från fyra olika amerikanska centra [63]. Ytterligare 30 patienter har studerats vid samma centra och med samma studieuppläggning och adderats till de redan rapporterade 30 patienterna [66]. Det som krävdes var att patienterna fyllde kriterierna för egentlig depression, hade behandlats med minst två olika antidepressiva medel utan effekt, med minst 6 veckors psykoterapi och hade en minimipoäng på HDRS₂₈ ≥ 20 . I själva verket hade de flesta patienter fått många olika behandlingar och medeldurationen av aktuell episod var 9,9 år (0,3–49,5 år). De första 2 veckorna efter inoperation var pulsgeneratoren ej påslagen, utan patienternas vetskap. Därefter fick patienterna stimulering under 10 veckor. Andelen patienter som svarade var 31 procent, definierat som minst 50 procents sänkning på HDRS, och 15 procent av patienterna blev per definition återställda (HDRS ≤ 10 poäng). Endast en patient svarade under första 2 veckorna när stimuleringsapparaten inte var påslagen. Fortsatt uppföljning av de 30 första patienterna har visat att den terapeutiska effekten kvarstår (siffror ej redovisade i publikationen) [63].

Av intresse är att man utifrån de 60 studerade patienterna kunde identifiera vissa prediktiva faktorer. Patienter som behandlats med många olika farmaka eller som inte svarat på ECT uppvisade sämre effekt av VNS. Patienter som aldrig behandlats med ECT hade nästan fyra gånger större chans att svara på VNS. Författarna drar av detta slutsatsen att VNS lämpar sig bäst för patienter med en måttlig grad av resistens mot tidigare antidepressiv behandling.

I en publicerad 1-årsuppföljning av de första 30 patienterna [45] och i en presenterad uppföljning av samtliga 60 patienter [44], finner man att både andelen som svarat och som blivit återställda ökat jämfört med

under akutfasen. Dock är ökningen signifikant endast för antalet patienter som blivit återställda (remission-rate). Siffrorna talar för att metoden kan ha en gynnsam långtidseffekt.

I en preliminär rapport från den första studie där man jämfört parallella grupper som fått aktiv respektive simulerad behandling, finner man ingen signifikant skillnad i effekt mellan behandlingsformerna (information från tillverkaren). Som förklaring anges bl a att den stimulering som givits vid aktiv behandling varit jämförelsevis försiktig liksom att observationstiden – 8 veckor – är alltför kort. Den fullständiga rapporten kommer att bli av stort intresse liksom den fortsatta uppföljningen.

Biverkningar

Metoden ger inte upphov till cirkulatoriska biverkningar i den utsträckning man skulle kunna befara. I rapporten av Rush och medarbetare beskrevs två patienter (7 procent) som fick hypertoni [63]. I rapporten av de 60 patienterna var heshet den vanligaste biverkan (55 procent) [66]. Man kunde också besväras av smärtor där de kirurgiska ingreppen gjorts (30 procent), få huvudvärk (22 procent) eller känna smärtor i nacken (17 procent). Hosta förekom i 17 procent. Till detta kom besvär från mage och diverse mer eller mindre väldefinierade symtom i mindre frekvens. Biverkningarna var dock vanligen av lindrig karaktär. Ingen av patienterna avbröt sitt deltagande i studien pga biverkningar. Vissa biverkningar som hänger samman med stimuleringen av vagusnerven upphör när stimuleringen stängs av.

Enstaka fall av agitation, hypomani liksom försämrad depression har rapporterats [18], liksom ett fall av återinsjuknande i depression under pågående underhållsbehandling av epilepsi [59].

I den öppna studien fann man att VNS gav upphov till förbättring i flera olika kognitiva test, framför allt hos de som förbättrades med avseende på depressionssymtom [65]. Man såg inga tecken på negativ kognitiv påverkan.

Diskussion

Vagusnervstimulering (VNS) har förts fram som en ny behandlingsmetod vid terapirefraktär depression. Det finns endast en publicerad studie av metoden på denna patientgrupp [66]. Studien är, om än välgjord, öppen och riskerar att ha de felkällor som vidlåder den typen av studie, t ex utvärdering som inte görs blint och avsaknad av kontrollgrupp. Hur pass effektiv metoden är går således inte att bestämma från denna enda studie. Dock finns tecken som talar för att metoden skulle kunna ha en specifik antidepressiv effekt åtminstone i vissa fall. I den nämnda studien svarade endast 1 av 60 patienter under den initiala singelblinda kontrolltid när apparaten inte var påslagen och den effekt som senare initierades rapporteras kvarstå, kanske t o m ytterligare förbättras under längre tids behandling. Den patientgrupp som ingick i studien förefaller ha varit uttalat svårbehandlad och sannolikheten för en placeboeffekt torde inte vara lika stor som i ett oselekterat material av deprimerade patienter.

Metoden har ett teoretiskt stort intresse och sannolikt effekt på vissa patienter som inte svarat tillräckligt väl på antidepressiva läkemedel. Fördelar är att metoden redan finns etablerad för kliniskt bruk och att den tolereras väl. Biverkningarna är av annorlunda art jämfört med andra behandlingsmetoder och kan styras. Nackdelar är att både apparat och procedur är kostsamma och att frågorna kring metodens effekter och plats i behandlingen av depression är många [62]. Dokumentationen är ännu så länge ytterst sparsam.

Tabell 1 TMS – jämförelser mellan aktiv och simulerad behandling vid depression.

Författare År, referens	Design	Antal pat	Antal behandlingar	Placering
Pascual-Leone 1996 [56]	Överkorsnings- studie, blind	17	5 5 5 5 5	Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim Hö DLPFC Hö DLPFC – Sim Vertex
George 1997 [20]	Överkorsnings- studie, blind	12	10	Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
Kimbrell 1999 [33]	Överkorsnings- studie, blind	4 5 3 1	10/10 10/10 10/10 10/10/10	Centrala kortex
Eschweiler 2000 [12]	Överkorsnings- studie, blind	12	5	Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
Avery 1999 [1]	Parallell, blind	4 2	10	Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
Klein 1999 [34]	Parallell, blind	36 34	10	Hö DLPFC Hö DLPFC – Sim
Loo 1999 [40]	Parallell, blind	9 9	10	Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
Padberg 1999 [55]	Parallell, blind	6 6 6	5	Vä DLPFC Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim

Intensitet (motor- tröskel)	Hz	Resultat	Kommentarer
90%	10 Hz	HDRS: 45% sänkning Vä DLPFC > Sim	DSM-III-R: Eg depression med psykotiska drag. Farmakarefraktära pat. Alla pat fick beh med alla positioner i olika ordning
80%	20 Hz	HDRS: 23% sänkning (A) HDRS: 15% ökning (S) Aktiv > Sim	DSM-IV: Eg depression
80%	20/1 1/20 Sim/20 Sim/20/1	1 Hz > 20 Hz	DSM-III-R: Eg depression, uni- eller bipolära. PET-studie
90%	10 Hz	HRDS: 22% sänkning (A) HDRS: 7% ökning (S)	DSM-IV: Egentlig depression. Alla pat på antidepressiva
80%	10 Hz	HRDS: 49% sänkning (A) HRDS: 23% sänkning (S)	DSM-IV: Uni + bipolär depr. Farmakarefraktära patienter. Ingen statistisk beräkning
110%	1 Hz	HDRS: 47% sänkning (A) HDRS: 22% sänkning (S) Aktiv > Sim	DSM-IV: Eg depression. Ej farmakarefraktära enl def! Fick behålla tidigare medicinering
110%	10 Hz	Aktiv = Sim	DSM-IV: Eg depression, uni + bi. Farmakarefraktära
90%	0,3 Hz 10 Hz	HDRS: 19% sänkning (0,3 Hz) HDRS: 6% sänkning (10 Hz) HDRS: 6% ökning (S) Aktiv = Sim	DSM-IV: Eg depression, uni. Farmakarefraktära pat

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Design	Antal pat	Antal behandlingar	Placering
Berman 2000 [4]	Parallell, blind	10 10	10	Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
George 2000 [17]	Parallell, blind	10 10	10	Vä DLPFC Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
Garcia-Toro 2001 [14]	Parallell, blind	17 18	10	Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
Manes 2001 [43]	Parallell, blind	10 10	5	Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
Szuba 2001 [71]	Parallell, blind	9 5	20 (10 x 2)	Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
Garcia-Toro 2001 [15]	Parallell, blind	11 11	10	Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
Boutros 2002 [6]	Parallell, blind	12 9	10	Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
Dolberg 2002 [9]	Parallell, blind	10 10	10	?

Intensitet (motor- tröskel)	Hz	Resultat	Kommentarer
80%	20 Hz	HDRS: 34% sänkning (A) HDRS: 2% sänkning (S) Aktiv > Sim	DSM-IV: Eg depression. Farmakarefraktära pat
100%	5 Hz 20 Hz	HDRS: 26% sänkning (20 Hz) HDRS: 45% sänkning (5 Hz) HDRS: 21% sänkning (S) Aktiv (5 Hz) > Sim	SADS. "Depressed". Uni + bi. Väsentligen farmaka- refraktära pat, medicinfrä under studien
90%	20 Hz	HDRS: 30% sänkning (A) HDRS: 10% sänkning (S) Aktiv > Sim	DSM-IV: Eg depression, uni. Farmakarefraktära pat som behöll den antidepressiva medicineringen
80%	20 Hz	HDRS: 40% sänkning (A) HDRS: 29% sänkning (S) Aktiv = Sim	DSM-IV: 18 pat eg depres- sion, 2 pat dystymi (A). Farmakarefraktära pat. Ålder ≥50
100%	10 Hz	Aktiv > Sim (POMS–Dep) (HDRS ₆ : p <0,1)	DSM-IV: Eg depression. Aktiv beh innehöll 3 grupper (high, intermediate, low dose)
90%	20 Hz	HDRS: 45% sänkning (A) HDRS: 45% sänkning (S) Aktiv = Sim	DSM-IV: Eg depression. Samtliga pat behandlades även med sertralín 50 mg x 1. TMS gavs add-on
80%	20 Hz	HDRS: 32% sänkning (A) HDRS: 18% sänkning (S) Aktiv = Sim	DSM-IV: Eg depression. Farmakarefraktära pat
?	?	HDRS: 29% sänkning (A) HDRS: 17% sänkning (S) Aktiv > Sim	Bipolär depression

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Design	Antal pat	Antal behandlingar	Placering
Padberg 2002 [54]	Parallell, blind	10 10 10	10	Vä DLPFC Vä DLPFC Vä DLPFC – Sim
Herwig 2003 [27]	Parallell, blind	13 12	10	Vä/hö DLPFC Parieto-occipital position – Sim
Höppner 2003 [29]	Parallell, blind	10 10 10	10	Vä DLPFC Hö DLPFC Vä DLPFC – Sim
Loo 2003 [42]	Parallell, blind	9 10	15	Vä + hö DLPFC Vä + hö DLPFC – Sim

Intensitet (motor- tröskel)	Hz	Resultat	Kommentarer
100% 90%	10 Hz	HDRS: 30% sänkning (A) HDRS: 15% sänkning (A) HDRS: 7% sänkning (S) Aktiv > Sim	DSM-IV: Eg depression. Farmakarefraktära pat
110% 90%	15 Hz	HDRS: 31% sänkning (A) HDRS: 2% sänkning (S) Aktiv > Sim	DSM-IV: Eg depression. Samtidig farmakabehandling
90% 110%	20 Hz 1 Hz	HDRS: genomsnittlig sänkning för samtliga patienter – 62% Aktiv = Sim	DSM-IV:Eg depression. Samtidig farmakabehandling
90%	15 Hz	HDRS: 24% sänkning (A) HDRS: 21% sänkning (S) Aktiv = Sim	DSM-IV: Eg depression. Farmakarefraktära pat. Samtidig bilateral stimulering med två spolar

Tabell 2 Jämförelser mellan TMS och ECT vid depression.

Författare År, referens	Design	Beh	Antal pat	Antal beh	Placering
Grunhaus 2000 [24]	Öppen, randomiserad	TMS ECT	20 20	20 9–13	Vä DLPFC Uni/Bi
Pridmore 2000 [61]	Enkelblind, randomiserad	TMS ECT	16 16	12,2 6,2	Vä DLPFC Uni
Pridmore, 2000 [60]	Enkelblind, randomiserad	ECT ECT + TMS	11 11	6 2 + 8	Uni Uni + Vä DLPFC
Janicak 2002 [31]	Öppen, randomiserad	TMS ECT	13 9	10–20 4–12	Vä DLPFC Bi
Grunhaus 2003 [25]	Dubbelblind, randomiserad	TMS ECT	20 20	20 10,2	Vä DLPFC Uni/bi

Intensitet (motor- tröskel)	Hz	Resultat	Kommentarer
90%	10 Hz	HDRS: 61% sänkning HDRS: 40% sänkning TMS = ECT	DSM-IV: Eg depression ± psykotiska drag. Farmakarefraktära. ECT signifikant bättre vid psykotiska drag
100%	20 Hz	HDRS: 56% sänkning HDRS: 66% sänkning TMS = ECT	DSM-IV: Eg depression. Farmakarefraktära. Antalet beh ej förbestämt
100%	20 Hz	HDRS: 77% sänkning HDRS: 71% sänkning ECT + TMS = ECT	DSM-IV: Eg depression. Farmakarefraktära. De flesta behöll farmaka under behandling
110%	10 Hz	HDRS: 55% sänkning HDRS: 64% sänkning TMS = ECT	DSM-IV: Eg depression, bi + uni. Väsentligen medicinfrä. Antalet beh ej förbestämt
90%	10 Hz	HDRS: 45% sänkning HDRS: 48% sänkning TMS = ECT	DSM-IV: Eg depression. Farmakarefraktära, men medicinfrä förutom BDZ

Referenser

1. Avery DH, Claypoole K, Robinson L, Neumaier JF, Dunner DL, Scheele L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of medication-resistant depression: preliminary data. *J Nerv Ment Dis* 1999;187(2):114-7.
2. Bailey P, Bremner F. A sensory cortical representation of the vagus nerve. *J Neurophysiol* 1938;405-12.
3. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1(8437):1106-7.
4. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 2000;47(4):332-7.
5. Boniface SJ. Plasticity after acute ischaemic stroke studied by transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(6):713-5.
6. Boutros NN, Gueorguieva R, Hoffman RE, Oren DA, Feingold A, Berman RM. Lack of a therapeutic effect of a 2-week sub-threshold transcranial magnetic stimulation course for treatment-resistant depression. *Psychiatry Res* 2002; 113(3):245-54.
7. Dannon PN, Dolberg OT, Schreiber S, Grunhaus L. Three and six-month outcome following courses of either ECT or rTMS in a population of severely depressed individuals – preliminary report. *Biol Psychiatry* 2002;51(8):687-90.
8. Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Shemer L, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation is effective in the treatment of relapse in depression. *Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2000;4: 223-6.
9. Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. *Bipolar Disord* 2002;4 Suppl 1:94-5.
10. Dolberg OT, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation-induced switch into mania: a report of two cases. *Biol Psychiatry* 2001;49(5):468-70.
11. Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2000;42 (2-3):203-10.
12. Eschweiler GW, Wegerer C, Schlotter W, Spandl C, Stevens A, Bartels M, et al. Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychiatry Res* 2000; 99(3):161-72.
13. Evers S, Böckermann I, Nyhuis PW. The impact of transcranial magnetic stimulation on cognitive processing: an event-related potential study. *Neuroreport* 2001; 12(13):2915-8.
14. Garcia-Toro M, Mayol A, Arnillas H, Capllonch I, Ibarra O, Crespi M, et al. Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-

- resistant depression. *J Affect Disord* 2001; 64(2-3):271-5.
15. Garcia-Toro M, Pascual-Leone A, Romera M, Gonzalez A, Mico J, Ibarra O, et al. Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation as add on treatment in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(4):546-8.
 16. George MS. New depression treatment strategies. What does the future hold for therapeutic uses of minimally invasive brain stimulation? In: Gredden JF, editor. *Review of Psychiatry*. Washington D.C: American Psychiatric Press; 2001;p. 103-42.
 17. George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 2000;48(10):962-70.
 18. George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, Lisanby SH, et al. Vagus nerve stimulation. A potential therapy for resistant depression? *Psychiatr Clin North Am* 2000;23(4):757-83.
 19. George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, et al. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry* 2000;47(4):287-95.
 20. George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry* 1997;154(12):1752-6.
 21. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Steppel J, Pascual-Leone A, Basser P, et al. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8(2):172-80.
 22. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 2003;160(5):835-45.
 23. Grafman J, Wassermann E. Transcranial magnetic stimulation can measure and modulate learning and memory. *Neuropsychologia* 1999;37(2):159-67.
 24. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry* 2000;47(4):314-24.
 25. Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, Polak D, Dannon PN. A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biol Psychiatry* 2003;53(4):324-31.
 26. Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, Nikolov B, Halper JP, Labar DR. A Pilot Study of Mood in Epilepsy Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy Behav* 2000;1(2):93-99.
 27. Herwig U, Lampe Y, Juengling FD, Wunderlich A, Walter H, Spitzer M, et al. Add-on rTMS for treatment of depression: a pilot study using stereotaxic coil-naviga-

- tion according to PET data. *J Psychiatr Res* 2003;37(4):267-75.
28. Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schonfeldt-Lecuona C. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry* 2001;50(1):58-61.
29. Höppner J, Schulz M, Irmisch G, Mau R, Schlafke D, Richter J. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253(2): 103-9.
30. Jahanshahi M, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation studies of cognition: an emerging field. *Exp Brain Res* 2000; 131(1):1-9.
31. Janicak PG, Dowd SM, Martis B, Alam D, Beedle D, Krasuski J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: preliminary results of a randomized trial. *Biol Psychiatry* 2002; 51(8):659-67.
32. Kaptan A, Yaroslavsky Y, Applebaum J, Belmaker RH, Grisaru N. Right prefrontal TMS versus sham treatment of mania: a controlled study. *Bipolar Disord* 2003;5(1): 36-9.
33. Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM, et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 1999;46(12): 1603-13.
34. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(4):315-20.
35. Kosel M, Schlaepfer TE. Mechanisms and state of the art of vagus nerve stimulation. *J Ect* 2002;18(4):189-92.
36. Kozel FA, Nahas Z, deBrux C, Molloy M, Lorberbaum JP, Bohning D, et al. How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12(3):376-84.
37. Levkovitz Y, Grisaru N, Segal M. Transcranial magnetic stimulation and antidepressive drugs share similar cellular effects in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2001;24(6):608-16.
38. Lisanby SH, Gutman D, Luber B, Schroeder C, Sackeim HA. Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biol Psychiatry* 2001; 49(5):460-3.
39. Lisanby SH, Luber B, Perera T, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in basic neuroscience and neuropsychopharmacology. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;3(3): 259-273.
40. Loo C, Mitchell P, Sachdev P, McDarmont B, Parker G, Gandevia S. Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiatry* 1999;156(6):946-8.

41. Loo C, Sachdev P, Elsayed H, McDarmont B, Mitchell P, Wilkinson M, et al. Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2001;49(7):615-23.
42. Loo CK, Mitchell PB, Croker VM, Malhi GS, Wen W, Gandevia SC, et al. Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol Med* 2003;33(1):33-40.
43. Manes F, Jorge R, Morcuende M, Yamada T, Paradiso S, Robinson RG. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of depression in the elderly. *Int Psychogeriatr* 2001;13(2):225-31.
44. Marangell LB, George MS, Rush AJ, Sackeim H, Nahas Z, Husain M, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) continues to show benefit for chronic or recurrent treatment resistant depression up to two years after implant. In: U.S. Psychiatric & Mental Health Congress; November 15-18, 2001; Boston MA; 2001.
45. Marangell LB, Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Johnson CR, Husain MM, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes. *Biol Psychiatry* 2002;51(4):280-7.
46. Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Clos S, Perez V, Kulisevsky J, et al. Transcranial magnetic stimulation for treating depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
47. Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Perez V, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2003;182:480-91.
48. Martis B, Alam D, Dowd SM, Hill SK, Sharma RP, Rosen C, et al. Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression. *Clin Neurophysiol* 2003;114(6):1125-32.
49. Morris GL, 3rd, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* 1999;53(8):1731-5.
50. Moser DJ, Jorge RE, Manes F, Paradiso S, Benjamin ML, Robinson RG. Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 2002;58(8):1288-90.
51. Mull BR, Seyal M. Transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex impairs working memory. *Clin Neurophysiol* 2001;112(9):1672-5.
52. Nahas Z, DeBrux C, Chandler V, Lorberbaum JP, Speer AM, Molloy MA, et al. Lack of significant changes on magnetic resonance scans before and after 2 weeks of daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for depression. *J Ect* 2000;16(4):380-90.
53. Padberg F, Moller HJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation : does it have potential in the treatment of depression? *CNS Drugs* 2003;17(6):383-403.
54. Padberg F, Zwanger P, Keck ME, Kathmann N, Mikhael P, Ella R, et al.

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation. *Neuropsychopharmacol* 2002;27:638-645.

55. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res* 1999;88(3):163-71.

56. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996;348(9022):233-7.

57. Post A, Keck ME. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms? *J Psychiatr Res* 2001;35(4):193-215.

58. Post A, Muller MB, Engelmann M, Keck ME. Repetitive transcranial magnetic stimulation in rats: evidence for a neuroprotective effect in vitro and in vivo. *Eur J Neurosci* 1999;11(9):3247-54.

59. Prater JF. Recurrent depression with vagus nerve stimulation. *Am J Psychiatry* 2001;158(5):816-7.

60. Pridmore S. Substitution of rapid transcranial magnetic stimulation treatments for electroconvulsive therapy treatments in a course of electroconvulsive therapy. *Depress Anxiety* 2000;12(3):118-23.

61. Pridmore S, Bruno R, Turnier-Shea Y, Reid P, Rybak M. Comparison of unlimited numbers of rapid transcranial magnetic stimulation (rTMS) and ECT treatment

sessions in major depressive episode. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3(2): 129-134.

62. Rosenbaum JF, Heninger G. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2000;47(4): 273-5.

63. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000;47(4):276-86.

64. Rösler KM. Transcranial magnetic brain stimulation: a tool to investigate central motor pathways. *News Physiol Sci* 2001;16:297-302.

65. Sackeim HA, Keilp JG, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Dornier JS, et al. The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14(1):53-62.

66. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(5): 713-28.

67. Sakkas P, Mihalopoulou P, Mourtzouhou P, Psarros C, Masdrakis V, Politis A, et al. Induction of mania by rTMS: report of two cases. *Eur Psychiatry* 2003;18(4):196-8.

68. Shimamoto H, Takasaki K, Shigemori M, Imaizumi T, Ayabe M, Shoji H. Therapeutic effect and mecha-

- nism of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001;248 Suppl 3:III48-52.
69. Smesny S, Volz HP, Liepert J, Tauber R, Hochstetter A, Sauer H. Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) in der Akut- und Langzeittherapie bei therapieresistenter Depression. Eine Falldarstellung. *Nervenarzt* 2001;72(9):734-8.
70. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001;21(15):RC157.
71. Szuba MP, O'Reardon JP, Rai AS, Snyder-Kastenberg J, Amsterdam JD, Gettes DR, et al. Acute mood and thyroid stimulating hormone effects of transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry* 2001;50(1):22-7.
72. Walter G, Tormos JM, Israel JA, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in young persons: a review of known cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11(1):69-75.
73. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108(1):1-16.
74. Wassermann EM. Side effects of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* 2000;12(3):124-9.
75. Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 2001;112(8):1367-77.

9. Ljusbehandling och andra behandlingar av vinterdepressioner

Slutsatser

Effekten av ljusbehandling är inte säkert skild från placeboeffekten.

Det saknas entydiga belägg för vid vilken tidpunkt, med vilken ljusstyrka, under vilken behandlingstid, och med vilken behandlingslängd som en ljusbehandling har effekt.

Det finns mycket begränsade data om långtidseffekter av ljusbehandling.

Det finns otillräckligt stöd för diagnosen som välavgränsad undergrupp av depressiva tillstånd.

Det finns inga rapporter om allvarliga biverkningar med behandlingen.

I förhållande till den tillgängliga dokumentationen är det anmärkningsvärt att ljusbehandling blivit en del av rutinsjukvården, och inte fortsatt företrädesvis betraktas som en experimentell metod.

Det saknas tillräckligt stöd för andra behandlingsalternativ för årstidsrelaterad depression.

Introduktion

Redan de gamla grekerna och romarna diskuterade faktorer som påverkar hälsan och skrev att ljus, frisk luft, (medelhavsklimat) och miljö, samt även det psykosociala klimatet har betydelse för känslan av välbefinnande och det allmänna hälsotillståndet. Att ljus i viss utsträckning kan påverka genetiskt förprogrammerade biologiska rytmer har

varit föremål för omfattande forskning och tycks vara oomstritt. Dessa fenomen/effekter berörs dock inte i detta kapitel som handlar om ljus som terapi vid depression, definierad enligt gängse diagnostiska internationella kriterier (DSM- och ICD-systemen). Huvudfrågan är om ljusterapi har en specifik antidepressiv verkan, dvs mer än så kallade placeboeffekter och effekter på välbefinnandet.

Tillvägagångssättet har varit att granska publicerade arbeten där depression definierats som sjukdom (störning) och där artificiellt ljus systematiskt applicerats. Cirka 200 kliniska arbeten samt två avhandlingar (en svensk och en norsk och flera översiktsartiklar) har identifierats genom Medline, PsycINFO och Cochrane Library. Litteratursökningen omfattar perioden 1989 till juni 2003.

Stränga urvalskriterier som t ex dubbelblind design har frångåtts i detta kapitel, då uppenbara svårigheter föreligger att genomföra denna design vid ljusbehandling.

Totalt ingår 52 randomiserade studier av ljusbehandling vid SAD ("Seasonal Affective Disorder"), 4 studier vid icke-årstidrelaterad depression och ett par av läkemedelsbehandling vid SAD.

Teoretiskt sett är det inte orimligt att störningar i serotoninsystemet har betydelse vid "Seasonal Affective Disorder" (SAD), och att en av ljusets effekter, oberoende av förekomsten av SAD, är att det aktiverar serotoninsystemet [99,106,113,138]. Studier av fysiologiska-, hormonnella- och neurotransmittorförändringar vid SAD och undersökningar av biokemiska- samt fysiologiska effekter vid ljusbehandling har emellertid inte lett till några entydiga och reproducerbara fynd angående uppkomstmekanismer och avvikande fenomen vid SAD och inte heller om ljusbehandlingens verkningsmekanismer. Man har t ex inte funnit några skillnader i monoaminer och deras nedbrytningsprodukter i ryggmärgsvätska eller blodplasma mellan patienter med SAD och kontroller, och inte heller några effekter av ljusbehandling på dessa signalsubstanter [68]. Man har inte funnit några skillnader i plasmakoncentrationer av melatonin som är det hormon som mest är inblandat i dygnsrytmens

reglering och inte heller i nivåerna av tillväxthormon [22,66,108,140]. Inga avvikelser i synfunktionen har identifierats [67,107].

Historik och diagnostik

De första publicerade ljusterapiarbetena tycks vara av Lewy och medarbetare [76] samt Kripke [58] som rapporterade om en patient med återkommande höst/vinterdepressioner. Under 4 dagar exponerades patienten för morgon- och kvällsljus (2 000 lux) och hans kliniska tillstånd förbättrades. Knappt 2 år senare, 1984, introducerade Rosenthal och medarbetare begreppet SAD och beskrev sina resultat rörande nio patienter behandlade i en studie med överkorsningsdesign [111]. Man använde ”bright white light”, 2 500 lux, respektive ”dim yellow light”, 100 lux, under en 2-veckors period. Varför just 2 500 lux valdes är inte riktigt förklarat. Man fick en signifikant sänkning av depressionsnivån mätt med Hamilton Depression Rating Scale (HRSD) efter ”bright white”-ljusbehandling medan ”dim yellow light” inte gav några signifikanta effekter. Ingen uppföljning av patienterna gjordes. Rosenthal och medarbetare definierade SAD som en i grunden bipolär sjukdom eller egentlig depression av recidiverande art som dessutom kännetecknas, dels av årstidsrelaterat mönster (t ex egentlig depressionsepisod som inträffar varje höst), dels av atypiska symtom (t ex aptitökning, viktökning, ökat sömnbehov). En grupp under ledning av Lewy utvecklade beskrivningen av tillståndet ytterligare [77]. Validiteten av de diagnostiska kriterierna har dock diskuterats [25,40,41]. I epidemiologiska studier har prevalensen uppskattats från 0 procent till drygt 12 procent [15,23,26,70,85,93,95]. Endast en svag korrelation mellan breddgrader och SAD-prevalens har visats [45,69,85,94].

Behandlingsteknik och metodik

Den ”normala” inomhusbelysningen vi vistas i är oftast cirka 500 lux eller under (med lux avses den ljusstyrka som vid en given tidpunkt träffar en viss ytenhet). Den nivån, och ofta mycket lägre exempelvis 50 lux, har därför använts i många studier som placebo, medan den avsett terapeutiska belysningen har varit 1 500–2 500 lux eller mer. I vissa, framför allt senare studier, har man använt upp till 10 000 lux

[2,8,12,13,17,24,33,35,42,50,51,52,57,62,63,72,74,75,83,84,86,96,100,116,122,134,141,143,148]. Intensiteten (illuminance) har avsett styrkan på ljuskällan och inte det ljuset som faktiskt når näthinnan. I de flesta studier har man använt "bright white light", våglängd 380–760 nanometer. I några försök har dock det ultraviolette ljuset filtrerats bort utan att några effekter av bortfallet kunnat påvisas [62,63,67]. Fullspektrumljus jämfört med "cool white light" har inte heller visat några effektskillnader [14]. Lee och medarbetare gjorde en metaanalys av resultat från 37 publicerade arbeten och 3 opublicerade studier i vilka ljus med olika ljusspektra användes och drog slutsatsen att blått, grönt och gult spektrum tycks vara avgörande för ljusets terapeutiska effekter medan rött var "relativt ineffektivt" och ultraviolett troligtvis inte nödvändigt [67]. Som kontrollbetingelse (placebo) har flertalet studier använt svagt ("dim white light") medan i några undersökningar har rött/infrarött ljus använts [55,72,140]. I en studie har grönt och rött ljus använts och jämförelsen visade att grönt ljus har bättre effekter [99]. I en annan studie hade "bright white light" större antidepressiv effekt än rött eller blått ljus, dock ej statistiskt signifikant [17]. I ytterligare ett annat försök var effekterna av vitt och rött ljus likadana [72]. En överkorsningsstudie visade att både vitt och grönt morgonljus hade signifikanta antidepressiva effekter [123]. I motsats till det förväntade resultatet åstadkom det vita ljuset en större reduktion av HRSD-poäng (vanliga depressiva symtom) till skillnad från atypiska symtom.

Majoriteten av studier, särskilt de tidiga, har använt ljusboxar. På senare tid har även visir ("visor"), också benämnda "head mounted photo-therapy devices" börjat användas [12,51,72,74,109,122].

Ljusexponering har i studier vanligtvis skett mellan klockan 06.00 och 08.00 eller mellan 18.00 och 20.00, ibland har både morgon- och kvällsljusbehandling givits. Morgonljusbehandling hade bättre effekter än kvällsljus i vissa studier [2,8,9,75,116] men i andra sågs inga signifikanta skillnader [31,35,49,60,92,143]. Kvällsljusexponeringseffekten var inte i någon studie överlägsen den som uppnåddes efter morgonterapi.

Ljusbehandling av friska kontrollpersoner har inte resulterat i mätbara förändringar av deras psykiska status då specifik intervju (SPAQ) samt

HRSD och ”profile of mood states” (POMS) använts som mätinstrument [52,100].

Eftersom det naturliga ljusets intensitet utomhus, även på vintern, kan vara betydligt högre (upp till cirka 100 000 lux en solig dag med snötäcke, cirka 10 000–50 000 lux en skiftande molndag) än de 2 500 till 10 000 lux, som använts i ljusterapi, har man föreslagit att effekterna av utomhuspromenader borde vara likadana som dem man får med sedvanlig ljusterapi. I den enda publicerade kontrollerade studien hade 1 timmes daglig morgonpromenad under 1 vecka påtagliga positiva effekter på SAD-diagnostiserade patienter med en halvering av depressionssymtomen [144].

I majoriteten av publicerade arbeten har behandlingen givits i 1 eller 2 veckor. En klar förbättring mellan den första och andra veckan har demonstrerats [51]. I några undersökningar har ljusbehandling getts i 4 veckor och en successiv klinisk förbättring har observerats [12,35,133].

I en serie studier från samma forskargrupp har rapporterats god effekt av lågintensivt och gradvis ökande ljus givet under gryningen ”gradual dawn stimulation” (klockan 04.00–06.00) [3–7].

Antidepressiva effekter på patienter med SAD

Korttidseffekter

Efter de första publikationerna av Kripke [55] och Lewy [76], har ett flertal studier rapporterat signifikanta antidepressiva effekter efter 1 veckas ljusbehandling, vanligtvis under 1–2 timmar per dygn. Av intresse är att friska personer som behandlats med 2 500 lux eller 300 lux under 120 minuter varje morgon under 1 vecka inte har uppvisat några ändringar i skattningsskalor som exempelvis SIGH-SAD, eller i observerat beteende [52]. ”Seasonal Affective Disorder Version of the Structured Interview Guide for the Hamilton Rating Scale for Depression” (SIGH-SAD), består av 21-frågors HRSD plus ytterligare 8 frågor angående symtom på atypisk depression. I majoriteten studier har patienter diagnostiserade som SAD behandlats, i några även uni-

polära och bipolära utan årsvariationsmönster [13,24,48,57,71,83,84, 121,146,148]. Stora variationer i behandlingseffekt ses mellan olika studier. En del studier visar en signifikant sänkning av HRSD och SIGH-SAD och en minst 50-procentig eller större poängminskning med "bright white light", medan placebo "dim light" oberoende av våglängd uppvisar endast obetydliga effekter [13,50,62,71,75,86,100, 140,148]. I någon undersökning utan "kontroller" har signifikanta terapeutiska effekter också registrerats [59]. I en retrospektiv studie har Terman och medarbetare granskat sina ljusbehandlade SAD-patienter och funnit att 71 av 103 svarade på ljusterapi [130]. Kriterium för respons var minst 50 procents minskning av poäng på Hamiltonskalan och atypiska symtomskalor samt att man kom under en absolut gräns på 7 depressionspoäng. Vid studiens början var HRSD 15,5 för de som sedan svarade på ljusterapi på båda skalorna och 20,2 för de som inte svarade. Dessutom var poängen för atypiska symtom signifikant högre hos de patienter som sedan svarade på ljusterapi. Slutsatsen drogs att SAD-patienter med lindrigare depression och framför allt atypiska symtom ("hög kvot mellan atypiska och klassiska depressionssymtom") svarar på ljusterapi. En kanadensisk undersökning är av intresse då man utöver effekter på sinnesstämning även studerade neuropsykologiska funktioner [96]. Efter 2 veckors terapi med 2 500 lux "bright white light" eller "dim red light" var bägge grupper förbättrade enligt HRSD; antal "responders" (minst 50 procents minskning av SIGH-SAD och HRSD under 8 poäng) var dock signifikant större i gruppen som fick 2 500 lux, 9 av 15 jämfört med 2 av 14. Däremot visade tester av både verbalt och visuellt minne att förbättringen var identisk för båda typerna av behandlingar. I motsats till dessa studier har i flera andra experiment bägge typer av behandlingar, dvs "bright white light" och placebo "dim light" eller "infrared light" haft signifikant antidepressiv verkan utan signifikanta skillnader [7,24, 42,51,72,74,83,109]. I en jämförande studie på 4 veckor hade D-vitamin antidepressiva effekter, men inte ljus (2 500 lux) [38].

Det ligger i sakens natur att frågan om ljusets specifika terapeutiska påverkan utöver placeboeffekten är svår att studera, eftersom dubbel-blinda placebokontrollerade studier är svåra att genomföra. Ytterligare en faktor som försvårar bedömningen av de gjorda studierna är att oftast

beräknas effekten endast på de som fullföljde behandlingen. Inte heller har man kunnat ta hänsyn till potentiella felkällor vid rekryteringsproceduren, t ex tidningsannonser om ljusterapi och patienternas positiva förväntningar, ofta förstärkta av media. Flera studier av placeboproblemiken vid ljusbehandling har visat hur patienternas förväntningar påverkar effekten [28,30]. Således saknas för närvarande acceptabla förklaringar till dessa motstridiga resultat.

Effekter av antidepressiva läkemedel vid SAD är inte klargjorda. I en studie av moklobemid var substansen inte effektivare än placebobehandling [80]. I en studie av fluoxetin, var effekten av denna substans större än placebo, då resultaten räknades som procent "responders" efter 5 veckors behandling, men inte då medelvärden av MADRS, poäng som mätte atypiska symtom på en symtomskala och CGI jämfördes [64]. Dessa resultat vid behandling med läkemedel är av intresse vid bedömningen av frågan vilka specifika effekter ljusbehandlingen har vid SAD (se även placeboavsnittet). Systematiska jämförande undersökningar av ljusterapi och antidepressiva läkemedel saknas i stort sett. I den enda randomiserade placebokontrollerade studien som har identifierats fick 40 patienter med SAD under 5 veckor antingen 20 mg fluoxetin plus placebo "dim light" eller en placebotablett och 3 000 lux "bright white light", i 2 timmar dagligen [115]. Enligt författarna kunde studien betraktas som dubbelblind då ljusbehandling inte var känd av allmänheten i Tyskland vid den tiden. Mätt i symtomreduktion sågs inga skillnader i effekt, men fler patienter svarade fullständigt på ljusbehandlingen.

Gradual dawn stimulation

Ljusbehandling applicerad vid gryningen har endast studerats av forskare vid Washington University. I ett försök med randomiserad överkorsningsmetodik fick sju SAD-patienter under 1 veckas tid, med 1 veckas mellanrum, antingen 1 700 lux mellan klockan 06.00 och 08.00, eller exponerades för samma ljus medan de sov mellan klockan 04.00 och 06.00 [1]. Resultaten visade att morgonljusbehandling, men inte "bright dawn stimulation" hade antidepressiv verkan. I två påföljande studier testades också "dawn stimulation", men denna gång med betydligt lägre

ljusstyrka [3,4]. I den första av dessa båda studier användes en 4 veckors överkorsningsmetod där nio patienter fick 1 veckas behandling med 2,5 timmars gryningsstimulation (gradvis ökning till 275 lux) och 1 vecka med samma ljusintensitet men under enbart 10 minuter [3]. Samma minskning av HRSD-poäng och atypiska symtom sågs i båda grupperna. Slutsatsen drogs att verkan av "dawn stimulation" skulle kunna förklaras med placeboeffekten. I en påföljande studie användes emellertid en parallell design där 12 patienter fick 90 minuters "white light" 250 lux gryningsstimulation medan 9 patienter fick "red light", 2 lux [6]. Behandlingen med vitt ljus hade mycket större effekt på både allmänna depressionssymtom och på specifika SAD-symtom än det svaga röda ljuset. Författarna drog denna gång slutsatsen att gradvis gryningsstimulering var en effektiv metod. I en ytterligare studie ökades sovrumsbelysningen medan patienterna sov från klockan 04.00 till 06.00 från 0 till 250 lux (13 personer), eller från klockan 05.30 till 06.00 från 0 till 0,2 lux (9 personer). Behandlingen gavs i 1 vecka och resulterade i en markant sänkning av både HRSD- och atypiska symtompöäng för den grupp som exponerades för 250 lux [4]. Eftersom 100–400 lux anses vara placebobehandling och ögonlocken släpper igenom cirka 10 procent av belysningen (i detta fall alltså cirka 25 lux) ställde författarna frågan hur man skulle kunna förklara de erhållna resultaten. En förskjutning av den biologiska dygnsrytmen diskuterades och slutsatsen blev att ytterligare undersökningar behövdes [4].

I ett annat arbete från samma forskargrupp behandlades 12 SAD-patienter, som också uppfyllde DSM-III-R-kriterier för alkoholmissbruk eller beroende, men som inte druckit under de senaste 6 månaderna före studiens början [5]. Patienterna exponerades under 90 minuter antingen för 250 lux vitt ljus eller 2 lux rött ljus under 1 vecka. Signifikanta sänkningar av HRSD och SIGH-SAD sågs efter vitt men inte rött ljus och slutsatsen var att gryningsstimulation är ett effektivt sätt att behandla SAD.

Författarna har reproducerat sina resultat i en större patientgrupp [7]. I denna studie randomiserades 95 patienter till gryningsstimulering, "bright light" på morgonen (10 000 lux i 30 minuter), eller till placebo

(svagt rött ljus). Gryningsstimulering var signifikant bättre än de båda andra alternativen, som anmärkningsvärt nog inte skilde sig åt i effekt.

Långtidseffekter och profylax

Ett par forskargrupper har väckt frågan om "tidig" ljusbehandling (dvs under hösten) kan förhindra utvecklingen av SAD under vintern. Partonen och Lönnqvist studerade 20 kvinnor med SAD-diagnos [101, 102]. Av 14 kvinnor som avslutade en första 2 veckor lång ljusterapi fick vardera hälften 60 respektive 15 minuters morgonljus 3 300 lux dagligen under november–december. Därefter fortsatte 8 patienter att ljusbehandlas till april, med antingen morgon- eller kvällstidsexponeringar. Alla patienter följdes upp en gång per månad t o m september. I den mån det över huvud taget går att dra några slutsatser från denna studie pga få patienter, designproblem och bristfällig information, förefaller således en ljusexponering som pågår längre än 2 veckor inte ha några ytterligare gynnsamma effekter.

Två studier från en holländsk grupp har funnit något mer positiva effekter [89,90]. I den första studien inleddes behandlingen så fort de första depressionssymtomen inleddes, respektive när patienten var kliniskt deprimerad [90]. Tidigt insatt behandling förhindrade depressionsutvecklingen. Den andra studien använde ljusvisir, med antingen starkt ljus eller infrarött ljus, eller så randomiserades patienterna till en obehandlad kontrollgrupp [89]. Behandlingen skulle pågå dagligen under vintern. Man fann samma förebyggande effekt av både synligt ljus och av det infraröda ljuset. Detta kan tolkas antingen som en biologisk effekt av infrarött ljus, eller som att båda ljusvisirgrupperna fick placebo, dvs att förväntningarna på effekt förklarar effekten.

Effekter av sommarljus i förhållande till vinterljus diskuteras i två artiklar [27,104]. I den ena studien undersöktes 15 SAD-patienter vid tre tillfällen: under en vinter då de var deprimerade, en annan vinter då de var deprimerade och fick 2 veckors ljusbehandling 10 000 lux 2 gånger dagligen och till sist, påföljande sommar [104]. Medan 8 av 15 svarade på ljusbehandling (50 procent eller större minskning av HRSD), var 13 av 15 symptomfria sommaren efter behandlingen. Författarna drog slutsat-

sen att resultatet skulle kunna bero på seneffekter av terapin, men att en mer sannolik förklaring är att naturligt sommarljus är effektivare än den ljusterapi som patienterna fick.

Terman och medarbetare rekryterade 22 medicinfräa SAD-patienter (diagnostiserade enligt DSM-III-R och Rosenthal och medarbetare) vilka under föregående år fått ljusterapi och svarat på den [126]. Patienterna skattade sig med BDI en gång i veckan och ljusterapi påbörjades så snart poängen översteg 12 (10 000 lux i 30 minuter i hemmiljö, morgon eller kväll under 1 vecka). Därefter följdes patienterna upp till 8 veckor. Totalt 17 patienter fullföljde studien och alla svarade med sänkning av BDI till mindre än 13 poäng veckan efter avslutad behandling. Eftersom alla patienter gradvis fick tillbaka symtomen därefter, konstaterade författarna att deras studie inte kunde bekräfta tidigare fynd som talade för profylaktisk effekt.

I en japansk studie granskades journaler från 16 polikliniska SAD-patienter medan 25 SAD-patienter (i resultatdelen anges att 11 av dessa 25 patienter ursprungligen var diagnostiserade som icke säsongbundna) studerades prospektivt under en 5-årsperiod [117]. Alla patienter stod på antidepressiva läkemedel, några även på litium. Av de 25 prospektivt studerade patienterna fick 8 ljusterapi, 2 500 lux under 120 minuter på förmiddagen (inte beskrivet hur länge). Det framgår inte vilken effekt ljusterapin hade. Av de 41 patienterna uppvisade endast 9 en oförändrad klinisk bild över tid. Hos 17 som i början hade en klar vinterdepression ändrades den kliniska bilden till en icke säsongbunden depression och 11 patienter som ursprungligen bedömdes ha en icke säsongbunden depression fick med tiden SAD-diagnos. Bristfälligt beskrivna urvalskriterier, kliniskt förlopp och terapi, samt att alla patienter var farmakologiskt behandlade gör att det är omöjligt att dra några slutsatser om SAD-förloppet eller om långtidseffekter av ljusterapi.

Långtidsprognosen för SAD och ljusterapins effekter har studerats i bl a Norge, Finland, USA och Schweiz [39,79,101,118]. I materialet från National Institute of Mental Health (NIMH) undersöktes 59 av de ursprungliga 183 patienterna efter i genomsnitt 9 år [118]. Åtta patienter hade tillfrisknat, 25 fick åter diagnosen SAD, medan 26 företedde en

blandad bild med inslag av icke säsongsbunden depression. De patienter som återfallit hade behandlats med antidepressiva läkemedel eller ljus eller både och. Författarna ansåg att långtidseffekten av ljusterapi kan ifrågasättas och att underhållsmedicinering kan vara nödvändig efter ljusbehandling. En indelning av patienterna i tre grupper: unipolära, bipolära I och bipolära II resulterade inte i några ytterligare kunskaper avseende sjukdomens förlopp och relationen till de studerade variablerna.

Vid universitetskliniken i Basel, där den samlade kohorten var 70 SAD-patienter som fått ljusterapi, kunde 39 av dem följas upp 2 till 5 år efter behandlingen [39]. Åtta av dessa var helt återställda, 4 fick en annan diagnos och 27 hade haft återfall, varav 17 med lindrigare symtom. Författarnas slutsats var att patienterna klarat sig bättre åren efter att de fått ljusbehandling.

I en rapport från samma grupp, och möjligtvis delvis samma personer som redovisas ovan beskrivs långtidsprognosen för 26 SAD-patienter med uppföljningstid på 2,5 till drygt 8 år [68]. Ett av de viktigaste fynden var att diagnosen ändrades hos en del patienter med tiden.

Thompson och medarbetare intervjuade 93 av en ursprunglig kohort på 124 personer med diagnosen SAD enligt DSM-III 5 till 8 år efter behandlingen och fann att 35 fortfarande uppfyllde SAD-kriterierna [135]. Av dessa hade under tiden 57 procent fått ljusterapi och 40 procent tricykliska antidepressiva. Av de 28 patienter som vid uppföljningen inte längre klassades som SAD hade 68 procent behandlats med ljusterapi och 43 procent med tricyklika. Författarna konkluderade att de flesta faktorer, inklusive behandlingen, inte kunde predicera sjukdomens förlopp.

Sammanfattningsvis ger dessa studier ingen klar bild av ljusterapins långtidseffekter, pga stora bortfall (upp mot 50 procent), låg diagnoskonstans (enbart cirka 40 procent av patienterna klassificerades fortfarande som SAD 2–3 år efter uppföljningens början), och genom att omkring hälften av patienterna, oavsett diagnos, behandlades med antidepressiva läkemedel under uppföljningstiden.

Effekter på icke säsongsbunden depression

I majoriteten av rapporterade studier har enbart patienter med SAD-diagnos ljusbehandlats. I några arbeten har dock ljuseffekter, antingen som monoterapi eller som tillägg till antidepressiva läkemedel, undersökts även på patienter med icke säsongsbunden depression [11,13,24, 57,71,83,84,121,148]. Yamada och medarbetare morgon- respektive kvällsbehandlade 8 och 10 omedicinerade sjukhusintagna patienter (diagnostiserade som ej årstidsbundna enligt DSM-III) under 120 minuter med 2 500 lux samt 4 och 5 omedicinerade patienter med ”dim light” (500 lux) [148]. Efter 1 vecka uppvisade patienterna som fått 2 500 lux i både morgon- och kvällsbehandlingsgrupperna en minskad poäng i HRSD med cirka 30–35 procent, medan ingen effekt av ”dim light” kunde noteras. Ingen uppföljning rapporterades. Denna japanska studie är svår att bedöma eftersom den uppenbarligen inte var blind och placeboeffekter samt undersökarnas förväntningar kan ha varit betydande. Levitt och medarbetare ljusbehandlade (5 000 lux, 60 minuter på morgonen under 2 veckor) 10 unipolära RDC-diagnostiserade patienter som redan stått på antidepressiva, utan att svara adekvat, och en signifikant sänkning på HRSD observerades [71]. Studien var öppen, plasmanivåerna av tricykliska mättes inte och 2 patienter stod på fluoxetin. Detta liksom att patienterna inte följdes upp gör att arbetet är svårt att bedöma. Beauchemin och Hays behandlade 22 patienter med diagnosen ej årstidsrelaterad egentlig depression (både unipolära och bipolära) enligt DSM-IV [13]. Av de 19 patienter som avslutade studien stod 18 på olika psykofarmaka, inklusive litium. Studien genomfördes under vinterhalvåret och 8 patienter som exponerades för 2 500 lux under 6 dagar i 30 minuter visade en genomsnittlig förbättring med 20,1 poäng på POMS (The profile of mood states – bipolar form – en skala där högre poäng innebär förbättring), och de 11 patienter som exponerades för 10 000 lux ökade i POMS-poäng med 54,7. Slutsatsen blev att ljusterapi är effektiv som tillägg vid icke säsongsbunden depression.

I flera publikationer från Free University of Berlin, troligen delvis på samma patienter, har 50 RDC-diagnostiserade patienter med egentlig depression slumpmässigt fått ”bright white light”, 2 500 lux eller ”dim red light”, 50 lux under 120 minuter på förmiddagen under 1 vecka [83,

84,106,145,146,147]. Totalt fullföljde 42 patienter studien. Effekten av behandlingen var begränsad (cirka 15–20 procents förbättring) och ingen skillnad mellan de två grupperna framkom.

I en amerikansk studie erhöles en viss förbättring av depressionssymtom mätta med HRSD och BDI hos patienter med icke säsongsbunden depression efter 1 veckas ljusbehandling med 2 500 lux [57]. Redan 2 dagar efter avslutad behandling hade den positiva effekten delvis upphört. Patienter behandlade med "dim red light" visade ingen förbättring.

Deltito och medarbetare rapporterade att 1 veckas morgonbehandling med 2 500 lux eller 400 lux under 120 minuter av 6 bipolära och 11 unipolära patienter med icke säsongsbunden depression enligt DSM-III-R, hade samma gynnsamma effekt [24]. Man fann en påtaglig skillnad i effekt mellan bipolära och unipolära patienter; SIGH-SAD minskade från 31 till 7 och från 26 till 20 i respektive diagnostiska kategorier. Resultaten är anmärkningsvärda, dels för att enbart bipolära patienter svarade, dels för att man inte såg någon skillnad mellan 2 500 och 400 lux. I detta sammanhang bör noteras att 500 lux har använts i ett flertal studier som placeboalternativ.

Av intresse är även en studie av 30 sjukhusintagna patienter med icke säsongsbunden depression där 1 veckas terapi med "bright white light", 2 500 lux eller "dim red light", 50 lux, gav samma resultat, dvs cirka 20–25 procents minskning av poängen på HRSD och andra skattningsinstrument [83,84]. I motsats till dessa resultat har Thalén och medarbetare i en större kohort, 90 patienter, funnit att 10 dagars morgon- eller kvällsljusbehandling under 120 minuter leder till cirka 50 procents reduktion i HRSD-poäng hos drygt hälften av SAD-patienterna men hos endast 14 procent av deprimerade patienter utan SAD [134]. Många patienter var dock samtidigt behandlade med psyko-farmaka och studien var inte blind.

Sammanfattningsvis är det från de hittills rapporterade undersökningarna inte möjligt att säkerställa om ljusbehandlingen har terapeutisk verkan på deprimerade utan årstidsmönster.

Ljusbehandling och placeboeffekter

Av tidigare nämnda skäl har det varit svårt att genomföra dubbelblinda placebokontrollerade studier. I många studier hittar man ingen signifikant terapeutisk skillnad mellan "bright white light" och "dim light", mellan synligt och infrarött ljus, mellan olika behandlingstider och behandlingslängder vilket leder till frågeställningen om ljusterapins effekter vid depression är mer än en placeboeffekt. Problemet har diskuterats av flera forskargrupper [18,28,29,30,36,72,74,120]. Eastman och medarbetare genomförde troligtvis den första välkontrollerade dubbelblinda placebokontrollerade studien där man istället för "dim light" som placeboalternativ använde en apparat som alstrar negativa joner [33]. I en överkorsningsstudie jämförde man effekten av 2 veckors morgonexponering för cirka 7 000 lux under 60 minuter med en motsvarande exponering för en jongenerator som inte alstrade några negativa joner på 32 SAD-diagnostiserade omedicinerade patienter. Resultaten visade att bägge behandlingarna hade antidepressiva effekter av samma storleksordning. I nästa studie från samma grupp var exponeringstiden ökad till 90 minuter och designen ändrad [35]. Patienterna fick antingen morgonljus, kvällsljus (bägge cirka 6 000 lux) eller morgonplacebo (inaktiverad jonalstrande apparat) under 4 veckor. Resultatanalysen visade att patienterna blev bättre under studiens gång oavsett behandlingen räknat som SIGH-SAD-poängminskning till minst 50 procent av utgångsvärdet. Vid fortsatt dataanalys då man använde minst 50 procents minskning av SIGH-SAD och en absolut sänkning av poängen under 9 som kriterium, fann man att behandling med morgonljus ledde till att fler patienter svarade jämfört med placebogruppens patienter.

Tyvärr redovisas inte SIGH-SAD-poängen, mer än grafiskt, men däremot anges poängen på den utvidgade Beckskalan i en tabell. Med detta mått mätt var den absoluta poängssänkningen i själva verket större för placebogruppen och för kvällsljusgruppen än för gruppen som fick morgonljus, men färre nådde 8 poäng eller lägre pga högre utgångsvärde. Minskningen var 13,8 för morgonljus, 14,5 för kvällsljus och 14,9 för morgonplacebo. Författarnas slutsats är att ljusbehandling har en specifik terapeutisk effekt, men att den största komponenten i det terapeutiska svaret är placeboeffekten.

I ett arbete av Terman och medarbetare publicerat samtidigt med Eastman och medarbetares, presenteras resultat från ljusbehandling av SAD-patienter diagnostiserade enligt DSM-III-R [133]. Av de 158 patienter som påbörjade behandlingen, fullbordade 145 studien. Resultat redovisas dock enbart för 124 patienter. Medicineringsstatus är inte redovisat på ett tillfredsställande sätt. Patienterna randomiserades till sex olika grupper som under två påföljande 10–14 dagarsperioder behandlades med 10 000 lux under 30 minuter morgon (m) eller kväll (k) enligt följande schema: m–k, k–m, m–m, k–k. Två grupper fick jonterapi ”high-density” (H) eller ”low density” (L), under båda försöksperioderna. Förbättring uttryckt i procent för period ett och två jämfört med innan behandling var: 63 och 55 (m–m); 50 och 53 (k–k); 57 och 44 (m–k); 59 och 68 (k–m); 42 och 53 (H–H) och 20 och 15 (L–L). Statistisk analys visade att fem av behandlingsgrupperna skilde sig från ”low ion density” (L–L) men inte sinsemellan. När man däremot tittade på andelen återställda definierat som SIGH-SAD-poäng under nio efter behandlingen, erhöles följande resultat för första och andra perioden: 52 och 47 (m–m); 31 och 36 (k–k); 55 och 25 (m–k); 35 och 65 (k–m); 20 och 40 (H–H) och 10 och 5 (L–L). Analysen visade att morgonljusterapi var effektivare än kvällsljusterapi samt, att alla de övriga behandlingarna var effektivare än jonterapi av typen ”low ion density”.

Huvudslutsatsen var att ”bright light” och ”high-density negative air ionization” båda förefaller ha en specifik antidepressiv effekt hos patienter med SAD.

I detta sammanhang är även de dubbelblinda studierna av Lam och medarbetare och Lingjaerde och medarbetare av intresse [64,80]. I den förstnämnda randomiserades 68 SAD-patienter till 5 veckors behandling med antingen 20 mg fluoxetin eller placebo [64]. Patienterna kontrollerades en gång i veckan. De patienter som fick fluoxetin hade 31,1 poäng före och 15,1 poäng efter 5 veckors behandling på HRSD₂₉ (version med 29 frågor). Motsvarande poäng för de som fick placebo var 31,6 respektive 18,8 poäng. Inte heller med HRSD₂₁ (version med 21 frågor) och BDI kunde man visa några statistiskt signifikanta skillnader mellan de två grupperna. En analys av andelen som svarade med minst 50 procents poängsänkning visade att 59 procent av de fluoxetinbehandlade och

34 procent av placebopatienterna passerade denna gräns. Detta berodde på att de svårast deprimerade patienterna svarade bättre på läkemedlet än på placebo medan måttligt/lätt deprimerade svarade likadant på bägge behandlingarna. I den andra studien fick 18 patienter placebo och 16 patienter moklobemid, 400 mg/dygn [80]. Skattningar med bl a MADRS visade vid studiens början och efter 3 veckors behandling inga statistiskt signifikanta skillnader i poäng mellan grupperna. En analys av andelen som svarade enligt samma definition som i föregående studie, resulterade inte heller i några skillnader. Dessa två studier illustrerar den betydande effekt som placebo har på SAD-patienter och belyser svårigheterna vid bedömningen av ljusterapins effekter på lätt eller måttligt deprimerade polikliniska patienter, sådana som ljusterapi i regel givits till. För att kunna påvisa de eventuella små specifika effekterna som ljus kan ha skulle krävas mycket större studier än de som hittills utförts. De studier som hittills rapporterats har en så skiftande metodik, och så varierande egenskaper att en formell metaanalys vore meningslös.

Biverkningar

Få och i regel enbart lindriga biverkningar har rapporterats [12,53,73, 99,131,145]. De vanligaste symtomen är ansträngda ögon, irritation, huvudvärk och sömnsvårigheter. Några fall där man misstänkt att ljusbehandlingen provocerat fram suicidförsök eller suicid har rapporterats [44,105]. Andra studier talar för att detta är mycket ovanligt och orsakssambandet är inte säkerställt [65]. Ibland har deprimerade patienter utvecklat lindriga tecken på hypomani och i vissa fall har behandlingen avbrutits då man befarat att kliniskt relevanta maniska tillstånd skulle kunna framkallas [12]. Inga fall av denna typ av biverkan har krävt sjukhusinläggning eller specifik antimanisk behandling, utan symtomen har avklingat av sig själva.

Ljusterapins verkningsmekanismer

Hypotesen om hämning av nattlig melantonininsöndring som verkningsmekanism vid ljusbehandling – melantoninhypotesen – föreslogs på ett tidigt stadium [77]. Teorin har senare ifrågasatts då inga skillnader i plasma-melatonin mellan SAD och kontroller uppmätts

och något samband mellan förändringar i melatonininsöndring och antidepressiv effekt tycks inte föreligga [106,112,134,142]. I detta sammanhang kan påpekas att inte heller antidepressiva läkemedel har några entydiga effekter på melatoninnivåerna i plasma samt att melatonin i sig inte fungerar som ett antidepressivum. En forskargrupp har ansett sig kunna visa att ljus riktat mot knävecket har effekter på melatonin och dygnsrytm [19,20,97]. Andra forskare har inte kunnat upprepa resultaten [34,47,81]. En randomiserad studie fann ingen antidepressiv effekt av ljus i knävecket [54]. Ytterligare hypoteser som lagts fram är förändringar i längden av dagsljus under vinterperioden ("photo period hypothesis"), förskjutning i dygnsrytm ("phase-shifting" och "circadian rhythm hypothesis"), förändrade monoaminfunktioner ("neurotransmitter hypothesis") och förändrad näthinnefunktion tillsammans med vikten av antal fotoner som stimulerar näthinnan ("photon-counting hypothesis") [16,43,46,77,103,108,119,129]. I flera granskningar har man dragit slutsatserna att tillgängliga resultat inte stöder melatonin- eller "phase shifting"-hypotesen, medan de andra två, "photo-period" och "photon-counting" skulle kunna vara korrekta [16,21,32,56,61,103,114]. Eftersom terapi med D-vitamin har rapporterats ha samma antidepressiva effekter på SAD-patienter som ljusterapi har tanken framkastats att ökad D-vitaminsyntes kan utgöra en terapeutisk mekanism [38,124].

Sammanfattning

Ljusterapi har nu använts i snart 30 år, ofta som 1 till 2 veckors "bright white light"-exponering på morgonen under 60–120 minuter med en ljusintensitet på mellan 2 500 och 10 000 lux. De flesta patienter som har haft diagnosen SAD, har varit måttligt deprimerade och har behandlats polikliniskt. De flesta har inte samtidigt behandlats med antidepressiva medel. Faktorer som försvårar värderingen av ljusterapi är att orsaker och patofysiologi vid SAD är okända, att diagnosen kan ändras över tid, att dubbelblinda placebokontrollerade studier är svåra att genomföra, samt att verkningsmekanismer för ljusets eventuella specifika effekter vid depression inte är klarlagda. En stor andel studier av SAD-patienter, med eller utan "dim light" som placebokontroll, rapporterar ofta upp till 50 procents sänkning av poängen på HRSD- och

SIGH-SAD-skalorna efter 1 till 2 veckors ljusexponering och snabbt återfall efter avslutad behandling. Anmärkningsvärt är att nästan lika många studier, i synnerhet sådana där ljusvisir använts istället för ljusbox, inte funnit skillnader mellan behandlingen "bright white light" och "placebo", ("dim yellow light" eller "dim red light"). Den terapeutiska placeboeffekten bör dock inte underskattas, men får självklart inte heller tolkas som att specifika terapeutiska effekter över huvud taget saknas. Två forskargrupper, Eastman och medarbetare och Terman och medarbetare, har använt en generator som alstrar negativa joner, både som placebo och aktiv terapi och deras resultat tyder på att ljus, särskilt morgonljus givet under 4 veckors tid, kan ha en terapeutisk effekt som är större än placeboeffekten. En bekräftelse av dessa resultat är nödvändig för mer definitiva slutsatser om ljusterapins specifika effekter. Självfallet krävs flera studier av jongeneratorterapi med positivt utfall innan påståendet att man utvecklat en ny metod för terapi av SAD kan accepteras. Det saknas helt genomtänkta teorier om varför negativa joner skulle kunna vara antidepressiva, liksom studier som visar att sådan jonbehandling har biologiska effekter. De få longitudinella studier som finns publicerade, alla öppna, ger ingen entydig bild av terapeutiska långtidseffekter och är behäftade med metodologiska problem. Om ljus i sig är ett specifikt antidepressivt medel bör en 30–60 minuters utomhusvistelse (t ex lunchpromenad) kunna fungera som antidepressiv terapi vid SAD med hänsyn till att ljusexponeringen under sådana omständigheter ofta överskrider den som patienterna uppnår i ett ljusbehandlingsrum. En studie från Schweiz tyder på att så är fallet.

Tabell 1 Korttidsbehandling av SAD.

Författare År, referens	Patienturval	Behandlingstid
Avery 1992 [1]	N = 7	Överkorsning 1 + 1 v
Avery 1992 [3]	N = 9	Överkorsning 1 v x 4
Avery 1993 [4]	N = 22	1 v
Avery 1994 [6]	N = 19	1 v
Avery 1998 [5]	N = 12 Rosenthal–SAD + nyktra alkoholister	1 v
Avery 2001 [7]	N = 95, annons DSM-IV SAD	6 v
Avery 2001 [10]	N = 30, annons Subsyndromal SAD	2 v
Bauer 1994 [12]	N = 12 SAD (uni- och bipolära) + 12 friska kontrollpersoner	4 v
Bielski 1992 [14]	N = 11	1 v x 2 Överkorsningsstudie
Brainard 1990 [17]	N = 18	1 v överkorsningsstudie
Eastman 1998 [35]	N = 96, annons Rosenthal–SAD HRSD ₂₄ >20	4 v
Ghadirian 1998 [37]	N = 13 DSM-III-R SAD	2 + 4 v Överkorsningsstudie

BL = Bright light (starkt ljus); DL = Dim light (svagt ljus); L = Lux (ljusstyrka);
Dawn simul = Dawn simulation (gryningssimulering genom gradvis ökande
ljusintensitet under sömnen)

Behandling	Effekt	Kommentarer
A. Dawn BL (1 700 L) B. Morgon BL (1 700 L)	A = B	
A. Dawn simul 2,5 tim B. Dawn simul 10 min (placebo)	A = B	
Dawn simul Placebo	Dawn > placebo	
Dawn simul Placebo (svagt rött ljus)	Dawn > placebo	Liten studie, ingen uppföljning
Dawn simul Placebo (svagt rött ljus)	Dawn > placebo	Mycket liten studie, ingen uppföljning
Dawn simul BL (10 000 L) Placebo (svagt rött ljus)	Dawn > BL = placebo	
BL (2 500 L) morgon BL (2 500 L) kväll	Morgon = kväll	
BL 2 500 L 2 timmar på morgonen	Full antidepressiv effekt först efter 4 v 4 pat blev hypomana	Öppen studie utan randomisering
Bredspektrigt, fluorescerande respektive "cool white light"	Ingen skillnad i effekt	
Vitt, rött eller blått ljus	Vitt > rött = blått	
BL (6 000 L) morgon Placebo (inaktiv jongenerator) morgon BL (6 000 L) kväll	BL morgon = BL kväll = placebo (HRSD) BL morgon (61%) ≥ BL kväll (50%) ≥ placebo (32%) (återställda)	Det förefaller som HRSD-reduktionen var det primära effektmåttet. Uppföljning saknas
BL 10 000 L i 30 min Tryptofan 2 x 2 g	BL = tryptofan	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Patienturval	Behandlingstid
Gloth 1999 [38]	N = 15	4 v
Grota 1989 [42]	N = 16	1 v
Jacobsen 1987 [49]	N = 17	1 v x 2 Överkorsningsstudie
James 1985 [50]	N = 9	1 v x 2 Överkorsningsstudie
Joffe 1993 [51]	N = 105	2 v
Kasper 1989 [52]	N = 40 (20 sub-SAD, 20 friska kontroller)	
Labbate 1995 [59]	N = 26 DSM-III-R SAD HRSD ₃₁ >19	1 eller 2 v
Lafer 1994 [60]	N = 31 DSM-III-R SAD	1 v
Lam 1992 [63]	N = 33 DSM-III-R SAD	2 v
Levitt 1994 [72]	N = 43	2 v
Levitt 1996 [74]	N = 43 DSM-III-R SAD	2 v

BL = Bright light (starkt ljus); DL = Dim light (svagt ljus); L = Lux (ljusstyrka);
 Dawn simul = Dawn simulation (gryningssimulering genom gradvis ökande
 ljusintensitet under sömnen)

Behandling	Effekt	Kommentarer
A. BL (2 500 L) i 2 timmar B. D-vitamin 100 000 IU	A > B Ingen effekt alls i ljusterapigruppen	
A. BL 2 000 L B. DL 300 L	A = B	
A. 2 tim BL morgon B. 2 tim BL e m	A = B	
BL eller DL på kvällen	BL > DL	
A. Visir 60 L B. Visir 600 L C. Visir 3 500 L	A = B = C	
5 timmar morgon och kväll, respektive 2 timmar morgon och kväll	5 tim > 2 tim Ingen effekt på kontrollpat	Svårbegripligt med friska kontroller
BL i 1 eller 2 v	2 v > 1 v	Sannolikt att pat som fick 2 v behandling trodde detta var effektivare
BL A. Morgon B. Kväll C. Varierande	A = B = C	
BL (2 500 L) med eller utan UV-frekvens	Ingen skillnad	
A. BL (visir 4 000 L) B. DL (visir 10 L rött)	A = B	
A. Ljusbox B. Visir C. Placebo 1 (Ljusbox "IR") D. Placebo 2 (Visir "IR")	A = B = C = D	Välgjord studie. Pat fick information att infrarött ljus var ett behandlingsalternativ, men inget sådant ljus gavs

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Patienturval	Behandlingstid
Lewy 1998 [75]	N = 51, annons DSM-IIIR SAD	2 + 1 + 2 v Överkorsningsstudie
Lingjaerde 1998 [78]	N = 61, annons DSM-IIR och/eller Rosenthal	2 v
Magnusson 1991 [86]	N = 10	Överkorsningsstudie 8 dagar
Martinez 1994 [87]	N = 20 DSM-IIIR SAD	4 v
McGrath 1990 [88]	N = 13 DSM-III + SAD	1 v x 3 Överkorsningsstudie
Meesters 1993 [90] Geerts 1995 [36]	N = 27, annons	
Meesters 1995 [91]	N = 68, rekrytering ej angiven Rosenthal + DSM-IIR	4 d
Norden 1993 [98]	N = 16 Subklinisk SAD	Överkorsning 4 + 4 d
Oren 1991 [99]	N = 20, annons	1 + 1 v Överkorsningsstudie
Partonen 1994 [100]	N = 13 med SAD + 13 friska kontroller	2 v
Rosenthal 1985 [110]	N = 13	Överkorsningsstudie
Rosenthal 1993 [109]	N = 55	1 v

BL = Bright light (starkt ljus); DL = Dim light (svagt ljus); L = Lux (ljusstyrka);
 Dawn simul = Dawn simulation (gryningssimulering genom gradvis ökande
 ljusintensitet under sömnen)

Behandling	Effekt	Kommentarer
BL (2 500 L) morgon eller kväll	Morgon > kväll 37% återställda mot 6%	Uppföljning saknas
BL (1 500–2 500 L) i 6 d Dawn simul i 14 d	BL > Dawn simul	Flertalet pat bibehöll förbättringen under upp till 8 v
BL (10 000 L) eller DL (400 L)	BL > DL	
A. BL 3 000 L i 2 timmar + johannesört 900 mg B. DL 300 L + johannesört 900 mg	A = B	
A. BL 2 timmar på kvällen B. Tryptofan 1,5 g x 3 C. Placebo	A = B > C	
BL morgon eller kväll	Ingen skillnad i effekt	Ej blind effektbedömning
10 000 lux morgon, middag eller kväll, eller morgon + kväll eller kväll + morgon	Andel "responders" 50–80%, inga sign skilln	Uppföljning saknas
Dawn simul (snabb) Dawn simul (långsam)	Långsam > snabb	Kliniskt föga relevant studie
Rött vs grönt ljus	Grönt > rött	
BL	Bättre effekt på SAD-patienter	Ej randomiserad. Svårbegriplig frågeställning
BL DL	BL > DL	
A. BL-visir (6 000 L, 30 min) B. BL-visir (6 000 L, 60 min) C. DL-visir (400 L, 30 min) D. DL-visir (400 L, 60 min)	A = B = C = D	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Patienturval	Behandlingstid
Ruhrmann 1998 [115]	N = 40, annons DSM-III-R	5 v
Sack 1990 [116]	N = 8 + 5 friska kontroller	1 v x 2
Stewart 1991 [123]	N = 12	1 v x 2 Överkorsningsstudie
Teicher 1995 [125]	N = 57	2 v
Terman 1990 [128,132]	N = 24	2–6 v
Terman 2001, 1998 [127,133]	N = 158, annons	10 + 14 d Överkorsningsstudie
Wehr 1986 [137]	N = 7	Överkorsningsstudie
Wileman 2001 [139]	N = 57 DSM-IV SAD	4 v
Winton 1989 [140]	N = 10	3 x 5 dagar Överkorsningsstudie
Wirz-Justice 1993 [143]	N = 39 SAD	1 v
Wirz-Justice 1996 [144]	N = 34	1 v

BL = Bright light (starkt ljus); DL = Dim light (svagt ljus); L = Lux (ljusstyrka);
 Dawn simul = Dawn simulation (gryningssimulering genom gradvis ökande
 ljusintensitet under sömnen)

Behandling	Effekt	Kommentarer
BL morgon eller kväll (3 000 L) + placebotablett Fluoxetin 20 mg + placebo ljus	BL morgon = BL kväll = Fluoxetin	
BL morgon BL kväll	Morgon > kväll	
Vitt ljus (1 100 L) Grönt ljus (2 300 L)	Vitt ≥ Grönt	
Visir (600 L) Visir (rött 30 L)	Ingen skillnad i effekt	"Aktiv" behandling mycket låg intensitet
A. BL 3 000 L B. BL 10 000 L C. Morgon 10 000 L D. Kväll 10 000 L	B > A C > D	Artikeln rapporterar två studier, dels A vs B, dels C vs D
A. Morgon → kväll B. Morgon → morgon C. Kväll → morgon D. Kväll → kväll	A, B och C väsentligen lika och bättre än D	Ljusstyrka 10 000 L. Ingen placebokontroll
BL morgon eller kväll	Ingen skillnad	
BL eller DL	BL = DL	Primärvårdspatienter
A. BL (2 500 L) 3 tim morgon och kväll B. DL (300 L) 3 tim morgon och kväll C. BL 1 timme morgon och kväll	A > C A > B	
BL (2 500 L) morgon eller kväll	Ingen skillnad i effekt	
Promenad 1 timme per dag BL 30 min (2 500 L)	Promenad > BL	Analys baserad på 28 pat

Tabell 2 Långtidsbehandling av SAD.

Författare År, referens	Patienturval	Behandlingstid
Deltito 1991 [24]	Uni- eller bipolär depression utan SAD	1 v
Meesters 1993 [90]	N = 27	Profylaxstudie Uppföljning hela vintern
Meesters 1999 [89]	N = 46 DSM-III-R SAD + Rosenthal	6 månader
Partonen 1995 [101]	N = 20	Uppföljning i 1 år
Thorell 1999 [136]	N = 8	Ljusbehandling 10 dagar Uppföljning i 1 år

BL = Bright light (starkt ljus); DL = Dim light (svagt ljus); L = Lux (ljusstyrka);
Dawn simul = Dawn simulation (gryningssimulering genom gradvis ökande ljusintensitet under sömnen)

Behandling	Effekt	Kommentarer
BL (400 eller 2 500 L)	Bipol > unipol 2 500 = 400 L	
BL vid första symtom Obehandlad kontroll	Fler blir deprimerade i kontrollgrupp	
A. BL-visir 2 500 L dagl B. BL IR-visir C. Obehandlad kontroll (väntelista)	A = B > C	
BL kort del av vintern respektive hela vintern	Ingen skillnad mellan grupperna	Prospektiv, öppen studie
Citalopram eller placebo	Citalopram > placebo	

Tabell 3 Behandling av icke-årstidsrelaterad depression.

Författare År, referens	Patienturval	Behandlingstid
Beauchemin 1997 [13]	N = 21 Egentlig depr uni- och bipol	1 v
Deltito 1991 [24]	N = 17 Uni- och bipol depr	1 v
Heller 2001 [48]	N = 40 (20 "responders" sömndeprivering)	2 v
Kripke 1992 [57]	N = 51 Uni- och bipolär depr	1 v
Loving 2002 [82]	N = 13 Egentlig depr enl DSM-IV	1 v
Mackert 1991, 1990 [84,83] Volz 1990 [146]	N = 42 RDC egentlig depr	1 v
Yamada 1995 [148]	N = 27	1 v

BL = Bright light (starkt ljus); DL = Dim light (svagt ljus); L = Lux (ljusstyrka);
 Dawn simul = Dawn simulation (gryningssimulering genom gradvis ökande
 ljusintensitet under sömnen)

Behandling	Effekt	Kommentarer
A. BL 10 000 L B. BL 2 500 L	A > B	Alla pat beh också med farmaka
A. BL 2 500 L B. DL 400 L	Bipol > uni A = B	Bibehållen förbättring efter 3 månader
A. BL 2 500 L i 2 timmar B. DL 50 L i 2 timmar	A = B, men fler som svarat på sömn-deprivering hade effekt av ljus, oberoende av intensitet	Starkt argument för placeboeffekt
A. BL 2 500–3 000 L på morgonen B. DL (rött)	A > B	
A. BL (10 000 L i 30 min) B. DL (rött ljus)	A > B (ca 25% reduktion HRSD)	Alla beh med anti-depressiva. Alla beh med sömn-deprivation före ljusbeh
BL DL	BL = DL, men svag effekt av båda behandlingarna	
BL eller DL, morgon eller kväll	BL > DL Morgon = kväll	Öppen, icke randomiserad

Referenser

1. Avery D, Bolte MA, Millet M. Bright dawn simulation compared with bright morning light in the treatment of winter depression. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85(6):430-4.
2. Avery D, Khan A, Dager S, Cohen S, Cox G, Dunner D. Is morning light exposure superior to evening light in treating seasonal affective disorder? *Psychopharmacol Bull* 1990;26(4):521-4.
3. Avery DH, Bolte MA, Cohen S, Millet MS. Gradual versus rapid dawn simulation treatment of winter depression. *J Clin Psychiatry* 1992;53(10):359-63.
4. Avery DH, Bolte MA, Dager SR, Wilson LG, Weyer M, Cox GB, et al. Dawn simulation treatment of winter depression: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1993;150(1):113-7.
5. Avery DH, Bolte MA, Ries R. Dawn simulation treatment of abstinent alcoholics with winter depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59(1):36-42; quiz 43-4.
6. Avery DH, Bolte MA, Wolfson JK, Kazaras AL. Dawn simulation compared with a dim red signal in the treatment of winter depression. *Biol Psychiatry* 1994;36(3):180-8.
7. Avery DH, Eder DN, Bolte MA, Hellekson CJ, Dunner DL, Vitiello MV, et al. Dawn simulation and bright light in the treatment of SAD: a controlled study. *Biol Psychiatry* 2001;50(3):205-16.
8. Avery DH, Khan A, Dager SR, Cohen S, Cox GB, Dunner DL. Morning or evening bright light treatment of winter depression? The significance of hypersomnia. *Biol Psychiatry* 1991;29(2):117-26.
9. Avery DH, Khan A, Dager SR, Cox GB, Dunner DL. Bright light treatment of winter depression: morning versus evening light. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82(5):335-8.
10. Avery DH, Kizer D, Bolte MA, Hellekson C. Bright light therapy of subsyndromal seasonal affective disorder in the workplace: morning vs. afternoon exposure. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103(4):267-74.
11. Bauer MS. Summertime bright-light treatment of bipolar major depressive episodes. *Biol Psychiatry* 1993;33(8-9):663-5.
12. Bauer MS, Kurtz JW, Rubin LB, Marcus JG. Mood and behavioral effects of four-week light treatment in winter depressives and controls. *J Psychiatr Res* 1994;28(2):135-45.
13. Beauchemin KM, Hays P. Phototherapy is a useful adjunct in the treatment of depressed in-patients. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95(5):424-7.
14. Bielski RJ, Mayor J, Rice J. Phototherapy with broad spectrum white fluorescent light: a comparative study. *Psychiatry Res* 1992;43(2):167-75.
15. Blazer DG, Kessler RC, Swartz MS. Epidemiology of recurrent major and minor depression with a seasonal pattern. The National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry* 1998;172:164-7.

16. Blehar MC, Lewy AJ. Seasonal mood-disorders: consensus and controversy. *Psychopharmacol Bull* 1990;26(4):465-94.
17. Brainard GC, Sherry D, Skwerer RG, Waxler M, Kelly K, Rosenthal NE. Effects of different wavelengths in seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 1990;20(4):209-16.
18. Brown WA. Is light treatment a placebo? *Psychopharmacol Bull* 1990;26(4):527-30.
19. Campbell SS, Murphy PJ. Extraocular circadian phototransduction in humans. *Science* 1998;279(5349):396-9.
20. Campbell SS, Murphy PJ, Suhner AG. Extraocular phototransduction and circadian timing systems in vertebrates. *Chronobiol Int* 2001;18(2):137-72.
21. Czeisler CA, Kronauer RE, Mooney JJ, Anderson JL, Allan JS. Biologic rhythm disorders, depression, and phototherapy. A new hypothesis. *Psychiatr Clin North Am* 1987;10(4):687-709.
22. Dalglish T, Rosen K, Marks M. Rhythm and blues: the theory and treatment of seasonal affective disorder. *Br J Clin Psychol* 1996;35 (Pt 2):163-82.
23. Dam H, Jakobsen K, Møllerup E. Prevalence of winter depression in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97(1):1-4.
24. Deltito JA, Moline M, Pollak C, Martin LY, Maremmani I. Effects of phototherapy on non-seasonal unipolar and bipolar depressive spectrum disorders. *J Affect Disord* 1991;23(4):231-7.
25. Dittmann V, Elster K, Graw P, Wirz-Justice A. Seasonal affective disorder: are the DSM-III-R criteria valid? *Psychopathology* 1994;27(6):291-7.
26. Eagles JM, Wileman SM, Cameron IM, Howie FL, Lawton K, Gray DA, et al. Seasonal affective disorder among primary care attenders and a community sample in Aberdeen. *Br J Psychiatry* 1999;175:472-5.
27. Eastman CI. Natural summer and winter sunlight exposure patterns in seasonal affective disorder. *Physiol Behav* 1990;48(5):611-6.
28. Eastman CI. What the placebo literature can tell us about light therapy for SAD. *Psychopharmacol Bull* 1990;26(4):495-504.
29. Eastman CI. Does light treatment work? Is light treatment a placebo? *Light Treatment and Biological Rhythms*. 1993; 5(3):30-31.
30. Eastman CI. Is bright-light therapy a placebo? In: Partonen T, Magnusson A, editors. *Seasonal affective disorder – practice and research*. New York: Oxford University Press; 2001. p. 103-112.
31. Eastman CI, Fogg LF. A Comparison of Two Different Placebo Controlled SAD Light Treatment Studies. *Light and Biological Rhythms in Man*. 1993;26:371-383.
32. Eastman CI, Gallo LC, Lahmeyer HW, Fogg LF. The circadian rhythm of temperature during light treatment for winter depression. *Biol Psychiatry* 1993;34(4):210-20.

33. Eastman CI, Lahmeyer HW, Watell LG, Good GD, Young MA. A placebo-controlled trial of light treatment for winter depression. *J Affect Disord* 1992;26(4): 211-21.
34. Eastman CI, Martin SK, Hebert M. Failure of extraocular light to facilitate circadian rhythm reentrainment in humans. *Chronobiol Int* 2000;17(6):807-26.
35. Eastman CI, Young MA, Fogg LF, Liu L, Meaden PM. Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(10): 883-9.
36. Geerts E, Bouhuys N, Meesters Y, Jansen J. Observed behavior of patients with seasonal affective disorder and an interviewer predicts response to light treatment. *Psychiatry Res* 1995;57(3):223-30.
37. Ghadirian AM, Murphy BE, Gendron MJ. Efficacy of light versus tryptophan therapy in seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 1998;50(1):23-7.
38. Gloth FM, 3rd, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging* 1999;3(1): 5-7.
39. Graw P, Gisin B, Wirz-Justice A. Follow-up study of seasonal affective disorder in Switzerland. *Psychopathology* 1997;30(4):208-14.
40. Grof P. Mood disorders - new definitions, treatment directions, and understanding. *Can J Psychiatry* 2002;47:123-4.
41. Grof P. Reply: Evidence support validity of Seasonal Affective Disorder. *Can J Psychiatry* 2002;46:786-7.
42. Grota LJ, Yerevanian BI, Gupta K, Kruse J, Zborowski L. Phototherapy for seasonal major depressive disorder: effectiveness of bright light of high or low intensity. *Psychiatry Res* 1989;29(1): 29-35.
43. Guillemette J, Hebert M, Paquet J, Dumont M. Natural bright light exposure in the summer and winter in subjects with and without complaints of seasonal mood variations. *Biol Psychiatry* 1998;44(7): 622-8.
44. Haffmans J, Lucius S, Ham N. Suicide after bright light treatment in seasonal affective disorder: a case report. *J Clin Psychiatry* 1998;59(9):478.
45. Haggarty JM, Cernovsky Z, Husni M. The limited influence of latitude on rates of seasonal affective disorder. *J Nerv Ment Dis* 2001;189(7):482-4.
46. Healy D. Rhythm and blues. Neurochemical, neuropharmacological and neuropsychological implications of a hypothesis of circadian rhythm dysfunction in the affective disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 1987;93(3): 271-85.
47. Hebert M, Martin SK, Eastman CI. Nocturnal melatonin secretion is not suppressed by light exposure behind the knee in humans. *Neurosci Lett* 1999;274(2): 127-30.
48. Heller R, Fritzsche M, Hill H, Kick H. [Sleep deprivation as a predictor of response to light therapy in major depression]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001;69(4):156-63.
49. Jacobsen FM, Wehr TA, Skwerer RA, Sack DA, Rosenthal NE. Morning versus

- midday phototherapy of seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1987;144(10): 1301-5.
50. James SP, Wehr TA, Sack DA, Parry BL, Rosenthal NE. Treatment of seasonal affective disorder with light in the evening. *Br J Psychiatry* 1985;147:424-8.
51. Joffe RT, Moul DE, Lam RW, Levitt AJ, Teicher MH, Lebegue B, et al. Light visor treatment for seasonal affective disorder: a multicenter study. *Psychiatry Res* 1993;46(1):29-39.
52. Kasper S, Rogers SL, Yancey A, Schulz PM, Skwerer RG, Rosenthal NE. Phototherapy in individuals with and without subsyndromal seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(9): 837-44.
53. Kogan AO, Guilford PM. Side effects of short-term 10,000-lux light therapy. *Am J Psychiatry* 1998;155(2):293-4.
54. Koorengevel KM, Gordijn MC, Beersma DG, Meesters Y, den Boer JA, van den Hoofdakker RH, et al. Extraocular light therapy in winter depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2001;50(9):691-8.
55. Kripke DF. Photoperiodic mechanisms for depression and its treatment. In: Perris C, Struwe G, Jansson B, editors. *Third World Congress of Biological Psychiatry*; 1981; Stockholm: Elsevier; 1981; p. 1249-1252.
56. Kripke DF. Critical interval hypotheses for depression. *Chronobiol Int* 1984;1(1): 73-80.
57. Kripke DF, Mullaney DJ, Klauber MR, Risch SC, Gillin JC. Controlled trial of bright light for nonseasonal major depressive disorders. *Biol Psychiatry* 1992;31(2): 119-34.
58. Kripke DF, Risch SC, Janowsky D. Bright white light alleviates depression. *Psychiatry Res* 1983;10(2):105-12.
59. Labbate LA, Lafer B, Thibault A, Rosenbaum JF, Sachs GS. Influence of phototherapy treatment duration for seasonal affective disorder: outcome at one vs. two weeks. *Biol Psychiatry* 1995;38(11): 747-50.
60. Lafer B, Sachs GS, Labbate LA, Thibault A, Rosenbaum JF. Phototherapy for seasonal affective disorder: a blind comparison of three different schedules. *Am J Psychiatry* 1994;151(7):1081-3.
61. Lam RW. Pathophysiology of seasonal affective disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:469-80.
62. Lam RW, Buchanan A, Clark CM, Remick RA. Ultraviolet versus non-ultraviolet light therapy for seasonal affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1991;52(5): 213-6.
63. Lam RW, Buchanan A, Mador JA, Corral MR, Remick RA. The effects of ultraviolet-A wavelengths in light therapy for seasonal depression. *J Affect Disord* 1992;24(4):237-43.
64. Lam RW, Gorman CP, Michalon M, Steiner M, Levitt AJ, Corral MR, et al. Multicenter, placebo-controlled study of fluoxetine in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152(12):1765-70.
65. Lam RW, Tam EM, Shiah IS, Yatham LN, Zis AP. Effects of light therapy on suicidal ideation in patients

- with winter depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61(1):30-2.
66. Lee TM, Blashko CA, Janzen HL, Paterson JG, Chan CC. Pathophysiological mechanism of seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 1997;46(1):25-38.
67. Lee TM, Chan CC, Paterson JG, Janzen HL, Blashko CA. Spectral properties of phototherapy for seasonal affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96(2):117-21.
68. Leonhardt G, Wirz-Justice A, Krauchi K, Graw P, Wunder D, Haug HJ. Long-term follow-up of depression in seasonal affective disorder. *Compr Psychiatry* 1994;35(6):457-64.
69. Levitt AJ, Boyle MH. The impact of latitude on the prevalence of seasonal depression. *Can J Psychiatry* 2002;47(4):361-7.
70. Levitt AJ, Boyle MH, Joffe RT, Bauml Z. Estimated prevalence of the seasonal subtype of major depression in a Canadian community sample. *Can J Psychiatry* 2000;45(7):650-4.
71. Levitt AJ, Joffe RT, Kennedy SH. Bright light augmentation in antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1991;52(8):336-7.
72. Levitt AJ, Joffe RT, King E. Dim versus bright red (light-emitting diode) light in the treatment of seasonal affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89(5):341-5.
73. Levitt AJ, Joffe RT, Moul DE, Lam RW, Teicher MH, Lebegue B, et al. Side effects of light therapy in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150(4):650-2.
74. Levitt AJ, Wesson VA, Joffe RT, Maunder RG, King EF. A controlled comparison of light box and head-mounted units in the treatment of seasonal depression. *J Clin Psychiatry* 1996;57(3):105-10.
75. Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL, Sack RL, Ahmed S, Thomas KH, et al. Morning vs evening light treatment of patients with winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(10):890-6.
76. Lewy AJ, Kern HA, Rosenthal NE, Wehr TA. Bright artificial light treatment of a manic-depressive patient with a seasonal mood cycle. *Am J Psychiatry* 1982;139(11):1496-8.
77. Lewy AJ, Sack RL, Singer CM, White DM. The phase shift hypothesis for bright light's therapeutic mechanism of action: theoretical considerations and experimental evidence. *Psychopharmacol Bull* 1987;23(3):349-53.
78. Lingjaerde O, Foreland AR, Dankertsen J. Dawn simulation vs. lightbox treatment in winter depression: a comparative study. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98(1):73-80.
79. Lingjaerde O, Reichborn-Kjennerud T, Haggag A, Gartner I, Berg EM, Narud K. Treatment of winter depression in Norway. I. Short- and long-term effects of 1500-lux white light for 6 days. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88(4):292-9.
80. Lingjaerde O, Reichborn-Kjennerud T, Haggag A, Gartner I, Narud K, Berg EM. Treatment of winter depression in Norway. II. A comparison of the selective monoamine oxidase A inhibitor moclobemide and placebo. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88(5):372-80.

81. Lockley SW, Skene DJ, Thapan K, English J, Ribeiro D, Haimov I, et al. Extraocular light exposure does not suppress plasma melatonin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3369-72.
82. Loving RT, Kripke DF, Shuchter SR. Bright light augments antidepressant effects of medication and wake therapy. *Depress Anxiety* 2002;16(1):1-3.
83. Mackert A, Volz HP, Stieglitz RD, Muller-Oerlinghausen B. Effect of bright white light on non-seasonal depressive disorder. *Pharmacopsychiatry* 1990;23(3):151-4.
84. Mackert A, Volz HP, Stieglitz RD, Muller-Oerlinghausen B. Phototherapy in nonseasonal depression. *Biol Psychiatry* 1991;30(3):257-68.
85. Magnusson A. An overview of epidemiological studies on seasonal affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(3):176-84.
86. Magnusson A, Kristbjarnarson H. Treatment of seasonal affective disorder with high-intensity light. A phototherapy study with an Icelandic group of patients. *J Affect Disord* 1991;21(2):141-7.
87. Martinez B, Kasper S, Ruhrmann S, Moller HJ. Hypericum in the treatment of seasonal affective disorders. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7 Suppl 1:S29-33.
88. McGrath RE, Buckwald B, Resnick EV. The effect of L-tryptophan on seasonal affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1990;51(4):162-3.
89. Meesters Y, Beersma DG, Bouhuys AL, van den Hoofdakker RH. Prophylactic treatment of seasonal affective disorder (SAD) by using light visors: bright white or infrared light? *Biol Psychiatry* 1999;46(2):239-46.
90. Meesters Y, Jansen JH, Beersma DG, Bouhuys AL, van den Hoofdakker RH. Early light treatment can prevent an emerging winter depression from developing into a full-blown depression. *J Affect Disord* 1993;29(1):41-7.
91. Meesters Y, Jansen JH, Beersma DG, Bouhuys AL, van den Hoofdakker RH. Light therapy for seasonal affective disorder. The effects of timing. *Br J Psychiatry* 1995;166(5):607-12.
92. Meesters Y, Jansen JH, Lambers PA, Bouhuys AL, Beersma DG, van den Hoofdakker RH. Morning and evening light treatment of seasonal affective disorder: response, relapse and prediction. *J Affect Disord* 1993;28(3):165-77.
93. Mersch PP, Middendorp HM, Bouhuys AL, Beersma DG, van den Hoofdakker RH. The prevalence of seasonal affective disorder in The Netherlands: a prospective and retrospective study of seasonal mood variation in the general population. *Biol Psychiatry* 1999;45(8):1013-22.
94. Mersch PP, Middendorp HM, Bouhuys AL, Beersma DG, van den Hoofdakker RH. Seasonal affective disorder and latitude: a review of the literature. *J Affect Disord* 1999;53(1):35-48.
95. Michalak EE, Wilkinson C, Dowrick C, Wilkinson G. Seasonal affective disorder: prevalence, detection and current treatment in North Wales. *Br J Psychiatry* 2001;179:31-4.

96. Michalon M, Eskes GA, Mate-Kole CC. Effects of light therapy on neuropsychological function and mood in seasonal affective disorder. *J Psychiatry Neurosci* 1997;22(1):19-28.
97. Murphy PJ, Campbell SS. Enhancement of REM sleep during extraocular light exposure in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280(6):R1606-12.
98. Norden MJ, Avery DH. A controlled study of dawn simulation in subsyndromal winter depression. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88(1):67-71.
99. Oren DA, Brainard GC, Johnston SH, Joseph-Vanderpool JR, Sorek E, Rosenthal NE. Treatment of seasonal affective disorder with green light and red light. *Am J Psychiatry* 1991;148(4):509-11.
100. Partonen T. Effects of morning light treatment on subjective sleepiness and mood in winter depression. *J Affect Disord* 1994;30(1):47-56.
101. Partonen T, Lonnqvist J. The influence of comorbid disorders and of continuation light treatment on remission and recurrence in winter depression. *Psychopathology* 1995;28(5):256-62.
102. Partonen T, Lonnqvist J. Prevention of winter seasonal affective disorder by bright-light treatment. *Psychol Med* 1996;26(5):1075-80.
103. Partonen T, Partinen M. Light treatment for seasonal affective disorder: theoretical considerations and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;377:41-5.
104. Postolache TT, Hardin TA, Myers FS, Turner EH, Yi LY, Barnett RL, et al. Greater improvement in summer than with light treatment in winter in patients with seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155(11):1614-6.
105. Praschak-Rieder N, Neumeister A, Hesselmann B, Willeit M, Barnas C, Kasper S. Suicidal tendencies as a complication of light therapy for seasonal affective disorder: a report of three cases. *J Clin Psychiatry* 1997;58(9):389-92.
106. Rao ML, Muller-Oerlinghausen B, Mackert A, Stieglitz RD, Strebel B, Volz HP. The influence of phototherapy on serotonin and melatonin in non-seasonal depression. *Pharmacopsychiatry* 1990;23(3):155-8.
107. Reme CE, Wirz-Justice A, Terman M. The visual input stage of the mammalian circadian pacemaking system: I. Is there a clock in the mammalian eye? *J Biol Rhythms* 1991;6(1):5-29.
108. Rosenthal NE, Jacobsen FM, Sack DA, Arendt J, James SP, Parry BL, et al. Atenolol in seasonal affective disorder: a test of the melatonin hypothesis. *Am J Psychiatry* 1988;145(1):52-6.
109. Rosenthal NE, Moul DE, Hellekson CJ, Oren DA, Frank A, Brainard GC, et al. A multicenter study of the light visor for seasonal affective disorder: no difference in efficacy found between two different intensities. *Neuropsychopharmacology* 1993;8(2):151-60.
110. Rosenthal NE, Sack DA, Carpenter CJ, Parry BL, Mendelson WB,

- Wehr TA. Antidepressant effects of light in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1985;142(2):163-70.
111. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(1):72-80.
112. Rosenthal NE, Sack DA, Jacobsen FM, James SP, Parry BL, Arendt J, et al. Melatonin in seasonal affective disorder and phototherapy. *J Neural Transm Suppl* 1986;21:257-67.
113. Rosenthal NE, Skwerer RG, Sack DA, Duncan CC, Jacobsen FM, Tamarkin L, et al. Biological effects of morning-plus-evening bright light treatment of seasonal affective disorder. *Psychopharmacol Bull* 1987;23(3):364-9.
114. Rudorfer MV, Skwerer RG, Rosenthal NE. Biogenic amines in seasonal affective disorder: effects of light therapy. *Psychiatry Res* 1993;46(1):19-28.
115. Ruhrmann S, Kasper S, Hawellek B, Martinez B, Hoflich G, Nickelsen T, et al. Effects of fluoxetine versus bright light in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychol Med* 1998;28(4):923-33.
116. Sack RL, Lewy AJ, White DM, Singer CM, Fireman MJ, Vandiver R. Morning vs evening light treatment for winter depression. Evidence that the therapeutic effects of light are mediated by circadian phase shifts. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(4):343-51.
117. Sakamoto K, Nakadaira S, Kamo K, Kamo T, Takahashi K. A longitudinal follow-up study of seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152(6):862-8.
118. Schwartz PJ, Brown C, Wehr TA, Rosenthal NE. Winter seasonal affective disorder: a follow-up study of the first 59 patients of the National Institute of Mental Health Seasonal Studies Program. *Am J Psychiatry* 1996;153(8):1028-36.
119. Skwerer RG, Jacobsen FM, Duncan CC, Kelly KA, Sack DA, Tamarkin L, et al. Neurobiology of seasonal affective disorder and phototherapy. *J Biol Rhythms* 1988;3(2):135-54.
120. Stewart J. Placebos in evaluating light therapy for seasonal affective disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990;26(4):525-6.
121. Stewart JW, Quitkin FM, Terman M, Terman JS. Is seasonal affective disorder a variant of atypical depression? Differential response to light therapy. *Psychiatry Res* 1990;33(2):121-8.
122. Stewart KT, Gaddy JR, Benson DM, Byrne B, Doghramji K, Brainard GC. Treatment of winter depression with a portable, head-mounted phototherapy device. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1990;14(4):569-78.
123. Stewart KT, Gaddy JR, Byrne B, Miller S, Brainard GC. Effects of green or white light for treatment of seasonal depression. *Psychiatry Res* 1991;38(3):261-70.
124. Stumpf WE, Privette TH. Light, vitamin D and psychiatry. Role of 1,25 dihydroxyvitamin D3 (solatriol) in etiology and therapy of seasonal affective disorder and other mental processes. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;97(3):285-94.

125. Teicher MH, Glod CA, Oren DA, Schwartz PJ, Luetke C, Brown C, et al. The phototherapy light visor: more to it than meets the eye. *Am J Psychiatry* 1995; 152(8):1197-202.
126. Terman JS, Terman M, Amira L. One-week light treatment of winter depression near its onset: the time course of relapse. *Depression* 1994;2:20-31.
127. Terman JS, Terman M, Lo ES, Cooper TB. Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(1):69-75.
128. Terman JS, Terman M, Schlager D, Rafferty B, Rosofsky M, Link MJ, et al. Efficacy of brief, intense light exposure for treatment of winter depression. *Psychopharmacol Bull* 1990;26(1):3-11.
129. Terman M. On the question of mechanism in phototherapy for seasonal affective disorder: considerations of clinical efficacy and epidemiology. *J Biol Rhythms* 1988;3(2):155-72.
130. Terman M, Amira L, Terman JS, Ross DC. Predictors of response and nonresponse to light treatment for winter depression. *Am J Psychiatry* 1996;153(11):1423-9.
131. Terman M, Terman JS. Bright light therapy: side effects and benefits across the symptom spectrum. *J Clin Psychiatry* 1999;60(11):799-808; quiz 809.
132. Terman M, Terman JS, Rafferty B. Experimental design and measures of success in the treatment of winter depression by bright light. *Psychopharmacol Bull* 1990;26(4):505-10.
133. Terman M, Terman JS, Ross DC. A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(10):875-82.
134. Thalen BE, Kjellman BF, Morkrid L, Wibom R, Wetterberg L. Light treatment in seasonal and nonseasonal depression. *Acta Psychiatr Scand* 1995;91(5):352-60.
135. Thompson C, Raheja SK, King EA. A follow-up study of seasonal affective disorder. *Br J Psychiatry* 1995;167(3):380-4.
136. Thorell LH, Kjellman B, Arned M, Lindwall-Sundel K, Walinder J, Wetterberg L. Light treatment of seasonal affective disorder in combination with citalopram or placebo with 1-year follow-up. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14 Suppl 2:S7-11.
137. Wehr TA, Jacobsen FM, Sack DA, Arendt J, Tamarkin L, Rosenthal NE. Phototherapy of seasonal affective disorder. Time of day and suppression of melatonin are not critical for antidepressant effects. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43(9):870-5.
138. Wehr TA, Rosenthal NE. Seasonality and affective illness. *Am J Psychiatry* 1989;146(7):829-39.
139. Wileman SM, Eagles JM, Andrew JE, Howie FL, Cameron IM, McCormack K, et al. Light therapy for seasonal affective disorder in primary care: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2001;178:311-6.
140. Winton F, Corn T, Huson LW, Franey C, Arendt J, Checkley SA. Effects of light treatment upon mood and

- melatonin in patients with seasonal affective disorder. *Psychol Med* 1989;19(3): 585-90.
141. Wirz-Justice A, Anderson J. Morning light exposure for the treatment of winter depression: the one true light therapy? *Psychopharmacol Bull* 1990;26(4): 511-20.
142. Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, Gisin B, Arendt J, Aldhous M, et al. Morning or night-time melatonin is ineffective in seasonal affective disorder. *J Psychiatr Res* 1990;24(2):129-37.
143. Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, Gisin B, Jochum A, Arendt J, et al. Light therapy in seasonal affective disorder is independent of time of day or circadian phase. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(12): 929-37.
144. Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, Sarrafzadeh A, English J, Arendt J, et al. 'Natural' light treatment of seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 1996; 37(2-3):109-20.
145. Volz HP, Mackert A, Stieglitz RD. Side-effects of phototherapy in non-seasonal depressive disorder. *Pharmacopsychiatry* 1991;24(4):141-3.
146. Volz HP, Mackert A, Stieglitz RD, Muller-Oerlinghausen B. Effect of bright white light therapy on non-seasonal depressive disorder. Preliminary results. *J Affect Disord* 1990;19(1):15-21.
147. Volz HP, Mackert A, Stieglitz RD, Muller-Oerlinghausen B. Diurnal variations of mood and sleep disturbances during phototherapy in major depressive disorder. *Psychopathology* 1991;24(4): 238-46.
148. Yamada N, Martin-Iverson MT, Daimon K, Tsujimoto T, Takahashi S. Clinical and chronobiological effects of light therapy on nonseasonal affective disorders. *Biol Psychiatry* 1995;37(12):866-73.

10. Antidepressiv effekt av johannesörtextrakt

Slutsatser

Johannesört har en antidepressiv effekt som är större än placebo och sannolikt likvärdig med konventionella antidepressivas vid lindriga och måttliga depressioner (Evidensstyrka 2).

Effekten vid längre tids behandling är inte systematiskt studerad.

Eftersom man inte säkert vet vad som är verksamt i örtextraktet saknas kunskap om lägsta effektiva dos eller om det finns något samband mellan dos och effekt.

Biverkningarna av själva behandlingen är få och lindriga (Evidensstyrka 2).

Johannesört påverkar effekten av ett stort antal vanliga läkemedel med allvarliga komplikationer som följd om behandlingarna ges samtidigt (Evidensstyrka 2).

Bakgrund

Johannesört har varit känd som en läkemedelsväxt sedan antiken och tillskrivits en rad olika medicinska effekter. Diskorides nämner i sin "Läkemedelslära" utgiven år 78 e Kr bl a indikationen nedstämdhet [13]. I Sverige synes denna kunskap inte ha funnits eller har försvunnit, Linné prisar johannesörtens effekter vid lungsjukdomar i sitt sista akademiska framträdande [13]. I svensk folkmedicin nämns inte johannesörtens effekter vid nedstämdhet [12], medan johannesörtens positiva effekter beskrivs i tysk tradition [27].

Vid behandling av depression används ett extrakt av växten johannesört. Eftersom den verksamma substansen i extraktet inte är helt känd har antal mg växtextrakt angetts som den kvantitativa enhet man utgått från i doseringen. Vilken variation som finns mellan olika preparationsmetoder och mellan extrakt från johannesört från olika växtplatser är okänt.

Sökstrategi

Medline har sökts med söktermer "hypericum" eller "St John". Översiktsartiklar, liksom primärstudiernas referenslistor har genomsökts på referenser. Av kvalitetsskäl har endast artiklar från tidskrifter som ingår i Medline medtagits. Detta utesluter vissa studier som framför allt publicerats i lokala tyska tidskrifter. Resultaten av dessa framkommer dock i de översiktsartiklar som publicerats. Sökperioden har omfattat arbeten publicerade från 1966 och fram till maj 2003.

Sökresultat

Sammanlagt 12 placebokontrollerade studier och 13 jämförande studier har identifierats. Av dessa jämför 2 studier johannesört med såväl sedvanligt antidepressivt läkemedel som placebo.

Sammanlagt 64 översiktsartiklar har identifierats. De flesta av dessa har karaktären av enkla sammanställningar eller fokuserar på biverkningar och interaktioner, 11 är systematiska litteraturstudier och av dessa är 5 metaanalyser.

Bland metaanalyserna har särskilt 2 gjort stora ansträngningar för att hitta all publicerad data om behandling med johannesört vid depression [20,21]. I Cochraneanalysen ingår ytterligare 15 artiklar publicerade i tyska medicinska tidskrifter, vilka inte ingår i Medlines databas samt ett abstrakt och en avhandling.

Kvalitet på ingående studier

Både placebokontrollerade och jämförande studier som inkluderats i denna genomgång bedöms ha en acceptabel kvalitet. I vissa fall har dock

en alltför låg dos av det jämförda antidepressiva medlet använts vilket skapar en osäkerhet om storleken av den rapporterade antidepressiva effekten.

Verksam behandlingsprincip

I en studie jämförs två olika johannesörtextrakt med placebo [17]. De skiljer sig endast åt i innehållet av hyperforin, 0,5 procent mot 5 procent. Endast extraktet med 5-procentig hyperforin hade antidepressiv effekt som var större än av placebobehandling. Tre studier rapporterar att johannesörtextrakt har en återupptagshämmande effekt på serotonin, noradrenalin och dopamin, vilket tyder på att verkningsmekanismen är likartad den hos andra antidepressiva läkemedel [23,25,26]. Det finns dock en osäkerhet om fler substanser än hyperforin bidrar till de terapeutiska effekterna och vilka andra mekanismer i hjärnan som påverkas av johannesörtextrakt.

Resultat

Placebokontrollerade studier

I tio studier finner man att johannesörtextrakt är överlägsen placebo [9,14,16,17,18,29,30,33,34,38], medan två studier [1,33], inte visar någon signifikant skillnad mot placebo. Behandlingstid i studierna är 4 till 8 veckor.

Kriterierna för diagnostik skiljer sig från vad som är vanligt vid studier av antidepressiva läkemedel. I flera av studierna har kriterier ur ICD-9 använts (neurotisk depression eller kortvarig depression), i två studier kriterier från ICD-10 (lätt eller måttlig depression) medan övriga har använt egentlig depression enligt DSM-IV. De använda doserna har varit mellan 800 och 1 050 mg johannesörtextrakt dagligen.

Jämförande studier

Jämförd substans har varit imipramin i fyra studier, fluoxetin i fyra och sertralin i tre studier samt amitriptylin och maprotilin i vardera

en studie. I fyra studier användes låga doser av det jämförda antidepressiva medlet [10,29,36,43]. Övriga studier använder rekommenderade terapeutiska doser [1,2,3,6,11,31,39,41,42]. Samtliga studier finner ingen skillnad mellan johannesörtextrakt och jämfört läkemedel, och flera av dessa studier är så pass stora att det är osannolikt att en kliniskt relevant skillnad existerar. I en av studierna ingår patienter med djupare depressioner enligt ICD-10 [42]. I studien används högre doser av johannesörtextrakt, 1 800 mg (jämfört med sedvanliga 800–1 050 mg), vilket gav samma effekt som 150 mg imipramin. I sju av studierna används depressionskriterier från ICD-systemet och i två av studierna kriterier enligt DSM-systemet. Behandlingstiden är 4–8 veckor.

Biverkningar

Biverkningarna anges i samtliga studier som låga. I de placebokontrollerade studierna anges biverkningarna oftast inte skilda från placebo-behandling. I en undersökning är dock huvudvärk vanligare med johannesörtextrakt än med placebo-behandling [33]. Jämförande studier visar lägre frekvens biverkningar med johannesörtextrakt än med imipramin, amitriptylin och maprotilin. Jämfört med fluoxetin och sertralin är biverkningarna lägre eller likvärda.

Ett större problem är johannesörts effekt på de enzymer i levern som är nödvändiga för nedbrytningen av många läkemedel [4,15,22,28]. Effekten av p-piller kan upphävas, medel mot HIV förlora sina effekter och cyklosporin som används för att förhindra bortstötning av transplantat kan förlora sin verkan. Även effekterna av statiner (blodfett-sänkare), warfarin (blodtunnande) och vissa antidepressiva kan påverkas.

Översikter

Samtliga översiktsartiklar finner belägg för att johannesörtextrakt är överlägset placebo-behandling, vilket också denna granskning kommit fram till. I de mer systematiska översikterna framhålls att det fortfarande finns en osäkerhet i data, pga metodologiska svagheter i studierna [5,7,8, 24,37,40]. Cochraneöversikten inkluderar samtliga identifierade studier i sin analys, och någon kvalitetsbedömning görs inte vilket skapar en viss

osäkerhet. Samma författare har däremot på annat håll publicerat en kritisk granskning av olika alternativmedicinska studier och funnit att metodiken är bäst för hyperikumlitteraturen [19].

Diskussion

De redovisade studierna tyder på att johannesörtextrakt har en anti-depressiv effekt. I denna översikt har studier som inte är tillgängliga i Medline med enstaka undantag inte inkluderats och detta har medfört att speciellt vissa studier som publicerats i små tyska tidskrifter inte tagits med. Det finns en viss osäkerhet kring dessa studier, såväl gällande kvaliteten som för risken med en publikationsbias, med risk att studier med negativa resultat inte kommit till publicering.

Den aktiva substansen anges huvudsakligen vara hyperforin [17,25,26]. De växtextrakt som använts i studierna har angetts som mg av ett växtextrakt utan att ange mängd av aktiv substans. Detta gör det svårt att jämföra olika studier och skulle kunna delvis förklara de skillnader i resultat man fått. Det råder dock fortfarande osäkerhet om det endast är hyperforininnehållet som svarar för den antidepressiva effekten.

Det terapeutiska intervallet för johannesörtextrakt är okänt. I en studie, som avsåg djupare depressioner har en högre dos av extrakt använts [42]. Eftersom man inte jämförde med de lägre doser som vanligen använts vet man inte om den högre doseringen gav en större effekt. Det behövs därför ytterligare studier av den optimala terapeutiska dosen, men för detta fordras en bättre karakterisering och standardisering av den aktiva substansen i de preparationer som används.

De båda undersökningarna av Shelton och ett forskarkollektiv framhöll att man hade genomfört studierna på ett sätt som ansluter sig så nära det går till de riktlinjer man har i studier av sedvanliga antidepressiva [1,33]. Studierna visade ingen signifikant skillnad i huvudeffektparametrar mot placebo, även om man rapporterade positiva effekter. Studierna är uppenbart väl genomförda och med en hög kvalitet. Det negativa resultatet skapar därför en osäkerhet om den terapeutiska effekten av johannesörtpreparat. En stor svaghet med dessa studier är dock att patienterna

som rekryterades hade mycket kroniska depressionstillstånd. I den ena hade depressionerna pågått mer än 2 år och i den andra över 1 år. I den studie som också innehöll en grupp som behandlades med sertralin var inte heller detta preparat effektivare än placebo.

Det finns tillräcklig evidens för att johannesört är effektivare än placebo, men i första hand vid kortvarigare depressionstillstånd, vilka är de vanligast förekommande.

Det saknas studier om långtidseffekter av behandling med johannesört-extrakt.

Biverkningarna är påfallande begränsade för johannesörtextrakt och är i flera studier i nivå med placebobehandling. Detta torde vara den stora fördelen med johannesört som antidepressivt läkemedel. De många inte sällan allvarliga effekter som johannesört kan ha på andra läkemedel gör att information om detta måste göras tydligare eftersom många antar att naturmedel är ofarliga.

Tabell 1 Placebokontrollerade studier.

Författare År, referens	Ålder	Antal	Tid	Diagnos
HDTSG 2002 [1]		340		Egentl depr enl DSM-IV HRSD > 19
Hansgen 1994 [9]	53	67	6 v	MDD, HRSD > 16
Hübner 1994 [14]	51	39	4 v	Neurotic depr eller temp depr neuros enl ICD-9
Kalb 2001 [16]		72	6 v	Egentl depr enl DSM-IV
Laakmann 1998 [17]	49	147	6 v	Egentl depr enl DSM-IV
Lecrubier 2002 [18]		375	6 v	Egentl depr enl DSM-IV
Philipp 1999 [29]	47	263	8 v	Måttl depr enl ICD-10 HRSD > 17
Schrader 1998 [32]		159	6 v	Lätt-måttl depr enl ICD-10
Shelton 2001 [33]	43	200	8 v	Egentl depr enl DSM-IV HRSD > 19
Schmidt 1993 [30]	45	65	6 v	Neurot depr eller kort- varig depr enligt ICD-9, HRSD 16–20
Sommer 1994 [34]	45	105	4 v	Neurot depr eller kort- varig depr enligt
Witte 1995 [38]	43	97	6 v	Depr enl ICD-10 eller HRSD > 15

Substans	Utvärdering	Effekt	Kommentarer
Hyper perfor 900–1 500 mg Sertralin 50–150 mg Placebo	HRSD	Hypericum = placebo = sertralin	Kroniskt deprimerade
Li160 900 mg Placebo	HRSD	> placebo	
Li160 900 mg Placebo	HRSD	> placebo	
WS 5572 900 mg Placebo	HRSD	> placebo	
5% hyperforin 0,5% hyperforin Placebo	HRSD	5% > 0,5% = placebo	Belägg för hyperforin som aktiv substans
WS 5570 900 mg Placebo	HRSD	> placebo	
Hyp extr 1 050 mg Imipramin 100 mg Placebo	HRSD	Hypericum = imipramin > placebo	
ZE117 extr 500 mg Placebo	HRSD	> placebo	
900 mg extrakt Placebo	HRSD Beck	Hypericum = placebo	Välgjord studie
Li160 900 mg Placebo	HRSD	> placebo	
900 mg extrakt	HRSD	> placebo	
Höggknc extrakt	HRSD	> placebo	

Tabell 2 Studier med aktiv kontrollgrupp.

Författare År, referens	Ålder	Antal	Tid	Diagnos
HDTSG 2002 [1]		340		Egentl depr enl DSM-IV HRSD > 19
Behnke 2002 [2]	50	70	6 v	Mild–måttlig depr enl ICD-10
Brenner 2000 [3]	46	30	7 v	Mild–måttlig depr HRSD > 16
Friede 2001 [6]		240	6 v	Mild–måttlig depr enl ICD-10
Harrer 1994 [10]	46	102	4 v	Depr enl ICD-9
Harrer 1999 [11]	60–80	149	6 v	Lätt eller måttlig depr enl ICD-10
Philipp 1999 [29]	47	263	8 v	Måttlig depr enl ICD-10 HRSD > 17
Schrader 2000 [31]	47	240	6 v	HRSD 16–24 Mild–måttlig depr enl ICD-10
van Gurp 2002 [35]		87	6 v	Egentl depr enl DSM-IV HRSD ₁₇ > 15
Vorbach 1994 [43]	53	135	6 v	Depr enl DSM-III-R (flera diagnoser)
Vorbach 1997 [42]	50	209	7 v	Svår depr enl ICD-10
Wheatley 1997 [36]	40	156	6 v	MDD enl DSM-IV HRSD 17–25
Woelk 2000 [39]	46	324	6 v	Mild + måttlig depr enl ICD-10

Substans	Utvärdering	Effekt	Kommentarer
Hyper perfor 900–1 500 mg Sertralin 50–150 mg Placebo	HRSD	Hypericum = placebo = sertralin	Kroniskt deprimerade
Calmigen 1 tabl (450 mg hypericin) Fluoxetin 20 mg	HRSD	Hypericum = fluoxetin	
Li160 900 mg Sertralin 75 mg	HRSD	Hypericum = sertralin	
ZE-517 (500 mg) Fluoxetin 20 mg	HRSD	Hypericum = fluoxetin	
Hyp extr 900 mg Maprotilin 75 mg	HRSD	Hypericum = maprotilin	
Hyp extr 800 mg Fluoxetin 20 mg	HRSD	Hypericum = fluoxetin	
Hyp exr 1 050 mg Imipramin 100 mg Placebo	HRSD	Hypericum = imipramin > placebo	
ZE117 500 mg Fluoxetin 20 mg	HRSD	Hypericum = fluoxetin	
Hypericum 900–1 800 mg Sertralin 50–150 mg	HRSD	Hypericum = sertralin	
Li160 900 mg Imipramin 75 mg	HRSD	Hypericum = imipramin	
Li160 1 800 mg Imipramin 150 mg	HRSD	Hypericum = imipramin	Svår depression, hög dos hypericumextrakt
Hyp extr 900 mg Amitriptylin 75 mg	HRSD	Hypericum = amitriptylin	
Ze117 500 mg Imipramin 150 mg	HRSD	Hypericum = imipramin	

Referenser

1. Effect of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287(14):1807-14.
2. Behnke K, Jensen GS, Graubaum HJ, Gruenwald J. *Hypericum perforatum* versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression. *Adv Ther* 2002; 19(1):43-52.
3. Brenner R, Azbel V, Madhusoodanan S, Pawlowska M. Comparison of an extract of *hypericum* (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study. *Clin Ther* 2000; 22(4):411-9.
4. Durr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Rentsch KM, Steinert HC, Meier PJ, et al. St John's Wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68(6):598-604.
5. Field HL, Monti DA, Greeson JM, Kunkel EJ. St. John's Wort. *Int J Psychiatry Med* 2000;30(3):203-19.
6. Friede M, Henneicke von Zepelin HH, Freudenstein J. Differential therapy of mild to moderate depressive episodes (ICD-10 F 32.0; F 32.1) with St. John's wort. *Pharmacopsychiatry* 2001;34 Suppl 1:S38-41.
7. Gaster B, Holroyd J. St John's wort for depression: a systematic review. *Arch Intern Med* 2000;160(2):152-6.
8. Greeson JM, Sanford B, Monti DA. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;153(4): 402-14.
9. Hansgen KD, Vesper J, Ploch M. Multicenter double-blind study examining the antidepressant effectiveness of the *hypericum* extract LI 160. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7 Suppl 1:S15-8.
10. Harrer G, Hubner WD, Podzuweit H. Effectiveness and tolerance of the *hypericum* extract LI 160 compared to maprotiline: a multicenter double-blind study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7 Suppl 1:S24-8.
11. Harrer G, Schmidt U, Kuhn U, Biller A. Comparison of equivalence between the St. John's wort extract LoHyp-57 and fluoxetine. *Arzneimittelforschung* 1999;49(4):289-96.
12. Henriksson J. *Vartill våra växter duga*; 1923.
13. Hewe N. *Välsignade växter*; 1939.
14. Hübner WD, Lande S, Podzuweit H. *Hypericum* treatment of mild depressions with somatic symptoms. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7 Suppl 1:S12-4.
15. Ioannides C. Pharmacokinetic interactions between herbal remedies and medicinal drugs. *Xenobiotica* 2002;32(6): 451-78.
16. Kalb R, Trautmann-Sponsel RD, Kieser M. Efficacy and tolerability of *hypericum* extract WS 5572 versus placebo in mildly to moderately depressed patients. A randomized double-blind multicenter clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34(3):96-103.

17. Laakmann G, Schule C, Baghai T, Kieser M. St. John's wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy. *Pharmacopsychiatry* 1998;31 Suppl 1:54-9.
18. Lecrubier Y, Clerc G, Didi R, Kieser M. Efficacy of St. John's wort extract WS 5570 in major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2002; 159(8):1361-6.
19. Linde K, Jonas WB, Melchart D, Willich S. The methodological quality of randomized controlled trials of homeopathy, herbal medicines and acupuncture. *Int J Epidemiol* 2001;30(3):526-31.
20. Linde K, Mulrow CD. St John's wort for depression. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
21. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St John's wort for depression – an overview and meta-analysis of randomised clinical trials [see comments]. *BMJ* 1996; 313(7052):253-8.
22. Markowitz JS, DeVane CL. The emerging recognition of herb-drug interactions with a focus on St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Psychopharmacol Bull* 2001; 35(1):53-64.
23. Müller WE, Roilli M, Schäfer C, Hafner U. Effects of *Hypericum Extract* (Li 160) in Biochemical Models of Anti-depressant Activity. *Pharmacopsychia* 1997;30:102-107.
24. Nangia M, Syed W, Doraiswamy PM. Efficacy and safety of St. John's wort for the treatment of major depression. *Public Health Nutr* 2000;3(4A):487-94.
25. Nathan P. The experimental and clinical pharmacology of St John's Wort (*Hypericum perforatum* L.). *Mol Psychiatry* 1999;4(4):333-8.
26. Nathan PJ. *Hypericum perforatum* (St John's Wort): a non-selective reuptake inhibitor? A review of the recent advances in its pharmacology. *J Psychopharmacol* 2001;15(1):47-54.
27. Nettelbladt MG. *Medicinalväxter*. 1971.
28. Peebles KA, Baker RK, Kurz EU, Schneider BJ, Kroll DJ. Catalytic inhibition of human DNA topoisomerase II α by hypericin, a naphthodianthrone from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Biochem Pharmacol* 2001;62(8):1059-70.
29. Philipp M, Kohnen R, Hiller KO. *Hypericum* extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks. *Bmj* 1999;319 (7224):1534-8.
30. Schmidt U, Sommer H. [St. John's wort extract in the ambulatory therapy of depression. Attention and reaction ability are preserved]. *Fortschr Med* 1993; 111(19):339-42.
31. Schrader E. Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(2):61-8.
32. Schrader E, Meier B, Brattstrom A. *Hypericum* treatment of mild/moderate depression in a placebo-controlled study. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre study. *Human Psychopharmacol* 1998;13: 163-169.

33. Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, Dunner DL, Hirschfeld R, Thase ME, et al. Effectiveness of St John's wort in major depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(15):1978-86.
34. Sommer H, Harrer G. Placebo-controlled double-blind study examining the effectiveness of an hypericum preparation in 105 mildly depressed patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7 Suppl 1:S9-11.
35. van Gorp G, Meterissian GB, Haiek LN, McCusker J, Bellavance F. St John's wort or sertraline? Randomized controlled trial in primary care. *Can Fam Physician* 2002;48:905-12.
36. Wheatley D. LI 160, an extract of St. John's wort, versus amitriptyline in mildly to moderately depressed outpatients – a controlled 6-week clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 1997;30 Suppl 2:77-80.
37. Vitiello B. Hypericum perforatum extracts as potential antidepressants. *J Pharm Pharmacol* 1999;51(5):513-7.
38. Witte B, Harrer G, Kaptan T, Podzuweit H, Schmidt U. [Treatment of depressive symptoms with a high concentration hypericum preparation. A multicenter placebo-controlled double-blind study]. *Fortschr Med* 1995;113(28):404-8.
39. Woelk H. Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321(7260):536-9.
40. Volz HP. Controlled clinical trials of hypericum extracts in depressed patients – an overview. *Pharmacopsychiatry* 1997;30 Suppl 2:72-6.
41. Volz HP, Laux P. Potential treatment for subthreshold and mild depression: a comparison of St. John's wort extracts and fluoxetine. *Compr Psychiatry* 2000;41(2 Suppl 1):133-7.
42. Vorbach EU, Arnoldt KH, Hubner WD. Efficacy and tolerability of St. John's wort extract LI 160 versus imipramine in patients with severe depressive episodes according to ICD-10. *Pharmacopsychiatry* 1997;30 Suppl 2:81-5.
43. Vorbach EU, Hubner WD, Arnoldt KH. Effectiveness and tolerance of the hypericum extract LI 160 in comparison with imipramine: randomized double-blind study with 135 outpatients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7 Suppl 1:S19-23.

11. Upptäckt och behandling av depression i primärvården

Slutsatser

Flertalet patienter med depression behandlas enbart eller huvudsakligen i primärvården.

Ett stort antal studier visar att många patienter med depression inte upptäcks och behandlas.

Ju allvarigare depression desto större är sannolikheten att den upptäcks och behandlas.

Få behandlingsstudier har gjorts med de för primärvården typiska patienterna som förutom depressionen också har flera kroniska sjukdomar och mediciner för dessa. De studier som gjorts visar på likartade effekter som vid behandling av deprimerade inom psykiatri (Evidensstyrka 2).

Det finns inget stöd för att införandet av rutinmässiga frågor om depressiva symtom som ensam åtgärd leder till en utökad behandling eller till bättre behandlingsresultat.

Trots att studier delvis varit motstridiga finns det en sammantagen evidens för att en strukturerad behandlingsorganisation, liknande den som organiserats för personer med kroniska kroppsliga sjukdomar, är överlägsen rutinmässig handläggning (Evidensstyrka 1).

De komponenter som visats ha effekt är användandet av specialiserade sjuksköterskor, psykiatriska konsultationsinsatser, tillgång till personer med kompetens i korttidspsykoterapier och psykologisk rådgivning, patientundervisning, datoriserat beslutsstöd för läkare och ett mer allmänt långsiktigt behandlingsåtagande (Evidensstyrka 1).

Även om risken att återinsjukna i nya depressioner inte är lika hög i primärvård som inom psykiatri är den likväl betydande. Det finns ett begränsat stöd för inrättandet av särskilda depressionsmottagningar, men modellen borde studeras specifikt i den svenska vårdorganisationen.

Inledning

Ingen annan vårdform har så bred kontaktyta mot befolkningen som primärvården. Primärvården har därmed en nyckelroll när det gäller prevention, diagnostik och behandling av vanliga sjukdomar och besvär, bland vilka nedstämdhet och depression hör till de mest frekventa. Primärvårdens förutsättningar och möjligheter att motsvara rimliga förväntningar på ett gott omhändertagande av människor med depression har dock på senare tid diskuterats [14,52].

Sedan slutet av 1970-talet har antalet allmänläkare ökat från omkring 1 per 5 000 till vid sekelskiftet knappt 1 per 2 000 invånare. Allmänmedicin blev i Sverige egen specialitet 1982, med en 5-årig specialistutbildning – lika lång som för övriga specialiteter. Svenska allmänläkare är därmed, vid en internationell jämförelse, bland de bäst utbildade. Jämfört med t ex England har dock Sverige mindre än hälften så många allmänläkare per capita, trots totalt dubbelt så hög läkartäthet [57]. Under 1980-talet utvecklades allmänmedicin också som en akademisk specialitet. Från en tämligen enhetligt organiserad offentlig primärvård med sammanhållna vårdcentraler och områdesansvar har utvecklingen, särskilt efter husläkarreformen 1994, gått mot ökad valfrihet (listsysteem) och privatisering. Sjukvårdshuvudmännen har här valt olika lösningar. Det finns knappast längre någon enhetlig svensk primärvårdsmodell.

I följande avsnitt görs en genomgång av vetenskapliga studier av depressioner i primärvården och deras handläggning. Denna redovisning begränsas till vad som bedöms vara relevant för allmänläkares verksamhet. Således har studier av öppenvårdspatienter som inte behandlats av allmänläkare eller under ledning av allmänläkare i regel utesluts.

Sökstrategi

Publicerade svensk- och engelskspråkiga studier t o m juni 2003 har sökts i Medline och PsycINFO (sökorden "depression", "mood disorder", "depressive disorder", "bipolar disorder", "primary care", "family practice", "family medicine", "general practitioner") samt med hjälp av referenslistor i funna artiklar. Företrädesvis har randomiserade kontrollerade studier inkluderats, men också andra kontrollerade studier, samt meta-analyser, liksom översiktsartiklar och ledare har studerats. Motsvarande litteratursökning har gjorts i Cochrane Library 2-2003.

Frågeställningar

I vilken utsträckning handläggs depressioner i primärvården?

Vad är utmärkande för depressioner i primärvården?

Vilka resultat uppnås i primärvården vid behandling av patienter med depression?

Hur kan diagnostik och behandling av depressioner i primärvården förbättras?

Resultat

I vilken utsträckning handläggs depressioner i primärvården?

Det finns varierande uppgifter om hur vanligt det är med depression hos patienter som söker i primärvården. En vanlig uppskattning är att 5 till 10 procent av de patienter som söker allmänläkare är deprimerade [63]. I nyare skandinaviska studier ligger siffrorna på mellan 4 och 10 procent [15,29,125].

I en WHO-studie från början av 1990-talet av psykiska hälsoproblem inom hälso- och sjukvården med 15 deltagande länder fann man att 11,7 procent uppfyllde depressionskriterier enligt the Composite Inter-

national Diagnostic Interview (CIDI), varav nära hälften hade samtidigt ångest och oro [126,181]. Variationen var dock mycket hög mellan olika länder, med som lägst 2,6 procent i det japanska centrat till som högst 29,5 i Chile. Även andra studier pekar på att det finns en avsevärd psykiatrisk samsjuklighet bland deprimerade patienter i primärvården [10,78,176].

Man fann i en studie inom ramen för det så kallade Michigan Depression Project i USA, egentlig depression hos 13,5 procent av 1 928 patienter i allmänläkares väntrum. Projektet var baserat på strukturerade intervjuer (SCID). Det bedömdes vidare att 22,6 procent hade någon form av depression. De med egentlig depression hade en samsjuklighet för ångesttillstånd i 44,1 procent och för missbruk i 42,6 procent av fallen [33].

I den nordamerikanska så kallade NIMH-studien (National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program) var 74 procent av totalt 239 öppenvårdspatienter (inte enbart från primärvården) med kriteriebaserad depression (DSM III) personlighetsstörda, med benägenhet för ångest och "udda/excentrisk" personlighetstyp som vanligaste avvikelser [136].

Genomgående visar studier av förekomst och handläggning av depressioner i primärvården att kvinnor är betydligt överrepresenterade (2 till 4 gånger antalet män) [11,29,91,166].

Urvalsförfarande, diagnostik och diagnoskriterier varierar mellan olika epidemiologiska studier som också är genomförda vid skilda tidpunkter i länder med varierande sjukvårdsstruktur och sociodeografiska förhållanden. De nyare studierna från Finland, Danmark och Sverige visar dock att såväl egentlig depression som mildare depressiva tillstånd är mycket vanliga i primärvården [15,29,125].

Det finns inte någon samlad nationell eller regional statistik över diagnoser och medicinska åtgärder i primärvården. Sådana uppgifter efterfrågas i allmänhet inte av sjukvårdshuvudmännen (ersättningen till primärvården är i huvudsak inte relaterad till diagnos eller åtgärd). Det finns inte heller någon skyldighet för primärvården att rapportera till

centrala register, motsvarande det som gäller för den sjukhusbundna vården. Således finns inte heller någon samlad nationell eller regional statistik om förekomst av depressioner i svensk primärvård eller annan öppenvård.

Under senare år har alltfler vårdcentraler, i och med övergång till datoriserade journalsystem, infört diagnosregistrering, framför allt som underlag för internt kvalitetsarbete.

Tillgänglig diagnosstatistik från allmänläkarmottagningar visar i regel betydligt lägre frekvens av depressioner än vad som motsvarar sjukdomens vanlighet i befolkningen. Vid vårdcentralen i Tierp, varifrån diagnoser för alla läkarbesök årligen redovisats sedan 1976, har depressionsdiagnoser varit mycket sparsamt förekommande. De utgjorde 1997 9 promille av besöken hos allmänläkare [152]. När norska allmänläkare skulle rekrytera patienter från den egna mottagningen, för en stor studie av depressionsbehandling i primärvården, utgjorde dessa omkring en halv procent av alla som sökte [92].

Statistik från det svenska apoteksmonopolet ger upplysningar om användning av antidepressiva läkemedel. Under 1990-talet har användningen av sådana läkemedel fyrfaldigats i den svenska befolkningen [55], och ungefär 75 procent av antidepressiva läkemedel förskrivs i primärvården. Även om många antidepressiva medel också är godkända för flera olika ångesttillstånd är depressioner det vanligaste användningsområdet.

I vilken utsträckning upptäcks och behandlas depression i primärvården?

Man har i olika studier funnit att 50 till 70 procent av patienter som faktiskt hade en depression inte diagnostiseras som deprimerade vid besök hos allmänläkare [15,34,63,74,126,150]. Enstaka studier har däremot visat betydligt högre grad av diagnostisering, speciellt om de depressiva symtomen motsvarar läroboksbeskrivningar [25,26]. I en delstudie inom Michigan Depression Project där primärvårdspatienter bedömdes med SCID-intervjuer fann man att sannolikheten att allmänläkare uppmärk-

sammade depression var störst i de fall de kände till att patienten tidigare varit deprimerad [34].

I en befolkningsbaserad intervjustudie enligt CIDI fann man att endast 40 procent av tyska ungdomar i åldrarna 14–24 år som uppfyllde kriterier för egentlig depression haft någon kontakt med sjukvården för sin depression [177]. Det framgick dock inte i vilken utsträckning de besökt allmänläkare. Vid jämförelse med utfallet av självadministrerad diagnostisk screening för psykisk ohälsa, bl a depression (PRIME-MD), fann man att patienter över 65 år vid en öppenvårdsklinik i Michigan i USA fick psykiatrisk diagnos och behandling i mindre utsträckning än yngre patienter [159].

Det framförs ibland att depressioner som initialt inte uppmärksammas i primärvården dock fångas upp vid senare besök. Vid en populationsbaserad studie i Arkansas (USA), där 98 patienter som identifierats som deprimerade följdes av oberoende forskare under 1 år, fann man dock att mycket få fall identifierades hos allmänläkare efter det första besöket. Inräknat de som inte besökte någon läkare förblev hälften av de deprimerade upptäckta under hela uppföljningsperioden [121].

I en studie av patienter hos 50 allmänläkare i Michigan, USA, fann man att läkarnas handläggning av depression i betydande utsträckning påverkades av andra överväganden än om gängse depressionskriterier var uppfyllda [77]. Faktorer som påverkade behandlingsbeslut var exempelvis besvärens svårighetsgrad, i vilket sjukdomsskede patienten befann sig i och inte minst av hur väl läkaren och patienten kände varandra.

I många av de fall då diagnos inte dokumenteras torde dock allmänläkaren vara väl medveten om patientens depression, men väljer att inte ange detta, t ex vid svår somatisk sjukdom eller uppenbara psykosociala problem. En del läkare är också mer eller mindre obenägna att ge patienter som är nedstämda en psykiatrisk ”etikett” [52]. I USA gör det bristfälliga försäkringsskyddet för psykiatriska problem att många läkare avsiktligt undviker depressionsdiagnoser [120].

Psykiatrer möter i regel deprimerade patienter när problematiken redan uppmärksammats av andra läkare eller av patienten själv. Allmänläkaren däremot, träffar patienter med skilda besvär och önskemål där depression inte alltid ter sig som det för tillfället mest framträdande eller prioriterade problemet [76]. Man har i populationsbaserade studier visat att depression ofta förekommer tillsammans med kroniska kroppsliga tillstånd som hjärt-kärlsjukdom, neurologiska sjukdomar, ledgångsreumatism och cancer [116,178].

I en studie från nordamerikansk primärvård, innefattande 240 patienter med kriteriebaserad depression, fann man att förekomst av samtidiga somatiska besvär minskade allmänläkarens uppmärksamhet på deprimerade patienters symtom. Detta gällde såväl initialt som i samband med de återbesök det närmaste halvåret som 92 av dessa patienter gjorde [103,117]. Samtidigt visar många studier att prognosen för depressioner vid samtidig kroppslig sjukdom är sämre än om depressionen drabbar personer utan kroppslig sjukdom. Kunskaperna om behandling av depression vid samtidig somatisk sjukdom redovisas i ett annat kapitel i denna rapport.

I en studie från brittisk primärvård jämfördes konsultationens innehåll för 72 kvinnor vilkas depression uppmärksammats respektive inte uppmärksammats vid besök hos allmänläkare. Risken att allmänläkaren skulle förbise depressionsdiagnos var 10 gånger så stor i de fall patienten inte själv berättade om sin nedstämdhet, eller gjorde detta först i slutet av konsultationen, jämfört med om patienten direkt och spontant berättade hur hon mådde [156].

Allmänläkarens sätt att närma sig patienter med tecken till nedstämdhet är således av avgörande betydelse för en korrekt diagnos. Olika läkare har olika sätt. Vid analys av videoinspelade fokusgrupper med 21 allmänläkare från Washington, Alabama och New Hampshire identifierades tre olika förhållningssätt till patienter med depression; ett biomedicinskt med fokus i första hand på somatiska besvär, ett psykosocialt och ett där dessa bägge kombinerades [27].

I den tidigare nämnda väntrumsstudien från Michigan med strukturerade SCID-intervjuer fann man att allmänläkare identifierade svåra depressioner i signifikant större utsträckning än mildare former [35]. Dessa resultat bekräftas i en annan amerikansk och en brittisk primärvårdsstudie där man fann starka samband mellan depressionens svårighetsgrad och sannolikheten att den skulle uppmärksammas av behandlande allmänläkare [37,78].

Långt ifrån alla med depression kommer i kontakt med sjukvården. Många drar sig för att söka läkarhjälp, särskilt när besvären inte är så framträdande. I en brittisk studie baserad på intervjuer och gruppdiskussioner med slumpvis valda personer från olika distrikt angav upp till 60 procent motstånd eller tvekan att söka läkare vid depression. Tre fjärdedelar trodde att antidepressiva läkemedel var vanebildande [109].

I en studie från Umeå besvarade 254 oselektade patienter i åldrarna 18–65 år vid fyra vårdcentraler en väntrumsenkät (Hospital Anxiety and Depression Scale) i avsikt att identifiera aktuella fall av depression och ångest. Flertalet angav kroppsliga besvär som kontaktorsak och en mindre del diagnostiserades som deprimerade [15].

Som ovan relaterats får i storleksordningen hälften till två tredjedelar av deprimerade patienter som söker i primärvården en korrekt diagnos. Av de som identifieras som deprimerade får, enligt olika inventeringar, ungefär samma andel adekvat behandling [64,130,142,145,167]. Således blir endast omkring var fjärde deprimerad patient i primärvården omhändertagen på ett tillfredsställande sätt. Den enda svenska studien visar på liknande låga siffror för behandling [14,15].

I en naturalistisk nordamerikansk studie följdes 188 patienter med diagnostiserad depression under ett och ett halvt år efter inledd behandling i öppen vård. Man fann inte några könsskillnader när det gällde prognostiska faktorer eller behandlingsresultat [182].

Vad är utmärkande för depressioner i primärvården?

Depressioner i primärvården ter sig ofta okaraktäristiska med sömnbesvär, oro och trötthet som mer framträdande symtom än nedstämdhet, vilket kan göra dessa tillstånd svåra att identifiera. Detta gäller låggradig såväl som egentlig depression [151]. Deprimerade patienter i primärvården tenderar också att ha lindrigare symtom och mindre psykiatrisk sjukdomsbörda än de som behandlas inom psykiatri [78,132]. I den tidigare nämnda norska studien av depressionsbehandling i primärvården fann man att 18 procent av de konsekutiva deprimerade patienterna var djupt nedstämda [92].

Vid kartläggning av den psykiska och somatiska symtomprofilen hos 618 öppenvårdspatienter vid en universitetsanknuten primärvårdsmottagning i Pittsburgh, USA fann man att kroppsliga besvär, speciellt allmänna symtom och värk i leder och muskler var överrepresenterade hos patienter med lindrig, särskilt inte tidigare diagnostiserad, depression [31].

I en screeningstudie från WHO genomförd 1991–1992 i 14 länder, (dock inte i Sverige) fann man mycket varierande förekomst av somatiska besvär hos deprimerade patienter i primärvården. Mellan 45 och 95 procent av patienter som uppfyllde angivna depressionskriterier angav endast somatiska, ofta flera diffusa besvär [143].

Deprimerade patienter har ofta, som visats i studier bl a från USA och Holland, betydande nedsättning av fysisk och psykisk funktionsförmåga, samt även högt sjukvårdsutnyttjande [66,104,169,170,174,179]. Sjukskrivning är omkring 5 gånger så vanlig vid egentlig depression och 1,5 gånger så vanlig vid lindrigare former som hos befolkningen i övrigt [19]. Deprimerade patienters sjukdomsbörda kan vara fullt jämförbar med svår somatisk sjukdom, t ex avancerad hjärt-kärlsjukdom [169].

Även när det gäller mindre allvarlig depression finns starka samband med ökat sjukvårdsutnyttjande, sjukskrivning och även suicid [58]. Egentlig depression förekommer ofta tillsammans med andra sjukdomstillstånd och ses enligt olika uppskattningar hos 20–40 procent av alla hjärtinfarktpatienter [48]. Vid stroke anges andelen deprimerade till

25–50 procent, vid cancer upp till 50 procent, vid kronisk smärta 30 procent och vid svårt öronsus (tinnitus) 60 procent [51].

En aktuell rapport från Socialstyrelsen ger klart belägg för att psykosociala påfrestningar, särskilt inom arbetslivet, innebär ökad risk för depression [1]. Även påfrestningar i familjen kan leda till depression. I en brittisk studie där alla över 65 år som bodde i vissa distrikt, sammanlagt 700 personer, genomgick en standardiserad psykiatrisk intervju, fann man att vård av psykiatriskt, men inte somatiskt långtidssjuk närstående innebar ökad risk för depression i jämförelse med samboende utan vare sig kroppsliga eller psykiska problem, men inte jämfört med ensamboende [88].

Vilka resultat uppnås i primärvården vid behandling av patienter med depression?

I flertalet randomiserade kontrollerade studier av depressionsbehandling i primärvården används minskning av depressionsspecifika symtom och besvär som huvudsakliga effektmått. Inverkan på sjukdomsrelaterad livskvalitet anges mer sällan, liksom förekomst av självmordsförsök och självmord. I regel fokuseras på avgränsade sjukdomsepisoder med observationstider som längst upp till 1 år. Prospektiva uppföljningsstudier över flera år av depressionsbenägna patienter och deras långsiktiga omhändertagande i primärvården saknas.

Vid uppföljning upp till 24 månader av 225 patienter som ingick i en nordamerikansk läkemedelsstudie av primärvårdspatienter med psykiatriskt verifierad depression fann man att andelen som efter 6 månader uppfyllde kriterierna för egentlig depression låg tämligen stabilt på cirka 10 procent under resten av uppföljningstiden, medan andelen helt tillfrisknade stabiliserades kring 45 procent. Risken för återinsjuknade var starkt kopplat till graden av symtomfrihet efter 3 månader [138].

I en retrospektiv holländsk studie följde man upp en historisk kohort av 222 patienter från fyra vårdcentraler med förstagångsdepression under åren 1971–85 upp under 10–15 år med hjälp av journal- och registerdata. Nästan 60 procent av dessa patienter återinsjuknade inte under uppfölj-

ningstiden. Dödligheten var inte signifikant högre än i en jämförbar kontrollgrupp av primärvårdspatienter utan depressionsdiagnos. Det inträffade två suicidfall och tio suicidförsök [162].

I en senare enkätstudie, baserad på 126 patienter ur samma patientmaterial fann man inga skillnader jämfört med en kontrollgrupp när det gällde socialt stöd. När det gällde "emotional coping" skattade sig depressionsgruppen lägre än kontrollgruppen, lägst de som haft återkommande depressioner [164].

I en litteraturgenomgång av samma författargrupp identifierades nio studier med lång uppföljningstid, varav två i primärvård och sju baserade på befolkningsurval [163]. Man fann en genomsnittlig risk för återinsjuknanden på ungefär 40 procent efter 5–10 år. Detta är betydligt lägre siffror än de studier som baseras på depressionspatienter inom psykiatrin och där risken för återinsjuknande under samma tidsperiod ligger närmare 90 procent.

Moderna vårdprogram och riktlinjer för depressionsbehandling rekommenderar i allmänhet läkemedelsbehandling vid egentlig depression oavsett eventuellt utlösande orsaker [86]. På senare år har det skett en allmän övergång från tricykliska antidepressiva till SSRI-preparat. En metaanalys av 11 studier i primärvården fann att effekten var densamma, men att betydligt fler (20 procent) avbröt behandlingen med tricykliska pga biverkningar [89]. Analysens tillförlitlighet begränsas dock av att studierna oftast var små och av måttlig kvalitet.

Flera studier från både USA och Sverige där man använt registerdata har också visat att patienter som ordinerats SSRI-preparat fortsätter sin behandling längre än de som fått tricykliska, eller att de i större utsträckning behandlas med doser som överensstämmer med kliniska riktlinjer [41,56].

Betydelsen av ett väl fungerande psykosocialt stöd i vården betonas alltmär. Särskilt inom brittisk primärvård har "counselling", ungefär psykologisk rådgivning, blivit ett begrepp. Flera systematiska genomgångar har gjorts, men antalet primärstudier är endast sex stycken [8,17,18].

Slutsatsen av dessa är att på kort sikt är psykologisk rådgivning överlägsen rutinmässigt omhändertagande, och mycket uppskattad av patienterna, men på längre sikt ses inga skillnader.

Det är vanligt att patienter som ingår i depressionsstudier tillfrisknar spontant under uppföljningsperioden oavsett behandling. Det är likaså vanligt i sådana studier att effekterna av aktiv behandling är otillräcklig. Den tidigare nämnda NORDEP-studien med konsekutiva deprimerade patienter som diagnostiserats och behandlats av norska allmänläkare visar att 47 procent av de som fått placebotabletter och – här inte närmare definierat – psykologiskt stöd svarat på behandlingen. Behandlingssvar definierades i denna studie som minst 50 procent förbättring vid skattning med Montgomery Åsbergs skala efter 24 veckor. Motsvarande andel för de som fått psykologiskt stöd samt sertralin eller mianserin var 61 och 54 procent [92].

I en brittisk randomiserad kontrollerad primärvårdsstudie jämfördes psykologisk behandling (problemlösningsträning) med läkemedel (amitriptylin/placebo) och sedvanligt omhändertagande vid egentlig depression. Sammanlagt 91 patienter rekryterades från olika allmänläkare i Oxford. Man fann efter 6 och 12 veckors behandling signifikanta skillnader till förmån för aktiv behandling. Däremot fanns inga avgörande skillnader mellan läkemedel och psykologisk behandling (sex behandlingstillfällen à 30–60 minuter). Dock uppfyllde efter 12 veckor fortfarande 40–50 procent av de patienter som erhållit aktiv behandling angivna inklusionskriterier för depression [101].

En liknande studie från samma forskargrupp använde sjuksköterskor för den psykologiska terapin och inkluderade 90 patienter med olika psykiska problem [99]. Man såg inga skillnader i symtomminskning mellan sköterskebehandlingen och standardbehandling av läkare, men sjukfrånvaron minskade mer i den sköterskebehandlade gruppen.

I en senare studie från samma forskargrupp gjordes en liknande randomiserad kontrollerad jämförelse med 12 månaders uppföljning mellan 12 veckors behandling med antingen SSRI-preparat (fluvoxamin eller paroxetin), problemlösningsträning, eller en kombination av farmaka

och psykologisk behandling [100]. Av 151 randomiserade patienter fullföljde 116. Man fann helt jämförbara effekter av dessa behandlingsmetoder var för sig, men inga tilläggseffekter när de kombinerades. Den psykologiska behandlingen kunde med oförändrad verkan ges av särskilt utbildade sjuksköterskor. Mellan hälften och en tredjedel av patienterna hade fortfarande efter 12 månader kvarstående tecken till depression. Det bör observeras att patienternas depression i bägge dessa studier behandlades av psykiatrer och specialutbildade allmänläkare, således inte av patientens ordinarie allmänläkare.

I likartade randomiserade kontrollerade studier baserade på deprimerade patienter som rekryterats från nordamerikanska allmänläkares och invärtesmedicinäres väntrum fann man att tricykliska antidepressiva och interpersonell psykoterapi var likvärdiga [22], respektive överlägsna sedvanlig behandling [131]. Men även i dessa studier var endast i storleksordningen 50–60 procent av de som fått aktiv behandling fria från sin depression vid observationstidens slut, här efter 8 månader.

I en kohortstudie med 88 deprimerade patienter hos nordamerikanska allmänläkare fann man efter 4 månader ingen skillnad i symtomreduktion mellan de 49 som fullföljt och övriga som inte fullföljt adekvat läkemedelsbehandling under minst 1 månad [141]. De bägge grupperna skilde sig inte med avseende på ålder, kön, samsjuklighet, eller initial svårighetsgrad.

I en nordamerikansk randomiserad kontrollerad studie jämfördes under 7 månader sedvanligt omhändertagande av deprimerade patienter hos allmänläkare med ett strukturerat behandlingsprogram i samarbete mellan allmänläkare och psykiatrer. I studien ingick 91 patienter med egentlig depression och 126 med ”minor” depression. Symtomreduktion och patienttillfredsställelse förbättrades signifikant endast för de med egentlig depression [68].

I en uppföljande studie genomfördes ett liknande interventionsprogram i samarbete mellan allmänläkare och psykologer som var knutna till primärvården. Man fann även här positiva effekter jämfört med sedvanlig behandling, men endast för patienter med egentlig depression [60].

I en nordamerikansk studie randomiserades 415 äldre primärvårdspatienter med "minor" depression eller dystymi till behandling med paroxetin upp till 40 mg/dag, problemlösningsterapi eller placebo. Behandlingen med paroxetin var effektivare än den psykologiska, men det bedömdes att 47, 66 respektive 51 procent inte hade tillfrisknat efter 11 veckors behandling [173].

I en likaledes nordamerikansk studie randomiserades 302 deprimerade patienter i primärvården till antingen sedvanlig behandling samt ett strukturerat stöd av sjuksköterska per telefon eller till enbart sedvanlig behandling [54]. Studien pågick i 6 månader och den sköterskeförsärkta behandlingen var signifikant effektivare än rutinbehandling vid uppföljning efter 6 veckor och 6 månader. Efter 6 månader hade 57 procent av interventionsgruppens patienter mot 38 procent i kontrollgruppen fått en åtminstone halverad symtomnivå.

I den tidigare nämnda 24-veckorsstudien av Malt och medarbetare randomiserades 372 konsekutiva patienter med kriteriebaserad depression (varav 326 med egentlig depression) till behandling av allmänläkare med sertralin, mianserin, respektive placebo med tillägg av strukturerat psykologiskt stöd [92]. Andelen patienter som uppnådde 50 procents förbättring vid skattning med Montgomery Åsberg-skalan var 61, 54 respektive 47 procent. Skillnaden i förhållande till placebo var signifikant för sertralin, men inte för mianserin. Effekten var större för kvinnliga patienter och för patienter med tidigare depressiva episoder.

I en svensk dubbelblind 24-veckors multicenterstudie med 308 patienter med egentlig depression som rekryterats från 39 olika vårdcentraler jämfördes sertralin (50–150 mg) med citalopram (20–60 mg). Man fann ingen signifikant skillnad mellan de bägge behandlingsalternativen. Andelen patienter som vid behandlingstidens slut uppnådde 50 procent förbättring enligt Montgomery Åsberg var här betydligt högre, 76 respektive 81 procent [42].

I några av de studier som här presenterats redovisas antalet patienter som under och efter behandling fortfarande uppfyller ingångskriterierna för depression. I flertalet studier definieras dock behandlingssvar som minst

50 procent förbättrat resultat mätt som skattningspoäng på depressions-skala. Här redovisas dock i allmänhet inte andelen patienter (sannolikt lägre) som inte längre uppfyller givna depressionskriterier.

Det är sannolikt så att i storleksordningen hälften av de patienter som behandlas för depression i primärvården inte blir besvärsfria under observationstider upp till 1 år – och detta oberoende av vilken behandling som ges. Inga studier har dock publicerats där man systematiskt prövat alternativa behandlingar sedan den ursprungliga behandlingen inte visat sig vara verksam.

Många studier och systematiska sammanställningar av dessa talar för att screening och tidig depressionsdiagnostik av primärvårdspatienter inte i sig förbättrar behandlingsinsatser eller resultat av dessa [46,47,108,127].

Det är inte heller självklart att en initialt verksam behandling är till fördel för patienten även på längre sikt. I en nordamerikansk studie fann man, vid uppföljning efter 19 månader av 116 patienter med egentlig depression där 63 följt ett strukturerat behandlingsprogram och övriga 53 fått sedvanlig behandling i primärvården, inga väsentliga skillnader i behandlingsresultat [78]. Skillnader till behandlingsprogrammets fördel hade dock noterats efter 4 och 7 månader.

En intressant fråga i detta sammanhang är vad som händer om deprimerade patienter inte får någon behandling alls. Det har i flera olika studier visats att primärvårdspatienter med depression som inte uppmärksammas inom sjukvården haft i stort sett samma prognos som jämförbara patienter som identifierats och behandlats.

Inom ramen för den tidigare nämnda WHO-studien av psykiska hälsoproblem i 14 länder gjordes uppföljande depressionsskattningar av primärvårdspatienter som utifrån intervjuer och skattningsformulär bedömts vara deprimerade. Man fann vid uppföljning efter 12 månader att de 42 procent av patienterna vilkas depression uppmärksammats av deras allmänläkare inte förbättrades i större utsträckning än de som förblivit oupptäckta. De med oupptäckt depression hade dock de lindrigaste besvären [49,139].

I en brittisk randomiserad kontrollerad studie följdes konsekutiva deprimerade patienter hos allmänläkare i Liverpool. Patienterna hade genom ett screeningförfarande identifierats av oberoende bedömare [39]. I hälften av fallen hade patientens allmänläkare informerats om resultaten av screeningundersökningen. Vid förnyad depressionsskattning efter 6 respektive 12 månader fann man ingen skillnad i depressionsförlopp mellan de patienter vilkas läkare fått kännedom, respektive inte fått kännedom om screeningresultatet.

En förklaring till utebliven effekt av gängse behandlingsstrategier när de tillämpas i primärvården kan vara bristande följsamhet till givna ordinationer [64,145], i många fall till följd av att patienterna har en negativ inställning till psykofarmaka [109].

Utebliven behandlingseffekt kan också vara kopplat till förekomst av sociala problem, då också många allmänläkare väljer att inte sätta in läkemedelsbehandling. Det finns också stöd för att minskad social påfrestning är en prognostiskt gynnsam faktor. Förekomst av olika personlighetsstörningar hos deprimerade patienter kan också försvåra adekvat handläggning i primärvården [105,115]. I den tidigare nämnda NIMH-studien var behandlingsresultaten signifikant sämre för deprimerade öppenvårdspatienter med personlighetsstörningar jämfört med patienter som inte hade sådana störningar [136]. Om personlighetsstörning, som denna studie pekar på, skulle vara en viktig förklaring till utebliven eller otillräcklig behandlingseffekt bör det vara väsentligt att driva diagnostiken längre och identifiera de som har sådana störningar. Det är därför angeläget med ytterligare forskning inom detta område. Litteraturen om sådan samsjuklighet hos deprimerade psykiatriska patienter visar dock inte på något säkert samband mellan förekomst av personlighetsstörning och behandlingseffekt.

Således saknas övertygande empiriskt stöd för nyttan av screening och skärpt diagnostik av sådana, ofta lindriga och atypiska, depressiva tillstånd som är vanliga i primärvården. Det måste dock betonas här att avsaknad av evidens inte är detsamma som avsaknad av effekt eller nytta.

Hur kan diagnostik och behandling av depressioner i primärvården förbättras?

Olika studier talar för att möjligheterna att upptäcka depressioner i stor utsträckning är beroende av hur patient–läkarrelationen fungerar och därmed är kopplad till konsultationens innehåll och kvalitet. Läkare som ställer frågor med socialt och psykologiskt innehåll, använder sig av öppna frågor, har ögonkontakt med patienten, undviker att avbryta och inte jäktar på upptäcker fler patienter med depression [94,96].

Patientenkäter, även förenklade sådana med endast en [175] eller två [171] frågor om depression har visats kunna identifiera deprimerade patienter med i stort sett samma säkerhet som mer omfattande frågebatterier. Vid metaanalys av fyra randomiserade kontrollerade studier med totalt 2 457 patienter i icke psykiatrisk praxis fann man dock att återföring av patienters egenskattningar (enligt Beck, GHQ, Zung, SF-36) till behandlande läkare inte ledde till att läkarna i större utsträckning uppmärksammade patienternas depressioner [46]. Tidig upptäckt i primärvården med hjälp av frågebatterier eller enstaka frågor har inte visats ha någon positiv inverkan på sjukdomsförloppet [38,80].

Försök att spåra depressioner i befolkningen eller bland vårdsökande genererar också ett betydande arbete med att följa upp och verifiera positiva fynd. Vid värdering av tillförlitligheten hos nio ofta använda frågeformulär för depressionsskattning fann Mulrow och medarbetare att sensitivitet och specificitet för de olika instrumenten i genomsnitt var 84 respektive 72 procent. Detta skulle, med en depressionsprevalens på 5 procent, generera 4 sant och 27 falskt positiva fall per hundra undersökta [98].

Det har gjorts många försök att med utbildningsinsatser, vårdprogram och expertstöd förbättra omhändertagandet av deprimerade patienter i primärvården. Flera studier redovisar positiva resultat. I den så kallade Gotlandsstudien påvisades förbättrad diagnostik och behandling av depressioner i primärvården. Studien saknade dock kontrollgrupp. Efter en 2-dagarsutbildning om handläggning av depressioner för 18 allmänläkare på Gotland ökade förskrivningen av antidepressiva, samtidigt som förskrivningen av lugnande medel minskade, liksom intagningar på

sjukhus för depression och självmordsförsök [122,124]. Man noterade också en tillfällig nedgång i antalet självmord, som dock inte direkt kan hänföras till interventionen. De positiva effekter som uppträdde gällde endast för kvinnliga patienter. Effekterna av denna intervention sågs dock inte vid uppföljning efter 2 år [123]. En bidragande förklaring skulle kunna vara att flera av de läkare som gått igenom utbildningsprogrammet då hade slutat sin tjänstgöring.

I en randomiserad kontrollerad studie gavs 163 allmänläkare anslutna till olika nordamerikanska sjukförsäkringssystem fortbildning i depressionsbehandling och kliniskt stöd vid handläggning av deprimerade patienter. Interventionen innefattade även patientutbildning. Man fann i interventionsgruppen signifikant bättre behandlingseffekter efter upp till 12 månader jämfört med sedvanlig handläggning [70]. Denna studie gällde dock endast patienter som samtidigt hade ett högt sjukvårdsutnyttjande.

Effekterna av att införa ett vårdprogram vid depressionsbehandling värderades i en randomiserad kontrollerad studie med 60 brittiska allmänläkare. Diagnostik och behandlingsresultat förbättrades hos de läkare som fick individuell information om programmet jämfört med hos de som fick ta del av programmet utan personlig information [7].

Man fann i en kontrollerad kanadensisk studie måttlig symtomreduktion vid behandling av deprimerade patienter när 42 allmänläkare randomiserades till intervention med 3 timmars strukturerad utbildning samt tillgång till en psykiater, respektive till att inte få någon särskild utbildning eller stöd [180]. Såväl patienternas självskattningar som behandlande läkares bedömning av depressionsförekomst efter 6 månader visade bättre resultat i interventionsgruppen än i kontrollgruppen.

I en annan brittisk studie randomiserades 197 deprimerade patienter, vilkas allmänläkare bedömde att de kunde ha nytta av strukturerat psykologiskt stöd, till antingen fortsatt sedvanlig handläggning eller till kompletterande stöd med kognitiv eller psykodynamisk behandling [165]. Efter 4 månader hade de som fått psykologiskt stöd förbättrats signifikant jämfört med de som fick sedvanlig handläggning.

Efter 12 månader sågs däremot inga skillnader i depressionssymtom. Den psykologiska behandlingen bedömdes intressant nog, trots utebliven långtidseffekt, vara kostnadseffektiv även efter 12 månader [16].

Framgångsrik depressionsbehandling kan ha gynnsam inverkan också på livskvalitet, somatiska besvär och vårdbehov. Vid jämförelse mellan intensifierad och sedvanlig behandling av deprimerade patienter i primärvård har i flera studier somatiska besvär och livskvalitet förbättrats [32,140]. Adekvat behandling av högkonsumer av vård med depressiva symtom har visats ha positiva effekter även när det gäller vårdutnyttjande [69].

Inte bara läkare utan också sjuksköterskor och annan personal i primärvården har viktiga uppgifter i behandlingen av deprimerade patienter. I den tidigare nämnda jämförelsen mellan patienter som förutom sedvanlig behandling hos allmänläkare även fått strukturerat stöd av sjuksköterska per telefon och patienter som endast träffat sin allmänläkare uppnåddes signifikant bättre symtomreduktion i interventionsgruppen [54].

I ett randomiserat kontrollerat försök att med hjälp av upplysningsmaterial och stöd av sjuksköterska förbättra brittiska primärvårdspatienters följsamhet till ordinerad läkemedelsbehandling vid depression uppnåddes bättre följsamhet, men endast marginella effekter på behandlingsresultaten [106].

Gemensamt för flertalet här redovisade studier som visat positiva effekter av program för att förbättra omhändertagandet av deprimerade patienter i primärvården är att psykiatrer eller annan specialutbildad personal aktivt deltagit i behandlingen. Man kan därför knappast, utifrån dessa studier, dra några säkra slutsatser om och hur diagnostik och behandling av depressioner kan förbättras inom ramen för de resurser som primärvården för närvarande har tillgång till.

Det finns dock också välgjorda kontrollerade studier där man inte kunnat påvisa positiva effekter av olika program för att förbättra omhändertagandet i primärvården av deprimerade patienter. I en randomiserad

kontrollerad studie vid nio brittiska allmänläkarmottagningar fann man efter 6 och 12 månader inget säkert mervärde av kognitiv eller psykodynamisk behandling som tillägg till sedvanlig handläggning [146,147]. I studien ingick 181 patienter som varit deprimerade under minst 6 månader.

Effekterna av strukturerat stöd från psykiatrisk konsult på social funktionsförmåga och välbefinnande studerades i en randomiserad kontrollerad studie med 228 långvarigt deprimerade patienter vid fyra nordamerikanska vårdcentraler [83]. Patienterna följdes efter 1, 3 och 6 månader, varvid endast marginella behandlingsvinster av psykiaterinsatserna (mätt med bl a SF-36) kunde konstateras.

I en randomiserad kontrollerad studie av 1 356 konsekutiva allmänläkarpatienter med depression från olika "managed care"-program i USA jämfördes ett omfattande interventionsprogram med sedvanlig handläggning. Interventionsprogrammet innefattade särskilda satsningar på intern kvalitetsutveckling, utbildningsinsatser; individuella behandlingsplaner och särskilda sjuksköterskeinsatser. Man fann endast måttliga skillnader i behandlingsresultat. Efter 6 månader hade 40 procent i interventionsgruppen och 55 procent i referensgruppen inte ens halverat sina depressionssymtom [168].

Vid utvärdering av ett 3-dagars utbildningsprogram med inriktning på diagnostik och behandling av depression i finsk primärvård fann man att andelen upptäckta fall av depression (mätt genom självskattning enligt Beck) inte förändrades, medan handläggningsrutinerna endast förbättrades marginellt [75].

I en holländsk studie jämfördes allmänläkares diagnostik och behandling av depression före och efter genomgång av ett strukturerat utbildningsprogram. Efter genomgången utbildning identifierades fortfarande mindre än 50 procent av patienterna med en kriteriebaserad depression. Dock sågs signifikanta förbättringar när det gällde behandlingsrutiner. Förbättrade resultat kunde redovisas efter 3 månaders behandling, men någon långsiktig förbättring av behandlingsresultaten efter genomförd utbildning sågs inte [155,161].

Inte heller i the Hampshire Depression Project sågs någon positiv effekt i interventionsgruppen. Detta är en stor randomiserad kontrollerad studie med ett representativt urval av 60 brittiska allmänläkarmottagningar och 21 409 undersökta patienter. Man har i denna studie jämfört olika typer av utbildningsinsatser (bl a smågruppsseminarier, rollspel och videodemonstrationer), samt återföring till allmänläkare med sedvanliga rutiner. Detta gällde både depressionsdiagnostik och behandlingsresultat efter 6 veckor och 6 månader [153]. Författarna tror själva att avsaknaden av effekt berodde på att insatserna var för begränsade till utbildning och inte också omfattade förbättrade behandlingsrutiner.

Även i en randomiserad studie med utbildningsinsatser och stöd för diagnostik och behandling vid två allmänläkarmottagningar i staten Washington av patienter med hög psykisk belastning och högt sjukvårdsutnyttjande, bl a sådana med depression, uteblev förväntade positiva behandlingseffekter [65]. Grad och typ av depression var dock inte närmare karakteriserad i denna studie.

I en kvasiexperimentell före–efterjämförelse av ett omfattande 12-månaders utbildningsprogram för allmänläkare om depression fann man ingen bestående effekt på behandlingens omfattning eller resultat [81].

I en randomiserad kontrollerad studie, innefattande 613 patienter som av allmänläkare diagnostiserats som deprimerade och som ordinerats antidepressiva farmaka, jämfördes sedvanlig handläggning med dels standardiserad resultatåterföring till behandlande läkare, dels även individuella råd av psykiatrer. Ingen av dessa insatser innebar någon säkerställd behandlingstvinst för patienterna [144].

Vid en jämförelse bland amerikanska primärvårdsläkare mellan rutinmässigt omhändertagande, korta strukturerade utbildningsinsatser riktade till allmänläkare (academic detailing), eller sådana utbildningsinsatser i kombination med ett program för intern kvalitetsutveckling fann man i en randomiserad kontrollerad studie inte någon effekt av insatserna på följsamhet till nationella riktlinjer för depressionsbehandling [50].

I en brittisk studie randomiserades 84 allmänläkare i London att delta i ett utbildningsprogram för kognitiv behandling av depression, respektive ingen särskild utbildningsinsats. Man fann inga skillnader, vare sig när det gällde attityder till, respektive kunskaper om depression, eller behandlingseffekter för 272 deprimerade patienter som stod under dessa läkares behandling [73].

Det bör dock framhållas att de resultat som talar för en begränsad effekt av bättre diagnostik och behandling vid depression bör tolkas med försiktighet. I många fall finns uppenbara metodologiska svagheter t ex när det gäller representativitet, bortfall och diagnostisk säkerhet. Och möjligen är de mätmetoder som används för okänsliga för bedömning av primärvårdspatienters behandlingsnytta – inte ”kalibrerade” för de nedre mätområden som är aktuella vid bedömning av djup och omfattning av de depressioner som vanligen förekommer i primärvården.

Flertalet behandlingsstudier jämför effekterna av fasta behandlingsalternativ och ger således ingen uppfattning om vilken eventuellt ökad behandlingseffekt som kan uppnås vid successiv prövning av olika behandlingsalternativ. I verkliga behandlingssituationer är det naturligt att pröva något annat när det första behandlingsförsöket inte ger önskat resultat. Det finns också visst stöd för att systematisk uppföljning av depressionsbehandling i primärvården kan förbättra behandlingsresultaten avsevärt [22,70,142].

Sammanfattningsvis är ett huvudproblem med de flesta studier av deprimerade patienter i primärvården bristen på enhetliga och precisa diagnoskriterier. Då det tidigare saknats etablerade kriterier för svårighetsgrad och funktionsnedsättning (vilket senare inarbetats i DSM-IV) har det heller inte funnits någon allmänt omfattad definition av kliniskt betydelsefull depression. Med den begränsade kunskap som idag finns om de förhållandevis lindriga former av depressiva tillstånd som är vanligt förekommande i primärvården kan man även ifrågasätta om de diagnoskriterier och behandlingsriktlinjer som etablerats inom psykiatrin är fullt tillämpliga också inom primärvården. I de flesta studier saknas ingångsuppgifter om sjukdomens aktuella skede (början eller slutet av en

depressiv episod), varför den kliniska betydelsen av olika behandlingsinsatser är svår att värdera. Vidare saknas uppgifter om somatisk och psykiatrisk samsjuklighet hos deprimerade patienter i primärvården i flertalet studier.

Få av de i detta kapitel granskade studierna baseras på representativa urval av deprimerade patienter vid de studerade mottagningarna; i allmänhet är patienterna inte konsekutivt rekryterade. Vidare har, i flertalet fall, patienterna inkluderats av behandlande läkare, inte av oberoende bedömare. I regel framgår inte heller i vad mån patientklientelen är representativa för patienterna på berörda allmänläkares patientlistor eller bland befolkningen i respektive områden. I många fall speglar heller inte studieuppläggnings primärvårdens vanliga villkor och verksamhet, t ex därför att interventionen innefattat extra resurser och stöd, eller att studiedesignen i sig påverkat de studerade mottagningarnas normala arbetsätt och förutsättningar. Detta är dock något som även gäller studier i psykiatriska vårdorganisationer.

En viktig begränsning är att det inte finns några randomiserade kontrollerade studier av långsiktig handläggning i primärvården av depressionsbenägna patienter. Det saknas således studier som följer primärvårdspatienter med depressioner över långa tidsperioder och inte enbart under en enskild depressionsepisod. Den potentiella betydelsen av kontinuitet och helhetssyn inom primärvården för denna utsatta patientgrupp kan därför inte värderas.

Det finns stora skillnader mellan olika länder när det gäller primärvårdens kompetens, dimensionering, tillgänglighet, organisation, arbetssätt och inte minst förankring och förtroende hos befolkningen. Resultaten från internationella studier av depressionsbehandling i primärvården kan därför inte utan vidare generaliseras till svenska förhållanden. Inte minst de talrika studierna från amerikansk primärvård med dess, jämfört med svenska förhållanden, mycket annorlunda primärvård och sjukvårdsorganisation har oftast måttlig relevans för verksamheten vid svenska allmänläkarmottagningar. Många av studierna kommer från ett litet antal, mycket aktiva, forskargrupper där samma grundmaterial återkommer i olika rapporter.

Flera systematiska litteraturgenomgångar och försök till metaanalyser av de här redovisade studierna har publicerats de senaste åren [45,47, 108]. Även om de skiljer sig i detaljer är den genomgående slutsatsen att en förutsättning för framgång är en sammansatt behandlingsinsats omfattande lättadministrerad patientscreening, utbildning av läkare, sjuksköterskor och patienter, datorbaserade beslutsstöd, insatser av bl a specialiserade sköterskor för att öka följsamhet med behandling och systematiskt följa behandlingseffekter, samt lättillgängligt stöd från psykoterapeutisk och psykiatrisk expertis. Den exakta betydelsen av och nödvändigheten att inkludera de enskilda komponenterna är inte tillräckligt studerade, men att enbart screening eller undervisning skulle öka behandlingseffekten förefaller inte vara fallet.

Ökade kunskaper om ”primärvårdens” depressioner uppnås främst genom kontrollerade randomiserade studier direkt i primärvårdens vardag, inte minst när det gäller naturalistiska strategier med individualiserad behandling baserad på observerade verkningar och biverkningar. Det behövs också stora multicenterstudier där behandling och uppföljning i primärvården av depressionsbenägna patienter följs under flera år med avseende på depressivitet, recidivbenägenhet, samsjuklighet, livskvalitet, sociala konsekvenser och suicidbenägenhet.

Det är också angeläget att studera om återkommande depressioner bör betraktas som andra kroniska sjukdomar och behandlas av specialiserade enheter antingen i primärvård eller inom psykiatri [3,4,71,107].

Det finns således ett stort behov av svenska interventionsstudier som förutsättningslöst prövar olika strategier för behandling i primärvården av oselektade patienter med varierande grad av nedstämdhet. Det bör finnas goda förutsättningar att initiera och genomföra sådana studier i samverkan mellan allmänmedicinska och andra forskargrupper, inte minst utifrån tvärvetenskapliga perspektiv. Sådana studier bör ha hög prioritet såväl vetenskapligt som för sjukvårdshuvudmannen och i ett bredare samhällsperspektiv.

Den begränsade evidens som finns idag när det gäller handläggning av depressioner i primärvården ska således inte tolkas som evidens för

bristande effekt. Snarare som en utmaning att pröva och belägga nyttan av den omfattande behandlingsarsenal som utvecklats för att förebygga, behandla och lindra depressioner i befolkningen. Inte minst behövs här studier på representativa svenska patientmaterial.

Sammanfattningsvis kan sägas att depressioner i primärvården är ett otillräckligt studerat område. Det finns knappast skäl att tro att behandlingar, vilkas nytta är väl belagd i andra vårdformer, inte skulle fungera för liknande patienter i primärvården. Det bör betonas att avsaknad av konklusiva studier om hur gängse diagnostiska och terapeutiska strategier fungerar för de oselektade patienter med varierande typ och grad av förstämningstillstånd som förekommer i primärvården inte innebär belägg för att de inte fungerar.

Tabell 1 Studier av enskilda behandlingsinsatser.

Författare År, referens	Population	Ålder	Diagnos	Behandling
Scott 1992 [133]	121	18–65	Egentlig depression	Sedvanligt omhänder- tagande av allmänläkare/ amitriptylin givet av psykiater/kognitiv behand- ling av psykolog/social rådgivning
Mynors-Wallis 1995 [101]	91	18–65	Egentlig depression	Problemlösning/ amitriptylin/placebo
Brown 1996 [22] Schulberg 1996 [131]	157	18–64	Egentlig depression	Psykiater (IPT)/ nortriptylin med konc bestämd dosering
Coulehan 1997 [32]	276	18–64	Egentlig depression	Nortriptylin/psykiater/ sedvanligt omhänder- tagande av allmänläkare
Ekselius 1997 [42]	308	18–70	Egentlig depression	Sertralin/citalopram
Ronalds 1997 [115]	143	18–65	Egentlig depression	Sedvanligt omhänder- tagande av allmänläkare, amitriptylin givet av psyki- ater, kognitiv behandling av psykiater, social rådgivning
Malt 1999 [92]	372	18–79	Depression (MADRS- poäng >40)	Psykiateriskt stöd/sertralin/ mianserin
Deijen 2000 [36]	1 048	18–85	Kliniskt deprimerade	Antidepressiv medicin och muntlig information och broschyr eller ljudband
Dowrick 2000 [40]	452	18–65	Egentl depr 71% Dystymi 16% Anpassn störn övr	a) problemlösning, b) föreläsningar om depressionsprofylax c) kontroll

Upp-följnings-tid	Effektmått	Effekt	Relevans för svensk primärvård
16 veckor	HRSD, "Social functioning scale", "personality assessment schedule"	Inte säker skillnad i behandlingsnytta	Medel
12 veckor	Psykologiska symtom, HRSD, Beck, social anpassning	Problemlösning likvärdigt med läkemedel, bättre än placebo	Medel
8 mån	HRSD	Psykoterapi likvärdig med läkemedel och betydligt bättre än rutinvård	Medel
8 mån	SF-36, "Global Assessment scale", "Duke Severity of Illness Checklist", HRSD, BDI	Förbättrad behandlingsnytta vid intervention	Begränsad
24 veckor	MADRS	Ingen signifikant skillnad	Hög
18 mån	HRSD, "Social functioning scale", "personality assessment schedule"	Ingen signifikant skillnad mellan grupperna. Ej randomiserad	Begränsad
24 veckor	MADRS	Aktiv behandling + stöd bättre än enbart stöd	Hög
6 veckor	Bortfall Biverkningsrapportering	Mindre bortfall och färre biverkningar efter broschyr eller band	Hög
6 och 12 mån	Genomförd behandl Symtomnivå	a = b > c (6 mån) a = b = c (12 mån)	Hög

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Population	Ålder	Diagnos	Behandling
Mynors Wallis 2000 [100]	151	18–65	Egentlig depression	Problemlösning/ fluvoxamin, paroxetin
Simpson 2000 [146]	181	18–70	Minst 14 poäng på Beckskalan	Psykodynamisk behandling/ sedvanligt omhänder- tagande av allmänläkare
Thompson 2000 [154]	152	18–70	Egentlig depression	Fluoxetin/Dotiepin
Ward 2000 [165]	197	18–	Minst 14 poäng på Beckskalan	Sedvanligt omhänder- tagande av allmänläkare/ tillägg av kognitiv resp psykodynamisk behandling
Williams 2000 [173]	415	M = 71	Lindrigare former av depression, dystymi	Paroxetin/problemlösning/ placebo
van Eijk 2001 [160]		Gamla		”Academic detailing” i syfte att reducera användningen av antikolinerga antidepressiva

Upp- följnings- tid	Effektmått	Effekt	Relevans för svensk primärvård
52 veckor	Klinisk intervju, HRSD, Beck, social anpassning	Problemlösning likvärdigt med läkemedel	Medel
12 mån	BDI, "Brief Symptom inventory", "Inventory of interpersonal problems", "Social adjustment scale"	Inte säker skillnad i behandlingsnytta	Medel
12 veckor	Följsamhet	Ingen signifikant skillnad, men bättre effekt med större följsamhet	Medel
12 mån	BDI	Förbättrad behandlingsnytta av psykologisk behandling efter 4, men inte 12 mån	Medel
11 veckor	"Hopkins Symptom Checklist", HRSD, Duke	Paroxetin gynnsammast för äldre patienter	Medel
		Signifikant effekt 26–45% minskning	Medel

Tabell 2 Studier av screening och information om resultat till behandlande läkare.

Författare År, referens	Population	Ålder	Diagnos	Behandling
Johnstone 1976 [59]	Engelsk primärvård N=120	Inte angivet	Över viss nivå på GHQ	Behandling eller icke-behandling
Linn 1980 [85]	Amerikansk öppenvård N=150	Inte angivet	Över viss nivå på Zungskalan	Återföring/icke återföring
Hoepfer 1984 [53]	Amerikansk primärvård N=1 452	Inte angivet	Över viss nivå på GHQ	Återföring/icke återföring
German 1987 [44]	Amerikansk öppenvård N=321	> 18 år	Över viss nivå på GHQ	Återföring/icke återföring av screeningdata
Shapiro 1987 [135]	Amerikansk öppenvård N=809		Över viss nivå på GHQ	Återföring/icke återföring
Rand 1988 [111]	Amerikansk öppenvård Randomi- sering på läkarnivå		Över viss nivå på GHQ	Återföring/icke återföring
Andersen 1990 [2]	Amerikanska öppenvårds- läkare N=41		Träning i DSM-III diagnostik och behandlingsval	Undervisning/väntelista
Magruder- Habib 1990 [90]	Amerikansk öppenvård N=100	M=60 år	DSM-III egentl depr + Zungskala	Återföring/icke återföring
Dowrick 1995 [39]	Engelsk primärvård N=116	16–64	Minst 14 poäng på Beckskalan	Återföring/icke återföring av screeningdiagnos till behand- lande allmänläkare
Lewis 1996 [80]	Engelsk primärvård N=681	18–70	Vårdcentrals- besökare	Återföring till allmänläkare av GHQ-12/datorstöd för psykiatrisk diagnos/ sedvanlig handläggning

Upp- följnings- tid	Effektmått	Effekt	Relevans för svensk primärvård
12 mån		Svårare störda klar behandlingseffekt, lättare fall ingen skillnad	Begränsad
	Diagnos, behandling	Fler fick diagnos i exp-grupp, ingen skillnad i behandl	Begränsad
	Diagnos	Ingen skillnad	Begränsad
12 mån	Diagnos, behandling	Fler äldre fick diagnos, ingen skillnad i behandl	Begränsad
	Diagnos	Ingen generell effekt, men fler gamla och färgade pat fick diagnos i exp-gruppen	Begränsad
		Fler fick diagnos och beh i exp-grupp Ingen uppgift om effekt	Begränsad
	Diagnostisk färdighet, adekvat behandling	Viss förbättring, ingen uppföljning	Begränsad
12 mån	Diagnos, behandling	Fler fick diagnos och behandling i exp-grupp Ingen uppgift om effekt	Begränsad
12 mån	BDI	Återföring av depressions- diagnos gav inte förbättrad prognos	Begränsad
6 mån	GHQ-12, behandlings- dokumentation	Inte säker skillnad i behandlingsnytta	Medel

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Författare År, referens	Population	Ålder	Diagnos	Behandling
Reifler 1996 [112]	Amerikansk företagsvård N=358	M=41	Psykiatrisk ”screening”	Ej randomisering Läkare på ena företaget fick återföring, inte på det andra
Lin 1997 [81]	Amerikansk öppenvård Läkar- utbildning		Före–efter- studie och icke- randomiserad kontroll	Omfattande undervisning i kliniska riktlinjer för depression
Moore 1997 [97]	Amerikansk öppenvård N=261	>69 år	Öppenvårds- besök	Återföring/icke återföring
Carney 1999 [25]	Amerikansk öppenvård 149 läkare		Öppenvårds- besök av skåde- spelarpatienter	a) Typisk depressiv bild eller b) huvudvärk och lätta depressiva symtom
Coleman 1999 [30]	Amerikansk öppenvård 9 mottag- ningar (169 pat)	>65 år		Specialmott för kroniska tillstånd inkl depr Vanlig mottagning
Tiemens 1999 [155]	Holländsk öppenvård Före–efter, ingen kontrollgrupp			20 timmars utbildning
Williams 1999 [175]	Amerikansk öppenvård N=969		a) en fråga b) 20 frågor c) inga frågor	Återföring/icke återföring
Freemantle 2002 [43]	Engelsk primärvård			Undervisning av farmaceuter (”Academic detailing”)
Meredith 2000 [95]	181 primär- vårdsläkare			Kvalitetsförbättring (QI) eller endast skriftlig information

Upp- följnings- tid	Effektmått	Effekt	Relevans för svensk primärvård
3 mån	Funktionsnivå, vårdkonsumtion	Ingen effekt på funktion, lägre vårdkonsumtion	Medel
1 år		Ingen effekt	
6 mån	Randomisering på mottagningsnivå	Ingen skillnad i diagnostik eller hälsa	Begränsad
	Diagnostik, behandling	Flertalet ställde rätt diagnos på a) och satte in rätt behandling och många behandlade även b) korrekt	Begränsad
2 år	Symtom	Ingen skillnad, men pat mer nöjda med spec-mott	Begränsad
		Tecken på viss effekt på patienters symtom, särskilt vid nya depressioner	Begränsad
3 mån	Symtomskattning	Väsentligen samma effekt av en med 20 frågor Ingen säker effekt av "screening"	Medel
		Ingen effekt	
		Ökade kunskaper om psykoterapi men inte om läkemedel	Begränsad

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Författare År, referens	Population	Ålder	Diagnos	Behandling
Thompson 2000 [153] Kendrick 2001 [72]	60 allmän- läkarmot- tagningar		"Depression"	Utbildningsprogram/ sedvanliga rutiner
Whooley 2000 [172]	Amerikansk öppenvård N=331	>65 år	"Geriatric Depression Scale"	Återföring/icke återföring
Lin 2001 [83]				Läkarutbildning Kontrollgrupp
Rollman 2001 [113]	Amerikansk öppenvård N=212			Elektronisk återföring med beh rek
Rollman 2002 [114]	Långtids- uppföljning av Rollman 2001			
Arthur 2002 [5]	Engelsk primärvård N=47	>75 år	"Geriatric Depression Scale"	Återföring till primärvård/ bedömning/psyk öppenvård
Ceroni 2002 [28]	Amerikansk öppenvård N=30 läkare (80 pat)			Fallgenomgång med psykiater eller rutinvård

Upp-följnings-tid	Effektmått	Effekt	Relevans för svensk primärvård
6 mån	HRSD	Inte säker skillnad i behandlingsnytta	Medel
2 år	Diagnos, behandling, symtomnivå	Ingen skillnad, mer än att fler i kontrollgruppen fick antidepressiva	Medel
3 mån		Ingen effekt på diagnostik eller behandling	Begränsad
1 mån	Diagnos, behandling	Fler pat i exp-grupp fick diagnos och behandling	Medel
		Ingen skillnad i klinisk effekt efter 3 och 6 mån	Medel
18 mån	Depressiva symtom	Ingen skillnad (låg "power")	Medel
1 år	Depressiva symtom	Ingen skillnad	Medel

Tabell 3 Studier av flera kombinerade behandlings- och organisationsinsatser.

Författare År, referens	Population	Ålder	Diagnos	Behandling
Katon 1992 [65]	Amerikansk öppenvård 18 allmän- läkare	Pat 18–75	Högt vård- utnyttjande + depression	Psykiatrisk konsult/sedvanlig behandling
Callahan 1994 [24]	Primärvård USA N=175	Pat > 60 år	>14 HRSD ₂₁	Screening, läkarutbildning, extra besök, rek om behandling
Katon 1995 [68]	Amerikansk öppenvård N=91 + 126	19–80	Egentlig depression, ”minor depres- sion”	Strukturerat omhänder- tagande av allmänläkare och psykiatrer/sedvanligt omhändertagande
Katon 1996 [60]	Amerikansk öppenvård N=65 + 88	21–82	Egentlig depression, Lindrigare former av depression	Strukturerat omhändertaga- nde av allmänläkare och psykolog/sedvanligt omhän- dertagande av allmänläkare
Lin 1999 [82]	Uppföljning av Katon 1995 och 1996			
Goldberg 1998 [50]	15 allmän- läkarmot- tagningar	Pat 18–75	”Depression”	”Academic detailing”/ ”Continuous quality improvement”/sedvanlig handläggning
Mann 1998 [93]	Engelsk primärvård N=577	M=43 år	BDI (80 procent egentlig depression)	Screening, återföring, sköterskestöd
Blanchard 1995, 1999 [12,13]	Engelsk primärvård N=96 (64 i upp- följning)	M=77 år	Depressions- skala för äldre	Sköterskeintervention (praktiska åtgärder, somatisk vård, psykol stöd)

Upp- följnings- tid	Effekt- mått	Effekt	Relevans för svensk primärvård
12 mån	"Symptom checklist" (SCL-R)	Inte säker skillnad i behandlingsnytta	Begränsad
9 mån	Andel diagnostiserade och behandlade HRSD	Fler behandlade, ingen skillnad i effekt	Medel
7 mån	SCL-90, IDS, NEO, Följsamhet till behandling	Bättre behandlings- resultat endast vid egentlig depression	Medel
7 mån	SCL-90, IDS, NEO, Följsamhet till behandling	Bättre behandlings- resultat endast vid egentlig depression	Medel
19 mån		Ingen kvarstående effekt	
2 mån	"Hopkins Symptom Checklist"	Inte säker skillnad i behandlingsnytta	Begränsad
4 mån	Diagnos Behandling BDI	Fler behandlade, ingen skillnad i effekt	Medel
6–23 mån		Klar effekt av intervention efter 3 mån som kvarstod vid senare uppföljning	Medel

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3 fortsättning

Författare År, referens	Population	Ålder	Diagnos	Behandling
Katon 1999 [67]	Amerikansk öppenvård N=228		Egentlig depression, kvarvarande symtom efter 8 v behandl	Undervisning + psykiater- kontakt alternativt fortsatt rutinbeh
Katon 2002 [61]	2-års uppfölj- ning av Katon 1999			
Peveler 1999 [106]	Engelsk primärvård N=250	18–	Egentlig depression Behandling med TCA	Sjuksköterskestödd rådgivning/ sedvanligt omhändertagande av allmänläkare
Worrall 1999 [180]	42 allmän- läkare		Depressions- behandling	Strukturerat utbildnings- stöd/inte särskilt stöd
Bashir 2000 [9]	Engelsk primärvård 12 mottag- ningar			Förmedla riktlinjer och undervisning med hjälp av speciell personal ("health facilitator")
Brown 2000 [23]	Amerikansk öppenvård Rando- misering på läkarnivå (N=160) Pat antal = 1 175			Kontinuerlig kvalitetsveckl (CQI) + "academic detailing" (AD)
Hunkeler 2000 [54]	302		Egentlig depression, dystymi	Sedvanligt omhändertagande av allmänläkare/tillägg av sköterskestöd per telefon
Katzelnick 2000 [70]	407	25–63	Egentlig depression Hög konsum- tion av somatisk vård	Strukturerat utbildnings- och handläggningsstöd/ inte särskilt stöd

Upp- följnings- tid	Effekt- mått	Effekt	Relevans för svensk primärvård
1–6 mån	"Hopkins Symptom Checklist"	Exp-behandlingen effektivare än rutin	Medel
		Fortsatt stabil förbättring i gruppen med måttlig, men inte svår depression	Medel
12 veckor	SF-36, HRSD	Förbättrad följsamhet, viss förbättrad behandlings- nytta	Medel
6 mån	CES-D, behandlings- dokumentation	Förbättrad behandlings- nytta av intervention	Medel
4 mån	Diagnostik Behandling Effekt	Fler i exp-gruppen ställde diagnoser, ingen skillnad på behandling eller effekt	Medel
1 år	Använda kval mått Behandling Effekt	Ingen effekt av CQI, AD ökade behandling Ingen effekt på "outcome"	Medel
6 mån	HRSD, BDI, patient- tillfredsställelse, SF-12	Förbättrad behandlings- nytta vid intervention	Begränsad
12 mån	HRSD, SF-20, behandlings- dokumentation	Förbättrad behandlings- nytta av intervention	Begränsad

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3 fortsättning

Författare År, referens	Population	Ålder	Diagnos	Behandling
Lin 2000 [84]	228	M=47 år	Egentlig depression	Samverkan allmänläkare– psykiatrer/ sedvanligt omhändertagande av allmänläkare
Rabins 2000 [110]	Amerikanska äldreboenden N=298	M=72 år	MADRS, ej formell depressions- diagnos	Screening Sköterskeinterventioner
Simon 2000 [144]	613 pat	46	”Påbörjad depressions- behandling i primärvård”	Sedvanlig behandling/ ”feedback”/”feedback” + behandlingsstöd
Smith 2000 [149]	12 kana- densiska primärvårds- mottagningar (479 pat)			Omfattande utbildning + specialiserade sköterskor
Wells 2000 [168] Koike 2002 [79]	1 356	>17	Egentlig depression, dystymi	Sedvanligt omhändertagande av allmänläkare/ omfattande interventions- program
Sherbourne 2001 [137] Unützer 2001 [158]	Uppföljning efter ytterli- gare ett år av Wells 2000			
Atherton- Naji 2001 [6]	Engelsk primärvård N=45		”Hospital Anxiety and Depression Scale”	Datorbaserad undervisning/ rutinbehandling
Baker 2001 [7]	Engelsk primärvård 60 läkare, 402 pat			Träning i att använda EBM-riktlinjer
Katon 2001 [62]	Amerikansk öppenvård N=386		Egentlig depression i remission	Återfallsprevention (tätare besök och telefonstöd)

Upp-följnings-tid	Effekt-mått	Effekt	Relevans för svensk primärvård
6 mån	NEO, SDS, SF-36	Inte säker skillnad i behandlingsnytta	Begränsad
26 mån	MADRS	Lägre nivå på MADRS i interventionsgrupp	Hög
6 mån	"Hopkins Symptom List", DSM-IV intervju, behandlingsdokumentation	"Feedback" + behandlingsstöd överlägset enbart "feedback" som inte skilde sig från rutinvård	Begränsad
6 mån		Betydligt ökad medicin-användning, fler vård-kontakter, särskilt på landsbygden	Begränsad
12 mån	CES-D, HRQOL, SF-12,	Signifikant fler i beh-grupperna var återställda efter 6 och 12 månader	Medel
2 år		Få behandlingseffekter kvarstod	
6 mån	Följsamhet Symtomnivå	Ingen skillnad i följsamhet, lägre depressionsnivå i exp-grupp	Medel
4 mån	BDI Riktlinjemått	Fler i exp-grupp skattade s-risk och fler av deras pat hade låga BDI-poäng	Hög
1 år	Följsamhet Symtom Återfall	Bättre följsamhet, lägre symtom Samma antal återfall	Medel

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3 fortsättning

Författare År, referens	Population	Ålder	Diagnos	Behandling
Rost 2001 [118] Nutting 2002 [102] Smith 2001 [148]	12 ameri- kanska öppenvårds- mottagningar (479 pat)		Egentlig depression	Specialutbildade team av läkare och sköterskor
Schoenbaum 2001, 2002 [129,128]	46 primär- vårdsenheter (181 läkare, 1 356 pat)		Egentlig depression	Rutin, eller specialiserade sköterskor, eller psyko- terapeututgång
Rost 2002 [119]	Amerikansk öppenvård N=211			Pat utbildning, special- utbildade sköterskor
Scott 2002 [134]	Engelsk primärvård 2 kliniker			Kontrollerad, ej randomise- rad utbildning i handläggning enligt konceptet depression som kronisk sjukdom
Unützer 2002 [157]	Amerikansk öppenvård N=1 801	>59	Egentlig depression eller dystymi	Komplex intervention inom konceptet kronisk sjukdoms- vård eller rutinvård
Brook 2003 [20, 21]	Holländsk primärvård N=148		Pat behandlade med anti- depressiva	Undervisning och uppmuntran av farmaceuter
Liu 2003 [87]	Amerikansk öppenvård ("Veterans Administra- tion") N=354			Bedömning och stödinsatser från psykiatriskt team eller rutinvård

Upp- följnings- tid	Effekt- mått	Effekt	Relevans för svensk primärvård
6 mån	Symtom Funktionsnivå	Effekt på nyupptäckta, men inte på pat redan i behandling Lika bra effekt på fattiga	Begränsad
2 år	Primärt "cost-effect"- studie	Terapi > sköterska > rutin	Medel
2 år	Symtom, funktion, återfall	Effekt i samtliga mått	Medel
		Effekt kan uppnås förutsatt intresse, tillräckligt väl- bemannad mottagning och med måttlig social problema- tik hos patienterna	Medel
12 mån	Symtom Behandling Funktion Livskvalitet	Signifikant bättre effekt av interventionen, men fortfarande bara hälften med minst 50% symptom- lindring	Hög
6 mån	Inställn till farmaka Psykiska symt	Pat mycket mer positiva till antidepr medicin Osäker effekt på symtom	Hög
3 och 9 mån		Mer behandling och fler besök i exp-grupp. Färre sjukdagar. Måttliga extra kostnader	Medel

Referenser

1. Folkhälsorapport 2001. Stockholm: Socialstyrelsen; 2001.
2. Andersen SM, Harthorn BH. Changing the psychiatric knowledge of primary care physicians. The effects of a brief intervention on clinical diagnosis and treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 1990;12(3):177-90.
3. Andrews G. Should depression be managed as a chronic disease? *BMJ* 2001; 322(7283):419-21.
4. Andrews G, Sanderson K, Slade T, Issakidis C. Why does the burden of disease persist? Relating the burden of anxiety and depression to effectiveness of treatment. *Bull World Health Organ* 2000;78(4):446-54.
5. Arthur AJ, Jagger C, Lindsay J, Matthews RJ. Evaluating a mental health assessment for older people with depressive symptoms in general practice: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2002;52(476):202-7.
6. Atherton-Naji A, Hamilton R, Riddle W, Naji S. Improving adherence to antidepressant drug treatment in primary care: a feasibility study for a randomized controlled trial of educational intervention. *Primary Care Psychiatry* 2001;7:61-7.
7. Baker R, Reddish S, Robertson N, Hearnshaw H. Randomised controlled trial of tailored strategies to implement guidelines for the management of patients with depression in general practice. *Br J Gen Pract* 2001;51:737-41.
8. Barkham M, Hardy GE. Counselling and interpersonal therapies for depression: towards securing an evidence-base. *Br Med Bull* 2001;57:115-32.
9. Bashir K, Blizard B, Bosanquet A, Bosanquet N. The evaluation of a mental health facilitator in general practice: effects on recognition, management, and outcome of mental illness. *Br J Gen Pract* 2000;50(457):626-9.
10. Berardi D, Berti Ceroni G, Leggieri G, Rucci P. Mental, physical and functional status in primary care attenders. *Int J Psychiatry Med* 1999;29(2):133-48.
11. Bertakis KD, Helms LJ, Callahan EJ, Azari R. Patient gender differences in the diagnosis of depression in primary care. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10(7):689-98.
12. Blanchard M, Wattereus A, Mann A. The effect of primary care nurse intervention upon older people screened as depressed. *Int J Geriatr Psychiatry* 1995; 10:289-98.
13. Blanchard MR, Waterreus A, Mann AH. Can a brief intervention have a longer-term benefit? The case of the research nurse and depressed older people in the community. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14(9):733-8.
14. Bodlund O. Ängest och depression dolt problem i primärvården. endast vart fjärde fall identifieras. *Läkartidningen* 1997;94: 4712-4617.

15. Bodlund O, Andersson SO, Mallon L. Effects of consulting psychiatrist in primary care. 1-year follow-up of diagnosing and treating anxiety and depression. *Scand J Prim Health Care* 1999;17(3):153-7.
16. Bower P, Byford S, Sibbald B, Ward E. Randomised controlled trial of non-directive counselling, cognitive-behaviour therapy, and usual general practitioner care for patients with depression. II: cost effectiveness. *BMJ* 2000;321(7273):1389-92.
17. Bower P, Rowland N, Hardy R. The clinical effectiveness of counselling in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2003;33(2):203-15.
18. Bower P, Rowland N, Mellor C, Heywood P. Effectiveness and cost effectiveness of counselling in primary care (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
19. Broadhead WE, Blazer DG, George LK, Tse CK. Depression, disability days, and days lost from work in a prospective epidemiologic survey. *JAMA* 1990;264(19):2524-8.
20. Brook O, van Hout H, Nieuwenhuysen H, de Haan M. Effects of coaching by community pharmacists on psychological symptoms of antidepressant users: a randomised controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:1-9.
21. Brook O, van Hout H, Nieuwenhuysen H, Heerdink E. Impact of coaching by community pharmacists on drug attitude of depressive primary care patients and acceptability to patients: a randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13(1):1-9.
22. Brown C, Schulberg HC, Madonia MJ, Shear MK. Treatment outcomes for primary care patients with major depression and lifetime anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1996;153(10):1293-300.
23. Brown JB, Shye D, McFarland BH, Nichols GA. Controlled trials of CQI and academic detailing to implement a clinical practice guideline for depression. *Jt Comm J Qual Improv* 2000;26(1):39-54.
24. Callahan CM, Hendrie HC, Dittus RS, Brater DC. Improving treatment of late life depression in primary care: a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 1994;42(8):839-46.
25. Carney PA, Dietrich AJ, Eliassen MS, Owen M. Recognizing and managing depression in primary care: a standardized patient study. *J Fam Pract* 1999;48(12):965-72.
26. Carney PA, Eliassen MS, Wolford GL, Owen M. How physician communication influences recognition of depression in primary care. *J Fam Pract* 1999;48(12):958-64.
27. Carney PA, Rhodes LA, Eliassen MS, Badger LW. Variations in approaching the diagnosis of depression: a guided focus group study. *J Fam Pract* 1998;46(1):73-82.
28. Ceroni GB, Rucci P, Berardi D, Ceroni FB. Case review vs. usual care in primary care patients with depression: a pilot study. *Gen Hosp Psychiatry* 2002;24(2):71-80.
29. Christensen O, Bundgaard S, Bech P. Prevalence of clinical (major) depression in general practice using the DSM-IV version of PRIME-MD. *International Journal of*

Psychiatry in Clinical Practice 2001;5: 49-54.

30. Coleman EA, Grothaus LC, Sandhu N, Wagner EH. Chronic care clinics: a randomized controlled trial of a new model of primary care for frail older adults. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(7):775-83.

31. Coulehan JL, Schulberg HC, Block MR, Janosky JE. Depressive symptomatology and medical co-morbidity in a primary care clinic. *Int J Psychiatry Med* 1990;20(4):335-47.

32. Coulehan JL, Schulberg HC, Block MR, Madonia MJ. Treating depressed primary care patients improves their physical, mental, and social functioning. *Arch Intern Med* 1997;157(10):1113-20.

33. Coyne JC, Fechner-Bates S, Schwenk TL. Prevalence, nature, and comorbidity of depressive disorders in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 1994; 16(4):267-76.

34. Coyne JC, Klinkman MS, Gallo SM, Schwenk TL. Short-term outcomes of detected and undetected depressed primary care patients and depressed psychiatric patients. *Gen Hosp Psychiatry* 1997;19(5): 333-43.

35. Coyne JC, Schwenk TL, Fechner-Bates S. Nondetection of depression by primary care physicians reconsidered. *Gen Hosp Psychiatry* 1995;17(1):3-12.

36. Deijen J, Kornaat H, Cloin P. The effect of brochures and audiotape on efficacy and tolerability of venlafaxine in depressed outpatients: a single-blind parallel study in

general practice. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2000;2:89-95.

37. Dowrick C. Case or continuum? Analysing general practitioners' ability to detect depression. *Primary Care Psychiatry* 1995;1:255-257.

38. Dowrick C. Does testing for depression influence diagnosis or management by general practitioners? *Fam Pract* 1995; 12(4):461-5.

39. Dowrick C, Buchan I. Twelve month outcome of depression in general practice: does detection or disclosure make a difference? *BMJ* 1995;311(7015):1274-6.

40. Dowrick C, Dunn G, Ayuso-Mateos JL, Dalgard OS. Problem solving treatment and group psychoeducation for depression: multicentre randomised controlled trial. Outcomes of Depression International Network (ODIN) Group. *BMJ* 2000;321 (7274):1450-4.

41. Dunn RL, Donoghue JM, Ozminkowski RJ, Stephenson D. Longitudinal patterns of antidepressant prescribing in primary care in the UK: comparison with treatment guidelines. *J Psychopharmacol* 1999;13(2):136-43.

42. Ekselius L, von Knorring L, Eberhard G. A double-blind multicenter trial comparing sertraline and citalopram in patients with major depression treated in general practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;6:323-31.

43. Freemantle N, Nazareth I, Eccles M, Wood J. A randomised controlled trial of the effect of educational outreach by

- community pharmacists on prescribing in UK general practice. *Br J Gen Pract* 2002; 52(477):290-5.
44. German PS, Shapiro S, Skinner EA, Von Korff M. Detection and management of mental health problems of older patients by primary care providers. *JAMA* 1987; 257(4):489-93.
45. Gilbody S, Whitty P, Grimshaw J, Thomas R. Educational and organizational interventions to improve the management of depression in primary care: a systematic review. *JAMA* 2003;289(23):3145-51.
46. Gilbody SM, House AO, Sheldon TA. Routinely administered questionnaires for depression and anxiety: systematic review. *BMJ* 2001;322(7283):406-9.
47. Gilbody SM, Whitty P, Grimshaw J, Thomas R. Improving the recognition and management of depression in primary care. *Effective Health Care* 2002;7(5):1-12.
48. Glassman AH, Shapiro PA. Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry* 1998;155(1):4-11.
49. Goldberg D, Privett M, Ustun B, Simon G. The effects of detection and treatment on the outcome of major depression in primary care: a naturalistic study in 15 cities. *Br J Gen Pract* 1998;48:1840-1844.
50. Goldberg HI, Wagner EH, Fihn SD, Martin DP. A randomized controlled trial of CQI teams and academic detailing: can they alter compliance with guidelines? *Jt Comm J Qual Improv* 1998;24(3):130-42.
51. Goldman LS, Nielsen NH, Champion HC. Awareness, diagnosis, and treatment of depression. *J Gen Intern Med* 1999;14(9):569-80.
52. Hamberg K, Johansson E, Mattsson B. Psykiatrernas bild måste nyanteras – allmänläkare reagerar på artiklar om depressioner i primärvården. *Läkartidningen* 1998;95: 1291-1295.
53. Hooper EW, Nycz GR, Kessler LG, Burke JD. The usefulness of screening for mental illness. *Lancet* 1984;1(8367):33-5.
54. Hunkeler EM, Meresman JF, Hargreaves WA, Fireman B. Efficacy of nurse telehealth care and peer support in augmenting treatment of depression in primary care. *Arch Fam Med* 2000;9(8): 700-8.
55. Isacson G. Självordsfrekvensen ner 25 procent. Ökad användning av antidepressiva medel sannolikt främsta orsaken. *Läkartidningen* 2000;97:1644-50.
56. Isacson G, Boethius G, Henriksson S, Jones JK. Selective serotonin reuptake inhibitors have broadened the utilisation of antidepressant treatment in accordance with recommendations. Findings from a Swedish prescription database. *J Affect Disord* 1999;53(1):15-22.
57. Jakubowsky E, Busse R. Health Care Systems in the EU. A comparative study.: European Parliament, Directorate General for Research; 1998. Report No.: 11-1998.
58. Johnson J, Weissman MM, Klerman GL. Service utilization and

- social morbidity associated with depressive symptoms in the community. *JAMA* 1992; 267(11):1478-83.
59. Johnstone A, Goldberg D. Psychiatric screening in general practice. A controlled trial. *Lancet* 1976;1(7960):605-8.
60. Katon W, Robinson P, Von Korff M, Lin E. A multifaceted intervention to improve treatment of depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(10): 924-32.
61. Katon W, Russo J, Von Korff M, Lin E. Long-term effects of a collaborative care intervention in persistently depressed primary care patients. *J Gen Intern Med* 2002; 17(10):741-8.
62. Katon W, Rutter C, Ludman EJ, Von Korff M. A randomized trial of relapse prevention of depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(3):241-7.
63. Katon W, Schulberg H. Epidemiology of depression in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 1992;14(4):237-47.
64. Katon W, von Korff M, Lin E, Bush T. Adequacy and duration of antidepressant treatment in primary care. *Med Care* 1992;30(1):67-76.
65. Katon W, Von Korff M, Lin E, Bush T. A randomized trial of psychiatric consultation with distressed high utilizers. *Gen Hosp Psychiatry* 1992;14(2):86-98.
66. Katon W, Von Korff M, Lin E, Lipscomb P. Distressed high utilizers of medical care. DSM-III-R diagnoses and treatment needs. *Gen Hosp Psychiatry* 1990;12(6):355-62.
67. Katon W, Von Korff M, Lin E, Simon G. Stepped collaborative care for primary care patients with persistent symptoms of depression: a randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(12):1109-15.
68. Katon W, Von Korff M, Lin E, Walker E. Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care. *JAMA* 1995;273(13):1026-31.
69. Katelnick DJ, Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW. Effect of primary care treatment of depression on service use by patients with high medical expenditures. *Psychiatr Serv* 1997;48(1):59-64.
70. Katelnick DJ, Simon GE, Pearson SD, Manning WG. Randomized trial of a depression management program in high utilizers of medical care. *Arch Fam Med* 2000;9(4):345-51.
71. Kendrick T. Depression management clinics in general practice? Some aspects lend themselves to the mini-clinic approach. *BMJ* 2000;320(7234):527-8.
72. Kendrick T, Stevens L, Bryant A, Goddard J. Hampshire depression project: changes in the process of care and cost consequences. *Br J Gen Pract* 2001;51(472):911-3.
73. King M, Davidson O, Taylor F, Haines A. Effectiveness of teaching general practitioners skills in brief cognitive behaviour therapy to treat patients with depression: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;324(7343):947-50.
74. Kirmayer LJ, Robbins JM, Dworkind M, Yaffe MJ. Somatization and

- the recognition of depression and anxiety in primary care. *Am J Psychiatry* 1993; 150(5):734-41.
75. Kiuttu J, Katajamäki T, Kokko M, Lehtinen V. Treatment of depressive patients in general practice; The effects of a short training course in the practice orientation of general practitioners. *Nord J Psychiatry* 1999;33:347-52.
76. Klinkman MS. Competing demands in psychosocial care. A model for the identification and treatment of depressive disorders in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 1997;19(2):98-111.
77. Klinkman MS, Coyne JC, Gallo S, Schwenk TL. False positives, false negatives, and the validity of the diagnosis of major depression in primary care. *Arch Fam Med* 1998;7(5):451-61.
78. Klinkman MS, Schwenk TL, Coyne JC. Depression in primary care – more like asthma than appendicitis: the Michigan Depression Project. *Can J Psychiatry* 1997; 42(9):966-73.
79. Koike AK, Unützer J, Wells KB. Improving the care for depression in patients with comorbid medical illness. *Am J Psychiatry* 2002;159(10):1738-45.
80. Lewis G, Sharp D, Bartholomew J, Pelosi AJ. Computerized assessment of common mental disorders in primary care: effect on clinical outcome. *Fam Pract* 1996;13(2):120-6.
81. Lin EH, Katon WJ, Simon GE, Von Korff M. Achieving guidelines for the treatment of depression in primary care: is physician education enough? *Med Care* 1997;35(8):831-42.
82. Lin EH, Simon GE, Katon WJ, Russo JE. Can enhanced acute-phase treatment of depression improve long-term outcomes? A report of randomized trials in primary care. *Am J Psychiatry* 1999; 156(4):643-5.
83. Lin EH, Simon GE, Katelnick DJ, Pearson SD. Does physician education on depression management improve treatment in primary care? *J Gen Intern Med* 2001; 16(9):614-9.
84. Lin EH, Von Korff M, Russo J, Katon W. Can depression treatment in primary care reduce disability? A stepped care approach. *Arch Fam Med* 2000;9(10): 1052-8.
85. Linn LS, Yager J. The effect of screening, sensitization, and feedback on notation of depression. *J Med Educ* 1980; 55(11):942-9.
86. Littlejohns P, Cluzeau F, Bale R, Grimshaw J. The quantity and quality of clinical practice guidelines for the management of depression in primary care in the UK. *Br J Gen Pract* 1999;49(440):205-10.
87. Liu CF, Hedrick SC, Chaney EF, Heagerty P. Cost-effectiveness of collaborative care for depression in a primary care veteran population. *Psychiatr Serv* 2003; 54(5):698-704.
88. Livingston G, Manela M, Katona C. Depression and other psychiatric morbidity in carers of elderly people living at home. *BMJ* 1996;312(7024):153-6.
89. MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S, Ogston S. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in

- depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326(7397):1014.
90. Magruder-Habib K, Zung WW, Feussner JR. Improving physicians' recognition and treatment of depression in general medical care. Results from a randomized clinical trial. *Med Care* 1990; 28(3):239-50.
91. Maier W, Gansicke M, Gater R, Rezaki M. Gender differences in the prevalence of depression: a survey in primary care. *J Affect Disord* 1999;53(3):241-52.
92. Malt UF, Robak OH, Madsbu HP, Bakke O. The Norwegian naturalistic treatment study of depression in general practice (NORDEP)-I: randomised double blind study. *BMJ* 1999;318(7192):1180-4.
93. Mann AH, Blizard R, Murray J, Smith JA. An evaluation of practice nurses working with general practitioners to treat people with depression. *Br J Gen Pract* 1998;48(426):875-9.
94. Marks JN, Goldberg DP, Hillier VF. Determinants of the ability of general practitioners to detect psychiatric illness. *Psychol Med* 1979;9(2):337-53.
95. Meredith LS, Jackson-Triche M, Duan N, Rubenstein LV. Quality improvement for depression enhances long-term treatment knowledge for primary care clinicians. *J Gen Intern Med* 2000;15(12): 868-77.
96. Millar T, Goldberg DP. Link between the ability to detect and manage emotional disorders: a study of general practitioner trainees. *Br J Gen Pract* 1991;41(350): 357-9.
97. Moore AA, Siu A, Partridge JM, Hays RD. A randomized trial of office-based screening for common problems in older persons. *Am J Med* 1997;102(4): 371-8.
98. Mulrow CD, Williams JW, Jr., Gerety MB, Ramirez G. Case-finding instruments for depression in primary care settings. *Ann Intern Med* 1995;122(12): 913-21.
99. Mynors-Wallis L, Davies I, Gray A, Barbour F. A randomised controlled trial and cost analysis of problem-solving treatment for emotional disorders given by community nurses in primary care. *Br J Psychiatry* 1997;170:113-9.
100. Mynors-Wallis LM, Gath DH, Day A, Baker F. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. *BMJ* 2000;320(7226):26-30.
101. Mynors-Wallis LM, Gath DH, Lloyd-Thomas AR, Tomlinson D. Randomised controlled trial comparing problem solving treatment with amitriptyline and placebo for major depression in primary care. *BMJ* 1995;310(6977):441-5.
102. Nutting PA, Rost K, Dickinson M, Werner JJ. Barriers to initiating depression treatment in primary care practice. *J Gen Intern Med* 2002;17(2):103-11.
103. Nutting PA, Rost K, Smith J, Werner JJ. Competing demands from

- physical problems: effect on initiating and completing depression care over 6 months. *Arch Fam Med* 2000;9(10):1059-64.
104. Ormel J, Vonkorff M, Oldehinkel AJ, Simon G. Onset of disability in depressed and non-depressed primary care patients. *Psychol Med* 1999;29(4):847-53.
105. Patience DA, McGuire RJ, Scott AI, Freeman CP. The Edinburgh Primary Care Depression Study: personality disorder and outcome. *Br J Psychiatry* 1995; 167(3):324-30.
106. Peveler R, George C, Kinmonth AL, Campbell M. Effect of antidepressant drug counselling and information leaflets on adherence to drug treatment in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 1999;319(7210):612-5.
107. Peveler R, Kendrick T. Treatment delivery and guidelines in primary care. *Br Med Bull* 2001;57:193-206.
108. Pignone MP, Gaynes BN, Rushton JL, Burchell CM. Screening for depression in adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136(10):765-76.
109. Priest RG, Vize C, Roberts A, Roberts M. Lay people's attitudes to treatment of depression: results of opinion poll for Defeat Depression Campaign just before its launch. *BMJ* 1996;313(7061): 858-9.
110. Rabins PV, Black BS, Roca R, German P. Effectiveness of a nurse-based outreach program for identifying and treating psychiatric illness in the elderly. *JAMA* 2000;283(21):2802-9.
111. Rand EH, Badger LW, Coggins DR. Toward a resolution of contradictions. Utility of feedback from the GHQ. *Gen Hosp Psychiatry* 1988;10(3):189-96.
112. Reifler DR, Kessler HS, Bernhard EJ, Leon AC. Impact of screening for mental health concerns on health service utilization and functional status in primary care patients. *Arch Intern Med* 1996;156(22): 2593-9.
113. Rollman BL, Hanusa BH, Gilbert T, Lowe HJ. The electronic medical record. A randomized trial of its impact on primary care physicians' initial management of major depression [corrected]. *Arch Intern Med* 2001;161(2):189-97.
114. Rollman BL, Hanusa BH, Lowe HJ, Gilbert T. A randomized trial using computerized decision support to improve treatment of major depression in primary care. *J Gen Intern Med* 2002;17(7):493-503.
115. Ronalds C, Creed F, Stone K, Webb S. Outcome of anxiety and depressive disorders in primary care. *Br J Psychiatry* 1997; 171:427-33.
116. Roose SP, Glassman AH, Seidman SN. Relationship between depression and other medical illnesses. *JAMA* 2001;286(14): 1687-90.
117. Rost K, Nutting P, Smith J, Coyne JC. The role of competing demands in the treatment provided primary care patients with major depression. *Arch Fam Med* 2000;9(2):150-4.
118. Rost K, Nutting P, Smith J, Werner J. Improving depression outcomes in community primary care practice: a randomized

- trial of the quEST intervention. Quality Enhancement by Strategic Teaming. *J Gen Intern Med* 2001;16(3):143-9.
119. Rost K, Nutting P, Smith JL, Elliott CE. Managing depression as a chronic disease: a randomised trial of ongoing treatment in primary care. *BMJ* 2002;325(7370):934-939.
120. Rost K, Smith R, Matthews D, Guise B. The deliberate misdiagnosis of major depression in primary care. *Arch Fam Med* 1994;3:333-337.
121. Rost K, Zhang M, Fortney J, Smith J. Persistently poor outcomes of undetected major depression in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 1998;20(1):12-20.
122. Rutz W, Wålinder J, Eberhard G, Holmberg G. An educational program on depressive disorders for general practitioners on Gotland: background and evaluation. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79(1):19-26.
123. Rutz W, von Knorring L, Wålinder J. Long-term effects of an educational program for general practitioners given by the Swedish Committee for the Prevention and Treatment of Depression. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85(1):83-8.
124. Rutz W, von Knorring L, Wålinder J, Wistedt B. Effect of an educational program for general practitioners on Gotland on the pattern of prescription of psychotropic drugs. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82(6):399-403.
125. Salokangas RK, Poutanen O, Stengard E, Jähi R. Prevalence of depression among patients seen in community health centres and community mental health centres. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93(6): 427-33.
126. Sartorius N, Ustun TB, Lecrubier Y, Wittchen HU. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. *Br J Psychiatry Suppl* 1996(30):38-43.
127. Schade CP, Jones ER, Jr., Wittlin BJ. A ten-year review of the validity and clinical utility of depression screening. *Psychiatr Serv* 1998;49(1):55-61.
128. Schoenbaum M, Unützer J, McCaffrey D, Duan N. The effects of primary care depression treatment on patients' clinical status and employment. *Health Serv Res* 2002;37(5):1145-58.
129. Schoenbaum M, Unutzer J, Sherbourne C, Duan N. Cost-effectiveness of practice-initiated quality improvement for depression: results of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286(11): 1325-30.
130. Schulberg HC, Block MR, Madonia MJ, Scott CP. The 'usual care' of major depression in primary care practice. *Arch Fam Med* 1997;6(4):334-9.
131. Schulberg HC, Block MR, Madonia MJ, Scott CP. Treating major depression in primary care practice. Eight-month clinical outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(10):913-9.
132. Schwenk TL, Coyne JC, Fechner-Bates S. Differences between detected and undetected patients in primary care and depressed psychiatric patients. *Gen Hosp Psychiatry* 1996;18(6):407-15.
133. Scott AI, Freeman CP. Edinburgh primary care depression study: treatment outcome, patient satisfaction, and cost after 16 weeks. *BMJ* 1992;304(6831): 883-7.

134. Scott J, Thorne A, Horn P. Effect of a multifaceted approach to detecting and managing depression in primary care. *BMJ* 2002;325(7370):951-4.
135. Shapiro S, German PS, Skinner EA, Von Korff M. An experiment to change detection and management of mental morbidity in primary care. *Med Care* 1987; 25(4):327-39.
136. Shea MT, Pilkonis PA, Beckham E, Collins JF. Personality disorders and treatment outcome in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am J Psychiatry* 1990;147(6): 711-8.
137. Sherbourne CD, Wells KB, Duan N, Miranda J. Long-term effectiveness of disseminating quality improvement for depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(7):696-703.
138. Simon GE. Long-term prognosis of depression in primary care. *Bull World Health Organ* 2000;78(4):439-45.
139. Simon GE, Goldberg D, Tiemens BG, Ustün TB. Outcomes of recognized and unrecognized depression in an international primary care study. *Gen Hosp Psychiatry* 1999;21(2):97-105.
140. Simon GE, Katon W, Rutter C, VonKorff M. Impact of improved depression treatment in primary care on daily functioning and disability. *Psychol Med* 1998;28(3):693-701.
141. Simon GE, Lin EH, Katon W, Saunders K. Outcomes of "inadequate" antidepressant treatment. *J Gen Intern Med* 1995;10(12):663-70.
142. Simon GE, VonKorff M. Recognition, management, and outcomes of depression in primary care. *Arch Fam Med* 1995;4(2):99-105.
143. Simon GE, VonKorff M, Piccinelli M, Fullerton C. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med* 1999;341(18): 1329-35.
144. Simon GE, VonKorff M, Rutter C, Wagner E. Randomised trial of monitoring, feedback, and management of care by telephone to improve treatment of depression in primary care. *BMJ* 2000; 320(7234):550-4.
145. Simon GE, VonKorff M, Wagner EH, Barlow W. Patterns of antidepressant use in community practice. *Gen Hosp Psychiatry* 1993;15(6):399-408.
146. Simpson S, Corney R, Fitzgerald P, Beecham J. A randomised controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of counselling patients with chronic depression. *Health Technol Assess* 2000;4(36):1-83.
147. Simpson S, Corney R, Fitzgerald P, Beecham J. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of psychodynamic counselling for general practice patients with chronic depression. *Psychol Med* 2003;33(2): 229-39.
148. Smith JL, Rost KM, Nutting PA, Elliott CE. Resolving disparities in antidepressant treatment and quality-of-life outcomes between uninsured and insured primary care patients with depression. *Med Care* 2001;39(9):910-22.

149. Smith JL, Rost KM, Nutting PA, Elliott CE. A primary care intervention for depression. *J Rural Health* 2000;16(4): 313-23.
150. Spitzer RL, Williams JB, Kroenke K, Linzer M. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *JAMA* 1994;272(22):1749-56.
151. Suh T, Gallo JJ. Symptom profiles of depression among general medical service users compared with specialty mental health service users. *Psychol Med* 1997;27(5): 1051-63.
152. Svärdsudd K, Korpela M. Diagnos-redovisning för läkarbesök år 1997 vid vårdcentralen i Tierp. Uppsala: Institutionen för folkhäls- och vårdvetenskap, Uppsala Universitet.; 1998.
153. Thompson C, Kinmonth AL, Stevens L, Peveler RC. Effects of a clinical-practice guideline and practice-based education on detection and outcome of depression in primary care: Hampshire Depression Project randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355(9199):185-91.
154. Thompson C, Peveler RC, Stephenson D, McKendrick J. Compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder in primary care: a randomized comparison of fluoxetine and a tricyclic antidepressant. *Am J Psychiatry* 2000;157(3):338-43.
155. Tiemens BG, Ormel J, Jenner JA, van der Meer K. Training primary-care physicians to recognize, diagnose and manage depression: does it improve patient outcomes? *Psychol Med* 1999;29(4):833-45.
156. Tylee A, Freeling P, Kerry S, Burns T. How does the content of consultations affect the recognition by general practitioners of major depression in women? *Br J Gen Pract* 1995;45(400):575-8.
157. Unützer J, Katon W, Callahan CM, Williams JW, Jr. Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(22): 2836-45.
158. Unützer J, Rubenstein L, Katon WJ, Tang L. Two-year effects of quality improvement programs on medication management for depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(10):935-42.
159. Valenstein M, Kales H, Mellow A, Dalack G. Psychiatric diagnosis and intervention in older and younger patients in a primary care clinic: effect of a screening and diagnostic instrument. *J Am Geriatr Soc* 1998;46(12):1499-505.
160. van Eijk ME, Avorn J, Porsius AJ, de Boer A. Reducing prescribing of highly anticholinergic antidepressants for elderly people: randomised trial of group versus individual academic detailing. *BMJ* 2001; 322(7287):654-7.
161. van Os TW, Ormel J, van den Brink RH, Jenner JA. Training primary care physicians improves the management of depression. *Gen Hosp Psychiatry* 1999;21(3):168-76.
162. van Weel-Baumgarten E, van den Bosch W, van den Hoogen H, Zitman FG. Ten year follow-up of depression after diagnosis in general practice. *Br J Gen Pract* 1998;48(435):1643-6.

163. van Weel-Baumgarten EM, Schers HJ, van den Bosch WJ, van den Hoogen HJ. Long-term follow-up of depression among patients in the community and in family practice settings. A systematic review. *J Fam Pract* 2000;49(12):1113-20.
164. van Weel-Baumgarten EM, van den Bosch WJ, van den Hoogen HJ, Zitman FG. The long-term perspective: a study of psychopathology and health status of patients with a history of depression more than 15 years after the first episode. *Gen Hosp Psychiatry* 2000;22(6):399-404.
165. Ward E, King M, Lloyd M, Bower P. Randomised controlled trial of non-directive counselling, cognitive-behaviour therapy, and usual general practitioner care for patients with depression. I: clinical effectiveness. *BMJ* 2000; 321(7273):1383-8.
166. Weissman MM. Depression and gender: implications for primary care. *J Gend Specif Med* 2000;3(7):53-7.
167. Wells KB, Katon W, Rogers B, Camp P. Use of minor tranquilizers and antidepressant medications by depressed outpatients: results from the medical outcomes study. *Am J Psychiatry* 1994;151(5): 694-700.
168. Wells KB, Sherbourne C, Schoenbaum M, Duan N. Impact of disseminating quality improvement programs for depression in managed primary care: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283(2):212-20.
169. Wells KB, Sherbourne CD. Functioning and utility for current health of patients with depression or chronic medical conditions in managed, primary care practices. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(10):897-904.
170. Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989;262(7):914-9.
171. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997;12(7): 439-45.
172. Whooley MA, Stone B, Soghikian K. Randomized trial of case-finding for depression in elderly primary care patients. *J Gen Intern Med* 2000;15(5):293-300.
173. Williams JW, Jr., Barrett J, Oxman T, Frank E. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: A randomized controlled trial in older adults. *JAMA* 2000;284(12):1519-26.
174. Williams JW, Jr., Kerber CA, Mulrow CD, Medina A. Depressive disorders in primary care: prevalence, functional disability, and identification. *J Gen Intern Med* 1995;10(1):7-12.
175. Williams JW, Jr., Mulrow CD, Kroenke K, Dhanda R. Case-finding for depression in primary care: a randomized trial. *Am J Med* 1999;106(1):36-43.
176. Wittchen HU, Lieb R, Wunderlich U, Schuster P. Comorbidity in primary care: presentation and consequences. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 7:29-36; discussion 37-8.

177. Wittchen HU, Nelson CB, Lachner G. Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults. *Psychol Med* 1998;28(1):109-26.
178. von Ammon Cavanaugh S, Furlanetto LM, Creech SD, Powell LH. Medical illness, past depression, and present depression: a predictive triad for in-hospital mortality. *Am J Psychiatry* 2001;158(1):43-8.
179. Von Korff M, Ormel J, Katon W, Lin EH. Disability and depression among high utilizers of health care. A longitudinal analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(2): 91-100.
180. Worrall G, Angel J, Chaulk P, Clarke C. Effectiveness of an educational strategy to improve family physicians' detection and management of depression: a randomized controlled trial. *Cmaj* 1999; 161(1):37-40.
181. Üstün TB, Sartorius N, editors. *Mental illness in general health care – an international study*. Chichester: John Wiley and Sons on behalf of WHO; 1995.
182. Zlotnick C, Shea MT, Pilkonis PA, Elkin I. Gender, type of treatment, dysfunctional attitudes, social support, life events, and depressive symptoms over naturalistic follow-up. *Am J Psychiatry* 1996;153(8):1021-7.

12. Effekten av behandling med farmaka vid depression hos barn och ungdomar

Slutsatser

Det finns starkt stöd för att tricykliska antidepressiva inte är effektivare än placebo, men kan orsaka betydande biverkningar när barn behandlas för depression (Evidensstyrka 1).

Det finns begränsat stöd för att tricykliska antidepressiva har en viss effekt mot depressioner hos ungdomar (Evidensstyrka 2).

Det finns visst stöd för att fluoxetin är effektivare än placebo för korttidsbehandling av depression (Evidensstyrka 2).

Paroxetin och venlafaxin har inte visats ha bättre effekt än placebo.

För övriga SSRI-preparat saknas helt publicerade studier.

Studier av långtidseffekt saknas.

Inga antidepressiva är godkända i Sverige för behandling av barn och ungdomar.

Inga studier har jämfört psykoterapi med läkemedelsbehandling.

Det finns viss dokumentation att litium har effekt i akutbehandlingen av bipolär sjukdom hos ungdomar (Evidensstyrka 2).

Det saknas kontrollerade studier som visar att litium har profylaktiska effekter i behandlingen av bipolär sjukdom för att förhindra insjuknande i nya affektiva episoder hos barn och ungdomar.

Litiums biverkningar hos barn och ungdomar liknar de man ser hos vuxna. Inga fall av njursvikt har rapporterats vid behandling med terapeutiska doser.

Bakgrund

För mer än 100 år sedan beskrevs fall av depressioner hos både barn och ungdomar [20]. Efter andra världskriget, då psykoanalytiska teorier dominerade inom barnpsykiatrin, diskuterades i litteraturen om det över huvud taget var möjligt för barn före puberteten att utveckla kliniska depressioner. Detta ledde till att kontrollerade behandlingsstudier av depressioner inte gjordes. Enstaka studier av t ex skolfobi gjordes dock. I slutet av 1970-talet började man studera huruvida depressioner i barnaåldern hade likheter med depressioner hos vuxna. Man kunde relativt snabbt visa att det var meningsfullt att använda samma kriterier i diagnostiken av barndepressioner, som för vuxna och detta applicerades i DSM-III [1]. Ungefär vid denna tid började man genomföra behandlingsstudier av depressiva tillstånd.

Från ett halvårs ålder kan barn utveckla depressiva tillstånd, som främst utmärks av att dessa späda barn blir tillbakadragna och kontakten med omgivningen blir tydligt försämrad. Depressioner hos spädbarn ses då barnet förlorat kontakten med sin mor eller annan vårdare och ingen annan träder in istället. Sådana omständigheter kan uppstå då modern har en depression, om barnet vårdas på institution eller vid misshandel och försummelse [7,15,23]. Eftersom späd- och koltbarn inte kan uttrycka upplevelser verbalt baseras diagnostiken på observationer. Vid separationer i samband med hospitalisering protesterar barnet och blir skrikigt. Efter några dagar drar det sig undan sociala kontakter, blir ofta infekterat och får sömnproblem. Den psykomotoriska utvecklingen kan gå tillbaka, så att barnet kan förlora erhållna färdigheter. I extrema fall kan barnet bli helt apatiskt, utveckla stupor (psykologisk förlamning) och reagerar då inte på omgivningens kontaktförsök. Spitz var den förste att beskriva reaktioner hos barn på institutioner och kallade tillbakadragenheten för anaklitisk depression [66]. Man har experimentellt kunnat framkalla liknande reaktioner hos ungar till rhesusapor som

separerats från sina mödrar. Reaktionen hos dessa apungar blev mindre uttalad om de behandlades med imipramin [68].

Barn i förskoleåldern kan i och för sig uttrycka känslor verbalt, men har dålig tidsuppfattning och får därför svårt att ange hur länge känslan varat. Många barn i denna ålder har också svårigheter att verbalt uttrycka känslan av nedstämdhet. Barn är starkt beroende av omgivningsfaktorer, som gör att de ändå i vissa situationer kan bli intresserade och verka gladare, trots att en depression föreligger. Från 6–7 års ålder kan man genom intervjuer med barnet och i vissa fall med kompletteringar från vuxna i omgivningen få fram relativt säker information om olika depressionssymtom och deras varaktighet.

Till skillnad från vuxna med depression visar ungdomar oftare svår irritation än ren nedstämdhet. Flickor fokuserar missnöje på sina egenskaper och pojkar konstaterar snarare det faktum att de är ledsna och gråter [54]. Ungefär en tredjedel av ungdomar med depression har sömnproblem som uttrycker sig i ökad sömn och nästan alla anger besvärande trötthet [62].

Från omkring 4 till 5 års ålder börjar barn på ett konkret sätt att förstå vad döden innebär, även om de inte har förmågan till abstraktion att förstå att någon försvinner för evigt efter döden. Suicidala handlingar kan således förekomma hos förskolebarn. Ofta brukar dock suicidhandlingen inte leda till svåra skador eller död. I Sverige dör årligen endast enstaka barn före puberteten i suicid [3]. En stor andel (80–90 procent) av ungdomar som gjort suicidförsök har under samma år pågående egentlig depression eller dystymi [73].

Vid depressionstillstånd i barn- och ungdomsåren kan ospecifika symtom vara mer framträdande än specifika depressionssymtom. Smärtor och kroppsliga klagomål förekommer hos så gott som alla förskolebarn med depression. Frekvensen sjunker med åldern, men även hos tonåringar är smärtor och andra kroppsliga symtom besvärande hos mer än hälften [16]. Vanligast är klagomål på huvudvärk, återkommande magont och bröstsmärtor. Extremitetssmärter beskrivs av en del. Samsjuklighet i andra psykiska störningar är snarare regel än undantag

hos barn och ungdomar med depression. Pojkar blir oftare än flickor bråkiga och stökiga vilket kan leda till normöverskridanden. Detta kan ses i epidemiologiska studier av ungdomsdepressioner där komorbiditeten i utagerande stört beteende är högre för pojkar än flickor. Missbruk av alkohol och andra droger inkluderande nikotin är högre hos deprimerade än kontroller [55].

Barn med dålig självkänsla har en tendens att inte våga göra saker på egen hand. De blir mer klängiga och kan visa tecken på separationsångest. Separationsångest kan leda till att den unge inte vill lämna föräldrarna och därmed vägra att gå till skolan, så kallad skolfobi. Andra beskriver mörkrädsla. Barn med benägenhet för separationsångest löper en större risk att utveckla depression, omkring hälften av alla ungdomar med depression har före depressionsdebuten haft separationsångest som givit påtagliga problem. Andra former av ångslan, ångest, panik och fobier kan också förekomma. Drygt två tredjedelar har någon form av ångeststörning [55].

I tidigare litteratur betraktades ofta skolfobi eller skolvägran som en diagnos, men denna har egentligen aldrig varit validerad. Skolfobi måste för det första skiljas från skolk, som är en ovilja att gå i skolan. Skolfobi eller skolvägran uttrycker sig i oförmåga att gå till skolan pga svår ångest. Vid studier av detta fenomen kunde så småningom skolfobi härledas till separationsångest och till depressiva tillstånd [1].

Epidemiologi

Förekomst av depressioner hos barn och ungdomar tycks vara vanligare än man tidigare har trott. Före puberteten är könsfördelningen lika, möjligen dominerar pojkarna något. Frekvensen har rapporterats vara knappt 1 procent av barn i förskole- och skolålder [25,37]. Efter puberteten stiger andelen drabbade flickor markant och den totala prevalensen ökar likaså. Frekvenser mellan 2 och 7 procent hos tonåringar har rapporterats, vilket beror på att olika kriterier använts för definition av depressivt syndrom [24]. I Sverige har prevalensen av egentlig depression hos tonåringar angivits vara 5–6 procent [56]. Under senare decennier tycks antalet deprimerade ungdomar ha ökat i jämförelse med tiden

omkring och efter andra världskriget. Det finns anledning att tro att debutåldern för depressiva störningar har sjunkit [14,63]. Det finns inga tillförlitliga data om det också i Sverige skett en motsvarande ökning som den som rapporterats från USA. Det är dock sannolikt att det har skett en ökning även här eftersom antalet självmord hos unga ökat markant från 1950-talet till 1970-talet [2].

Förlopp

Depressioner hos barn och ungdomar är recidiverande. Risken för att få en ny depressionsperiod inom 5–10 år är 75–100 procent [67,71]. Fram till tidiga vuxenår riskerar omkring hälften ha gjort ett eller flera suicidförsök och knappt 10 procent av klinikbehandlade ungdomar har avlidit pga suicid [33,71]. Kroniskt förlopp av egentlig depression förekommer i minst 10 procent [41]. Riskfaktorer för återfall i depression är återkommande episoder redan i tonåren, hereditet för recidiverande depressionsperioder, kvinnligt kön, konflikter med föräldrar och symtom som tyder på borderline-personlighetsstörning [48]. Risken för att depressionen är första episoden i en bipolär sjukdom har angivits vara 10–49 procent. Detta gör att det blir större svårigheter att behandla depressiva barn och ungdomar med biologiska metoder pga risken för ett överslag i mani eller ”rapid cycling”. Särskilt prepubertala barn med svåra och långvariga depressioner löper en sådan risk [30,31].

Studier av behandling

Frågeställningar

Har de antidepressiva medlen väldokumenterad effekt vid behandlingen av depressioner hos barn och ungdomar?

Skiljer sig biverkningar för antidepressiva farmaka till barn vid behandling av ungdomar från vad man ser hos vuxna?

Finns dokumenterad effekt av behandling med ljus vid depressioner hos barn och ungdomar?

Finns dokumenterad effekt av behandling med litium vid depressioner hos barn och ungdomar?

Har litium dokumenterad effekt för att förebygga nya episoder i förstämningssjukdom hos barn och ungdomar?

Sökstrategi

I Medline och Cochrane Library kombinerades "Depression" med "Child" eller "Adolescent" och namnet på antidepressiva substanser. Sökning mot "Lithium" och "Treatment" gjordes också. En sökning gjordes även för "School fobia" alternativt "School refusal". I de artiklar som fångades, inklusive översiktsartiklar rörande depressionsbehandling av barn och ungdomar, har referenslistor gått igenom för komplettering. Sökning i databaserna har gjorts t o m juli 2003.

Endast jämförande studier mot placebo har tagits med. Alla dessa studier har publicerats på engelska. Studier av psykoterapi vid barn- och ungdomsdepressioner redovisas på annat ställe, liksom elektrokonvulsiv behandling (ECT).

Resultat

Tricykliska antidepressiva (TCA)

Imipramin jämfördes med placebo i fem studier, där patienterna led av egentlig depression (MDD). I fyra publikationer studerades barn 6–12 år där endast en studie angav att barnen verkligen var prepubertala (Tanner ≤ 2). Patientserierna var små i dessa studier och sammanlagt ingick 108 deprimerade barn. Av dessa fick 57 aktiv behandling [36,58,59,60]. Endast en av studierna visade en statistiskt säker skillnad i effekt mellan aktiv behandling och placebo. Puig-Antich visade dock att bland de med plasmanivåer över 150 ng/ml hade signifikant fler svarat på aktiv behandling än de med lägre plasmanivåer [60].

En studie av 182 ungdomar i åldern 12 till 18 år där 95 fick imipramin och 87 fick placebo, visade att en stor andel svarade på placebo (46 procent) och att ungefär lika många svarade på imipramin (50 procent)

[39]. Fyrtio procent av de som behandlats med imipramin avbröt studien i förtid vilket var signifikant fler än de 24 procent som avbröt studien med placebo ($p < 0,02$). Mer än tre fjärdedelar av de i imipramingruppen avbröt pga biverkningar och hos 13 ungdomar sågs kardiovaskulära biverkningar.

Tre studier av imipramin till barn med skolfobi eller skolvägran har gjorts [10,11,32]. Barnen som deltog var 6–18 år gamla och oftast också deprimerade. I de två senare studierna angavs frekvensen egentlig depression vara 75 respektive 100 procent och i den första angavs att 34 procent av barnen var deprimerade [32]. Sammanlagt studerades 114 barn och ungdomar. Två av studierna visade statistiskt signifikant förbättring för de som fått imipramin. Effekten kunde ses framför allt i att en högre andel gick tillbaka till skolan. Den största studien, av 63 ungdomar kombinerade farmakabehandling med kognitiv beteendeterapi [10].

Det är möjligt att från alla utom en av ovanstående publikationer identifiera andelen ”responders”. Endast i Preskorns studie fanns ingen sådan uppgift [59]. Om alla studier utom den av Preskorn läggs samman ger detta 182 personer som behandlats med imipramin under 5 till 8 veckor och 174 som fått placebo. I den grupp som behandlats med imipramin klassificerades 54 procent ($n=98$) som ”responders”. Andelen som svarade på placebo var 39 procent ($n=67$). Detta ger en statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna ($\chi^2=9,3$; $p<0,005$). Det är emellertid endast studierna rörande skolfobi som ger signifikant större andel ”responders” i den grupp som behandlats med imipramin jämfört med placebo (62 procent vs 21 procent; $\chi^2=19,7$; $p<0,001$). I de arbeten som studerat imipramin vid depression svarade 51 procent på aktiv behandling och 47 procent på placebo.

Desipramin

Preparatet som avregistrerats i Sverige 1991 jämfördes med placebo på sammanlagt 148 ungdomar i åldrarna 13 till 20 år i tre studier [13,40,45]. I ingen av studierna fann man att en större andel svarade på aktiv medicineri i jämförelse med placebo. Det blev inte heller statistisk skillnad mellan behandlingsalternativen om de tre studierna lades samman. Dock minskade melankolispecifika symtom hos de som fick aktivt

preparat jämfört med de som fick placebo [45]. En stor andel av ungdomarna i de två första studierna (30 procent) avbröt deltagandet, hälften pga biverkningar och de övriga av personliga skäl. I den senaste studien var andelen ungdomar som svarade på placebobehandling hög (50 procent) trots att man före den egentliga studien exkluderade alla som svarade på 2 veckors enkelblind placebo.

Nortriptylin

Läkemedlet har jämförts med placebo i två studier, dels i behandling av prepubertala barn, dels i behandling av ungdomar med svår och kronisk depression [26,27]. Nästan 90 procent av de deprimerade hade varit deprimerade i mer än 2 år och de hade även hög förekomst av andra psykiska störningar samt hög frekvens av förstämningssjukdom, suicidalt beteende och alkoholism i familjen. Båda studierna använde fast plasma-koncentration på 80 ± 20 ng/ml. Inga statistiska skillnader kunde ses vad gäller effekt mellan de som fick aktiv substans och de som behandlades med placebo, inte heller om de båda studierna slogs samman. I båda grupperna svarade en mycket låg andel på behandling.

Amitriptylin

Preparatet har studerats i fyra placebokontrollerade studier [12,38,43, 46]. Studielängd varierade mellan 4 och 10 veckor. En av studierna hade överkorsningsdesign [38]. Ingen av studierna kunde visa några signifikanta skillnader i effekt mellan aktiv substans och placebo. Inte heller om studierna slogs samman kunde några skillnader mellan aktiv behandling och placebo påvisas.

Klomipramin

Preparatet har utvärderats endast i en placebokontrollerad studie vid egentlig depression hos 16 ungdomar (11 pojkar och 5 flickor) 14–18 år gamla [64]. De som tidigare hade fått behandling (1 ECT, 4 SSRI och 2 TCA) fick denna behandling utsatt 4–6 veckor före studien påbörjades. Ungdomarna fick 200 mg klomipramin (n=8) respektive koksalt (n=8) intravenöst vid ett tillfälle. Efter 6 dagar hade gruppen som fått klomipramin signifikant minskning av symtom enligt HDRS och CGI. Av de som fick klomipramin bedömdes sju av åtta som ”responders” (en mer än 50-procentig minskning av HDRS efter 6 dagar) och

endast tre av åtta av dem som fick koksalt (ej signifikant). Efter 2 veckor behövde tre av de sju som svarat på klomipramin behandling med orala antidepressiva och övriga fyra var fortsatt friska från depressionsepisoden eller fick påtaglig symtomlindring så att de inte behövde fortsatt farmakabehandling.

En metaanalys av tricykliskas effekter vid depression hos barn och ungdomar finns gjord av Hazell [35]. Denna inkluderade de studier som är märkta med * i tabellen. Slutsatsen var att tricykliska inte hade statistiskt signifikant bättre effekt än placebo.

En andra metaanalys har gjorts senare av Hazell och medarbetare [34]. I denna ingick förutom några från den tidigare metaanalysen även flera senare studier med bättre metodologi. De studier som ingick är i tabellen märkta med ^. Inga skillnader kunde ses mellan aktiv substans och placebo vad gäller global förbättring (odds ratio = 0,84; konfidensintervall 95 procent = 0,56 till 1,25). Däremot fanns en liten fördel för TCA vad gäller symtomlindring hos ungdomar (effektstorlek = -0,47; konfidensintervall 95 procent = -0,92 till -0,02), men inte hos prepubertala barn (effektstorlek = 0,15; konfidensintervall -0,34 till 0,64).

Biverkningar och ordinationsfölsamhet vid behandling med TCA

Åtminstone sju fall av plötslig hjärtdöd har rapporterats vid behandling av barn med terapeutiska doser av desipramin. Där det har funnits uppgifter om blodkoncentration har dessa varit inom terapeutiskt spektrum. En pojke, som några år tidigare hade utvecklat förmakstakykardi i samband med att det gjordes en muskelbiopsi, hade en ospecificerad skelettmuskelsjukdom [61,70]. Övriga barn var helt hjärtfriska. Kardiovaskulära biverkningar är som hos vuxna mycket vanligare hos unga vid behandling med TCA än med SSRI. I Keller och medarbetares studie rapporterades hjärtklappning hos 19 procent av dem som fick imipramin i jämförelse med 2 procent hos de som fick paroxetin och hos 1 procent i placebogrupper [39]. Också andra biverkningar, inkluderande gastrointestinala, förekom i högre eller lika utsträckning vid behandling med imipramin jämfört med paroxetin. I den senaste metaanalysen rapporterades yrsel, blodtryckssänkning, darrighet och munorrhet i signifikant ökad utsträckning [34].

Ett problem är att en relativt stor andel av ungdomar som behandlas med TCA avbryter behandlingen. En metaanalys av 19 randomiserade studier rörande ungdomar visade att 31 procent av de som fick TCA inte tog medicinen pga biverkningar. Detta kan jämföras med att 17 procent avslutade behandlingen i förtid med fluoxetin [57]. Dock har en senare studie, där beteende och familjefunktion inkluderades i studievariablerna, visat att biverkningar inte förklarar brister i följsamhet vid behandling med imipramin i någon större utsträckning. Det är snarare relaterat till bristande ordinationsföljsamhet, utagerande beteende med trots hos den unge och en problematisk familjefunktion [9].

Selektiva (noradrenalin och) serotoninåterupptagshämmare (S(N)SRI) **Fluoxetin**

Preparatet har prövats i tre randomiserade placebokontrollerade studier. I den första studien gavs 20 ungdomar 60 mg aktiv substans och lika många fick placebo. Femton i varje grupp slutförde den 7 veckor långa studien och två tredjedelar i vardera gruppen förbättrades, även om de som fick fluoxetin skattades som något mer förbättrade än de som fick placebo [65].

I en större studie av sammanlagt 96 barn och ungdomar i åldern 7–17 år studerade man effekten av fluoxetin 20 mg i jämförelse med placebo [22]. Patienterna som hade en egentlig depression hade också hög förekomst av andra psykiska störningar som ADHD, stört utagerande beteende och ångestsjukdomar. Mer än hälften hade haft minst en tidigare depressionsepisod och en tredjedel led även av dystymi. Studien varade i 8 veckor. Efter 5 veckor var de som fick fluoxetin signifikant förbättrade jämfört med de som fick placebo vad gäller läkarens skattning av depressionssymtom (CDRS). Andelen mycket förbättrade (CGI ≤ 2) var 56 procent för de som behandlades med fluoxetin och 33 procent för de placebobehandlade. De som var 12 år och yngre hade lika god effekt som tonåringarna. Effekten för pojkar respektive flickor var densamma. Ingen enskild eller sammansatt faktor kunde tydligt förutsäga positivt behandlingssvar. I placebogruppen var yngre ålder, kort duration i den depressiva episoden och lägre socioekonomiskt status predicerande för positivt behandlingssvar [42].

Ytterligare en jämförelse av fluoxetin, 20 mg per dag, mot placebo med 219 barn och tonåringar, 8–17 år gamla med egentlig depression utan psykotiska drag (DSM-IV) har genomförts [21]. Dessa patienter hade mindre samsjuklighet än i den ovan beskrivna studien. Endast cirka 15 procent hade också ADHD eller trottsyndrom. Majoriteten (85 procent) av patienterna hade sin första depressiva episod, vilken pågått i genomsnitt drygt 1 år (2–572 månader) och var medelsvår eller svår (CDRS i genomsnitt 56; min = 17, max = 85). Efter 1 veckas behandling med placebo inkluderades och randomiserades de patienter, som inte svarat med förbättring (30 procent) av depressionssymtom enligt CDRS-R. Studien pågick i 9 veckor. Redan efter 1 veckas behandling hade de som fick fluoxetin förbättrats mer än de som fick placebo, en skillnad som kvarstod under resten av studietiden. I enlighet med ovanstående blev 52 procent av de som fått fluoxetin mycket förbättrade (CGI ≤ 2) jämfört med 37 procent av de som fått placebo. Effektstorleken var medelgod (0,51). Barn och tonåringar svarade likartat på behandlingen och det sågs inga könsskillnader i behandlingssvaret. Effekten var också likartad oavsett om det förelåg hereditet för depression eller ej. Sammanlagt 61 patienter avbröt studien. Det var signifikant fler i fluoxetingroupen (83 procent) än i placebogruppen (62 procent) som fullföljde studien ($p=0,001$). Vanligaste orsaken till att patienter i placebogruppen lämnade studien var att effekten uteblev.

Paroxetin

Medlet i dosen 20–40 mg, har jämförts med placebo hos 93 respektive 87 ungdomar, 12–18 år gamla, med egentlig depression [39]. Trots att många komorbida psykiska störningar utgjorde exklusionskriterier i denna studie hade knappt hälften annan pågående ångeststörning eller utagerande störning. Drygt en tredjedel hade tecken på melankoli. Andelen pojkar var drygt en tredjedel. Omkring 80 procent hade sin första depressiva episod, men det förelåg hög hereditet för depression. Nästan alla (90 procent) hade en förälder eller ett syskon med egentlig depression. De med HRSD ≤ 8 vid slutet av behandlingen var definierade som "responders". Baserat på samtliga som randomiserats var andelen som svarat på paroxetin 67 och 55 procent för placebo vilket inte var en signifikant skillnad. I stort sett lika många bland de som fått paroxetin (28 procent) som de som fått placebo (24 procent) avbröt stu-

dien. Om man endast jämförde dem som stått kvar på behandling alla 8 veckorna kunde en signifikant skillnad fås fram (81 procents respons på paroxetin jämfört med 65 procent på placebo, $p = 0,05$).

Ytterligare två studier av paroxetin jämfört med placebo har genomförts vilka inte visade någon skillnad mot placebo. Läkemedelsmyndigheten i USA (FDA) har meddelat att de bedömt att paroxetin inte är visat effektivare än placebo [4]. De brittiska och amerikanska läkemedelsmyndigheterna avråder också från användning av paroxetin för behandling av depressioner hos barn och ungdomar pga en ökad förekomst av självmordstankar och självmordsförsök [4,18].

Sertralin

Medlet i dosen 50-200 mg per dygn, i medeltal 131 mg, jämfördes med placebo hos 189 respektive 187 barn och ungdomar 6–17 år gamla [74]. Att slå samman två studier har ifrågasatts, men brukar accepteras om de haft samma studieprotokoll.

Studien startade med en 2-veckors utvärderingsperiod för att bland annat skatta depressionens svårighetsgrad. Alla barn och ungdomar hade en måttlig eller svår form av depression. Majoriteten (86 procent) hade sin första depressionsepisod. Depressionens varaktighet före studien var dock anmärkningsvärt lång, över 1 år för förstagångsinsjuknade och mer än 3 år för de som haft tidigare depressioner. Hälften hade hereditet för depression. Endast 40 procent hade ytterligare en psykiatrisk diagnos varav de vanligaste var trotssyndrom eller ångeststörning. Patienterna randomiserades efter evalueringsperioden till antingen sertralin eller placebo. Denna del av studien pågick i 10 veckor. Andelen yngre barn, 6–11 år, var 47 procent. Sertralinbehandlade patienter förbättrades signifikant mer än de som fick placebo. Efter 1 veckas behandling fanns en signifikant skillnad vad gäller global förbättring (CGI-I) och efter 3 veckor såg man att skillnaden var signifikant mellan de som behandlats med sertralin jämfört med placebo i skalor som mäter depressionens svårighetsgrad (CDRS-R och CGI-S). Störst förbättring med sertralin sågs vad gäller symtomen irritation, självförtroende, gråt, oengagerat tal och hypoaktivitet. Ungdomar hade större förbättringsgrad än de yngre barnen, 6–11 år. Vid studiens slut mötte 69 procent av de sertralin-

behandlade kriterierna för respons (40 procents förbättring enligt CDRD-R) och 59 procent av dem som fått placebo. Den faktiska skillnaden på 10 procent är liten och den kliniska betydelsen tveksam.

Två studier av citalopram jämfört med placebo finns rapporterade vid kongresser, men är ännu inte publicerade. Den ena studien rapporterades visa signifikant effekt för citalopram, medan den andra inte fann någon signifikant skillnad.

Studier med fluvoxamin har inte publicerats eller redovisats på kongresser.

Venlafaxin

Venlafaxin har jämförts med placebo i en 6-veckors studie av sammanlagt 40 (20/20) barn och ungdomar, 8–18 år gamla [49]. De mellan 8 och 12 år fick 37,5 mg uppdelat på 3 doser per dag, och de som var 13 år och äldre fick 75 mg uppdelat på 3 doser per dag. Alla i studien fick samtidigt psykoterapeutisk behandling en gång per vecka med inriktning på kognitivt beteendeterapeutiska tekniker. Av de sju som avbröt studien i förtid misslyckades sex (tre från respektive grupp) med att komma till besöket under den andra veckan. Den sjunde som fick venlafaxin svängde över i en manisk episod. Totalt fullföljde 33 patienter studierna och ingen skillnad i effekt kunde noteras mellan de som fick venlafaxin jämfört med de som fick placebo.

I en granskning av ytterligare två studier som den amerikanska läkemedelsmyndigheten gjort fann man inte att effekt överstigande placebos kunnat dokumenteras [4b]. Dessutom fanns en trend att längdtillväxt och viktökning hämmades.

SSRI Biverkningar

Även barn och ungdomar upplever färre antikolinerga biverkningar, mindre sedation och EKG-förändringar av SSRI jämfört med TCA [39]. Avbrott i behandlingen förekommer mer sällan med SSRI [57]. Direkta jämförelser mellan unga och vuxna har inte gjorts, men barns biverkningar, förefaller likna de som förekommer hos vuxna. En inte helt ovanlig biverkan av fluoxetin hos unga, som rapporterats i flera

studier, är agitation och okontrollerat beteende [47]. Det är dock inte klarlagt om risken för detta ökar med sjunkande ålder. Utredningar pågår hos de amerikanska och europeiska läkemedelsmyndigheterna av den eventuellt ökade risken för självmordstankar och självdestruktivt beteende hos barn och ungdomar.

Långtidsbehandling med antidepressiva

Det saknas publicerade placebokontrollerade eller andra välkontrollerade långtidsstudier av antidepressiva farmaka till barn och ungdomar.

Effekter på den växande individen

Studier av nervcellsutveckling har visat att ökad serotoninaktivitet minskar förgreningen av nervcellens långa utskott hos sniglar. Det finns anledning att förmoda att de snabba förändringarna i nervsystemet hos det växande barnet gör att förändringar i serotonerg aktivitet påverkar den normala processen i neuronets utveckling [19]. Eftersom serotonin har en central betydelse för den tidiga utvecklingen av fostrets huvud, har man befarat att behandling med SSRI under graviditetens 3 första månader skulle kunna ge missbildningar i ansikte och centrala nervsystemet [51]. Sådana eller andra fosterskadande effekter av varken SSRI eller TCA finns dock inte dokumenterade [44].

Barn som under fosterlivet exponerats för antingen TCA eller fluoxetin pga moderns depression jämfördes med barn som inte utsatts för sådan medicinering under fostertiden. Inga skillnader rörande kognitiv eller språklig utveckling kunde noteras mellan de tre grupperna under uppföljningsperioden som var 1,5–7 år [52]. I en annan studie fann man dock att barn som exponerats för fluoxetin under tredje trimestern i jämförelse med de som exponerats under första trimestern var oftare för tidigt födda och hade andningssvårigheter [17]. Barnen var vid födseln mindre till växten och mer sprittiga. Det är dock oklart om dessa perinatale komplikationer var betingade av fluoxetin eller av själva depressionen. En tredje välkontrollerad studie, som nyligen publicerats, visade ingen påverkan på barnens utveckling fram till 6 års ålder vad gäller IQ, språkutveckling eller beteende om modern fått TCA eller fluoxetin under graviditeten fram till förlossningen. Däremot fanns samband mellan depressionens längd och antalet episoder efter förlossningen, med sämre

kognitiv utveckling hos barnet mätt som IQ, men också med avseende på språkutveckling [52,53].

Det tycks således inte finnas något säkert samband mellan negativa effekter på barnet och behandling med TCA eller SSRI hos modern under graviditeten. Däremot finns det dokumentation som talar för att moderns depression i sig kan påverka barnets utveckling negativt.

Litium

Det finns många rapporter med okontrollerade eller öppna studier av litium till barn och ungdomar med bipolär störning. Annell rapporterade fem barn 8–15 år som svarade prompt på litium med förbättring och normalisering av förstämningssymtom [6]. Tre av barnen hade anamnes på bipolär sjukdom och två hade recidiverande depressioner.

Eftersom tricykliska antidepressiva inte kunnat ge lindring i depressionsymtom hos prepubertala barn genomfördes en dubbelblind placebokontrollerad studie av litium till sådana med hereditet för affektiv sjukdom [27]. Trettio barn ingick i denna studie och båda grupperna förbättrades. Inga skillnader mellan litiumbehandlade och placebobehandlade kunde ses efter 6 veckor vad gäller funktionsnivå eller depressionsskattning med K-SADS.

I en annan studie randomiserades 25 ungdomar mellan 12 och 18 år med bipolär sjukdom eller egentlig depression med minst en ”tonårsprediktor” för framtida bipolaritet samtidigt med sekundärt alkohol- eller drogberoende till litium- eller placebobehandling under 6 veckor [28]. Prediktorer för ungdomar att utveckla bipolär sjukdom är vanföreställningar, svängning till mani under TCA-behandling, uttalad psykomotorisk retardation och bipolär sjukdom hos föräldrar eller syskon. Av de 25 som randomiserades fullföljde 21 studien. Genomsnittsåldern för debut av affektiv sjukdom var 9 år och första gången att använda marijuana var 13 år. Regelbundet alkoholdrickande i berusningssyfte började vid 14 års ålder. Av de som fick litium hade endast 10 procent positiv drogscreening i slutet av studien, vilket kan jämföras med 30 procent i placebogruppen ($p < 0,03$). Även funktionsnivån var signifikant bättre för litiumbehandlade gruppen, 46 procent hade ≥ 65 poäng enligt

CGAS, vilket kan jämföras med 8 procent (1 individ) i placebogrupper. Däremot såg man inga skillnader mellan de båda grupperna vad gällde symtom på förstämning enligt K-SADS. Det var ingen skillnad i koncentrationen av litium – i genomsnitt drygt 0,8 mmol/l – mellan de som svarade och de som inte svarade på behandlingen.

Långtidsbehandling med litium för att förebygga nya episoder i bipolär sjukdom har prövats på barn och ungdomar med positiva resultat. Det finns dock endast fallbeskrivningar och öppna oftast retrospektiva patientserier [5].

Biverkningar i samband med initial behandling tycks likna de man ser hos vuxna. Hos barn före puberteten har darrighet, balansrubbnings och förvirring rapporterats vara de vanligaste. Gastrointestinala problem med illamående, kräkningar och diarréer har också rapporterats. Man har inte sett något tydligt samband mellan biverkningar och serumkoncentration [29]. De vanligast rapporterade initiala biverkningarna hos ungdomar var ökad törst och större urinmängder [28]. Några svåra njurskador hos litiumbehandlade barn har ännu inte rapporterats. Möjligen är risken mindre än för vuxna då halveringstiden för litium är kortare hos speciellt prepubertala barn [72].

Ljusbehandling

Vinterdepression (SAD, Seasonal Affective Disorder) finns rapporterat även hos barn och symptomatologin är likartad den som beskrivits hos vuxna. Ett försök till en kontrollerad överkorsningsstudie med ljusterapi har gjorts av Swedo och medarbetare [69]. En timmes behandling under 1 vecka med 2 500 lux till barn under 9 år och 10 000 lux till 9 år och äldre gavs under eftermiddagarna. Placebogrupperna fick bära klara glasögon. Före start i aktiv period eller placeboperiod fick försökspersonerna bära mörka glasögon under 1 timme på eftermiddagarna. Totalt ingick 28 barn med SAD, 7–17 år gamla, i studien och andelen pojkar i studien var högre än förväntat (15 flickor och 13 pojkar). Föräldrarna rapporterade minskade depressionssymtom medan barnen inte märkte någon förändring.

Tabell 1 Jämförelser mellan tricykliska antidepressiva och placebo.

Författare År, referens	Ålder (år)	N (aktiv/pl)	Diagnos	Substans
Gittelman 1971 [32]	6–14	35 (16/19)	Skolfobi >2v 34% deprimerade	Imipramin Placebo
Berney 1981* [8]	9–14	46 (27/19)	Skolfobi 44% med medelsvåra/ svåra depr- symtom	Klomipramin Placebo
Kramer 1981*^ [43]	13–17	20 (10/10)	Depression >6 mån + dysfunktion i skolan	Amitriptylin Placebo
Petti 1982*^ [58]	6–12	6 (3/3)	MDD DSM-III	Imipramin Placebo
Kashani 1984^ [38]	9–12	9 (9/9)	MDD DSM-III	Amitriptylin Placebo
Puig-Antich 1987*^ [60]	Prepubertal Tanner ≤2	53 (31/22) inkluderade 38 (16/22) fullföljde	MDD RDC	Imipramin Placebo
Preskorn 1987 [59]	6–12	22 (10/12)	MDD DSM-III	Imipramin Placebo
Geller 1990*^ [27]	12–17 Tanner ≥3	31 (12/19)	MDD RDC 80% >2 år	Nortriptylin Placebo

Tanner = skala på biologisk mognad

* ingår i metaanalys av Hazell 1995

^ ingår i metaanalys av Hazell 2002

	Tid (veckor)	Dos (mg)	Plasma- konc	Mått	Effekt	Kommentarer
	6	100–200	–	Global Improve- ment (GI) IMPS	GI Imi > plac "Observed depression" Imi > plac	Ej operationella kriterier
	12	40–75	–	14 "items" à 4 poäng (8 depr symtom)	Ej sign	Ej randomi- serad
	6	200	–	DACL	Ej sign	
	6	5 mg/kg	Ingen korrelation med beh svar	CDI	Ej sign Alla imi-beh förbättrade 2 plac-beh försämr	Grupperna ej jfr-bara i svårig- hetsgrad
	4	1,5 mg/kg 45–110	–	BID	Ami > plac	Överkorsnings- studie
	5	3,25– 5 mg/kg	>150 ng/ml 17/20 "responders" vs <150 ng/ml 3/10 resp	"Kiddie"- SADS-P	Ej sign	6 ej randomi- serade Placebo respons = 68%
	6	25–150	125–250 ng/ml	CDRS	Imi > plac	
	8	10–140	80±20 ng/ml	GAS CDRS	Ej sign	Placebo "Wash out respons" = 68%

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Ålder (år)	N (aktiv/pl)	Diagnos	Substans
Hughes 1990 ^{*^} [36]	6–12	27 (13/14)	MDD DSM-III	Imipramin Placebo
Bernstein 1990 ^{*^} [11]	7–18	16 (9/7)	Skolfobi Depr enl DSM-III i 75%	Imipramin Placebo
Boulos 1991 [*] [13]	15–20	43 inkluderade 30 (12/18) fullföljde	MDD DSM-III	Desipramin Placebo
Geller 1992 ^{*^} [26]	6–12 Tanner ≤2	50 (26/24)	MDD DSM-III o RDC	Nortriptylin Placebo
Kutcher 1994 [^] [45]	15–19	60 (30/30) inkluderade 42 (17/25) fullföljde	MDD DSM-III	Desipramin Placebo
Kye 1996 [^] [46]	12–17 Tanner ≥3	31 (18/13)	MDD RDC	Amitriptylin Placebo
Sallee 1997 [64]	14–18	16 (8/8)	MDD DSM-III-R	Klomipramin Placebo
Klein 1998 [40]	13–17	45 36 fullföljde (18/18)		Desipramin Placebo

Tanner = skala på biologisk mognad

* ingår i metaanalys av Hazell 1995

[^] ingår i metaanalys av Hazell 2002

	Tid (veckor)	Dos (mg)	Plasma- konc	Mått	Effekt	Kommentarer
	6			CGI CDRS CDI	Ej sign	
	8	150–200	125–250 ng/ml	CDRS CDI CDS	Ej sign	Skolvägran >2 år för 50%
	6	200	–	50% minskning i HDRS	6/6 "responders" Ej sign	Placebo "wash out" 1,8 års (medel) duration före beh
	8	10–140	60–100 ng/ml	KGAS CDRS K-SADS	Ej sign	Placebo "wash out" 50% >5 års duration
	6	200	Beh svar ej relaterat till plasmakonc	HDRS BDI SCL-58	Ej sign Skuld, insomnia, vridande av händer och själv- destruktiv Desi > plac	Placebo "wash out"
	8	5 mg/kg Max 300	–	HDRS K-SADS CGI	Ej sign CGI Ami > plac	"Intent to treat"-analys
	1	200 mg i v en gång	Beh svar ej relaterat till konc	HDRS BDI CGI	Klomi > plac HDRS CGI	
	6	Max 300		HDRS CGAS	Ej sign	Hög placebo Respons = 50%

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens	Ålder (år)	N (aktiv/pl)	Diagnos	Substans
Birmaher 1998 [^] [12]	12–18	27 (13/14)	MDD DSM-III-R >3 mån. 50% sex- övergrepp	Amitriptylin Placebo
Bernstein 2000 [10]	12–18 Tanner ≥3	63 (31/32) 47 (22/25) fullföljde	MDD + ångest DSM-III-R	Imipramin Placebo
Keller 2001 [^] [39]	12–18	182 (95/87)	MDD DSM-III-R	Imipramin Placebo

Tanner = skala på biologisk mognad

* ingår i metaanalys av Hazell 1995

[^] ingår i metaanalys av Hazell 2002

	Tid (veckor)	Dos (mg)	Plasma- konc	Mått	Effekt	Kommentarer
	10	Max 5/kg 300	Ingen korrelation mellan dos och plasma- nivå	K-SADS BDI CGI CGAS	Ej sign	Hög placebo- respons
	8	182 ± 50	152 ± 90 ng/ml	CDRS-R BDI	Imi > plac Enbart CDRS och skol- närvaro	Kombinerat med KBT
	8	200–300	–	HDRS CGI	Ej sign	Hög placebo- respons

Tabell 2 Metaanalyser av tricykliska antidepressiva.

Författare År, referens	Ålder (år)	N (aktiv/pl)	Diagnos	Substans
Hazell 1995 [35] Metaanalys av de med *	6–20	218 (101/117)		
Hazell 2002 [34] Metaanalys av de med ^	6–18	506		

Tanner = skala på biologisk mognad

* ingår i metaanalys av Hazell 1995

^ ingår i metaanalys av Hazell 2002

Tid (veckor)	Dos (mg)	Plasma- konc	Mått	Effekt	Kommentarer
				Ej sign	Neg korr mellan effektstorlek och studie- kvalitet
				Ej sign Global förbättring	Större effekt- storlek för ung- domar = -0,47
				TCA > plac att reducera symtom, effekt- storlek = -0,31	

Tabell 3 Jämförelser mellan SSRI eller venlafaxin och placebo.

Författare År, referens	Ålder (år)	N (aktiv/pl)	Diagnos	Substans
Simeon 1990 [65]	13–18	40	MDD DSM-III	Fluoxetin Placebo
Emslie 1997 [22]	7–17	96 (48/48)	MDD DSM-III-R	Fluoxetin Placebo
Milin 1999 [50]	13–18	286 (187/99)	MDD DSM-IV	Paroxetin Placebo
Keller 2001 [39]	12–18	180 (93/87)	MDD DSM-III-R	Paroxetin Placebo
Emslie 2002 [21]	8–17	219 109/110	MDD DSM-IV	Fluoxetin Placebo
Wagner 2003 [74]	6–17	376 (189/187)	MDD DSM-IV	Sertralin Placebo
Mandoki 1997 [49]	8–18	40 (20/20) 33 (16/17) fullföljde	MDD DSM-IV	Venlafaxin Placebo

Tid (veckor)	Dos (mg)	Plasma-konc	Mått	Effekt	Kommentarer
7	60	Ingen korr-dos och plasmanivå	HRSD CGI Raskin	Ej sign	1 v placebo "run-in"
8	20	Ja	CDRS-R K-SADS WSAS CDI/BDI CGI	Fluox > plac CDRS CGI	1–2 v placebo "run-in"
12	20–40			Parox = plac	Ej publicerad
8	20–40	Ja	DRS CGI	Parox > plac HRSD CGI	Hög placebo-respons
9	20	Nej	CDRS-R HRSD CDI/BDI MADRS CGI GAF	Fluox > plac CDRS-R MADRS CGI-Severity	1 v placebo "run-in"
10	50–200	Nej	CDRS-R CGI-I	Sertr > plac (69% mot 59%)	50-tal centra, 7 pat/centrum Kroniska depressioner
6	37,5–75		HRSD CDRS CDI CBCL	Ej sign	

Tabell 4 Randomiserade och placebokontrollerade studier av litium och ljusbehandling vid affektiv sjukdom hos barn.

Författare År, referens	Ålder (år)	N (aktiv/pl)	Diagnos	Substans
Geller 1998 [29]	6–12	30 (17/13) 24 (11/13) fullföljde	MDD DSM-III-R + fam hist Bipolär	Litium Placebo
Geller 1998 [28]	12–18	25 (13/12) 21 fullföljde	Bipolär DSM-III + Drogberoende DSM-III	Litium Placebo
Swedo 1997 [69]	7–17	28	SAD	Ljus Placebo (2 lux i 5 min och ljusa glas- ögon efter)

Tid (veckor)	Dos (mg)	Plasma-konc	Mått	Effekt	Kommentarer
6		0,9–1,3 mEq/l	CDRS K-SADS CGAS	Ej sign	50% >2 års MDD, hög frekv missbruk i familjen
6		0,9–1,3 mEq/l	CGAS Urinanalys K-SADS	Li > plac CGAS och urin	Placebo "lead-in"
1	2 500– 10 000 lux		SIGH-SAD-C SIGH-SAD-P	Ljus > plac Enbart föräldra-skattning	1 v "base-line" med mörka glas. 1–2 v "wash out" före överkorsning

Referenser

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1980.
2. Dödsorsaker 1993. Stockholm: Statistiska centralbyrån (SCB); 1993.
3. Statistisk årsbok för Sverige 2000. Stockholm: Statistiska centralbyrån; 2000.
4. FDA statement regarding the anti-depressant Paxil for pediatric population. In: Food and Drug Administration (FDA), USA; 2003. (<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01230.html>).
- 4 b. Clinical Review for NDA 20-151, Food and Drug administration (FDA) (<http://www.fda.gov/cder/foi/esum/2003/20151se5-024BPCA.pdf>).
5. Alessi N, Naylor MW, Ghaziuddin M, Zubiate JK. Update on lithium carbonate therapy in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1994; 33(3):291-304.
6. Anell AL. Manic-depressive illness in children and effect of treatment with lithium carbonate. Acta Paedopsychiatr 1969;36(8):292-301.
7. Barnett D, Manly J, Cicchetti D. Continuing toward an operational definition of psychological maltreatment. Dev Psychopathology 1991;3:19-29.
8. Berney T, Kolvin I, Bhate SR, Garside RF, Jeans J, Kay B, et al. School phobia: a therapeutic trial with clomipramine and short-term outcome. Br J Psychiatry 1981;138:110-8.
9. Bernstein GA, Anderson LK, Hektner JM, Realmuto GM. Imipramine compliance in adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000;39(3): 284-91.
10. Bernstein GA, Borchardt CM, Perwien AR, Crosby RD, Kushner MG, Thuras PD, et al. Imipramine plus cognitive-behavioral therapy in the treatment of school refusal. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000;39(3):276-83.
11. Bernstein GA, Garfinkel BD, Borchardt CM. Comparative studies of pharmacotherapy for school refusal. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1990; 29(5):773-81.
12. Birmaher B, Waterman GS, Ryan ND, Perel J, McNabb J, Balach L, et al. Randomized, controlled trial of amitriptyline versus placebo for adolescents with "treatment-resistant" major depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998; 37(5):527-35.
13. Boulos C, Kutcher S, Marton P, Simeon J, Ferguson B, Roberts N. Response to desipramine treatment in adolescent major depression. Psychopharmacol Bull 1991;27(1):59-65.
14. Burke KC, Burke JD, Jr., Rae DS, Regier DA. Comparing age at onset of major depression and other psychiatric

- disorders by birth cohorts in five US community populations. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(9):789-95.
15. Burke P, Kocoshis SA, Chandra R, Whiteway M, Sauer J. Determinants of depression in recent onset pediatric inflammatory bowel disease. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29(4):608-10.
 16. Carlson GA, Kashani JH. Phenomenology of major depression from childhood through adulthood: analysis of three studies. *Am J Psychiatry* 1988;145(10):1222-5.
 17. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996;335(14):1010-5.
 18. Duff G. Safety of Seroxat (paroxetine) in children and adolescents under 18 years – contraindications in the treatment of depressive illness. In: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), UK; 2003.
 19. El-Mallakh RS, Peters C, Waltrip C. Antidepressant treatment and neural plasticity. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10(4):287-94.
 20. Emminghaus H. Die psychischen Störungen des Kindesalters. In: Gerhardt C, editor. *Handbuch der Kinderkrankheiten*. Tübingen: Laupp; 1887. p. 1-294.
 21. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E, et al. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(10):1205-15.
 22. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(11):1031-7.
 23. Field R, Sandberg, D, Garcia R, et al. Pregnancy problems, postpartum depression and early mother-infant interaction. *Dev Psychology*. 1985;21:1152-1156.
 24. Fleming JE, Offord DR. Epidemiology of childhood depressive disorders: a critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29(4):571-80.
 25. Fleming JE, Offord DR, Boyle MH. Prevalence of childhood and adolescent depression in the community. Ontario Child Health Study. *Br J Psychiatry* 1989; 155:647-54.
 26. Geller B, Cooper TB, Graham DL, Fetner HH, Marsteller FA, Wells JM. Pharmacokinetically designed double-blind placebo-controlled study of nortriptyline in 6- to 12-year-olds with major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31(1): 34-44.
 27. Geller B, Cooper TB, Graham DL, Marsteller FA, Bryant DM. Double-blind placebo-controlled study of nortriptyline in depressed adolescents using a "fixed plasma level" design. *Psychopharmacol Bull* 1990;26(1):85-90.
 28. Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimmerman B, Frazier J, Williams M, et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance depend-

- ency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37(2):171-8.
29. Geller B, Cooper TB, Zimerman B, Frazier J, Williams M, Heath J, et al. Lithium for prepubertal depressed children with family history predictors of future bipolarity: a double-blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord* 1998;51(2):165-75.
30. Geller B, Luby J. Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(9):1168-76.
31. Geller B, Zimerman B, Williams M, Bolhofner K, Craney JL. Bipolar disorder at prospective follow-up of adults who had prepubertal major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158(1):125-7.
32. Gittelman-Klein R, Klein D.F. Controlled imipramine treatment of school phobia. *Arch Gen Psychiatry* 1971;25:204-7.
33. Harrington R, Fudge H, Rutter M, Pickles A, Hill J. Adult outcomes of childhood and adolescent depression. I. Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(5):465-73.
34. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(2):CD002317.
35. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Robertson J, Henry D. Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. *BMJ* 1995;310(6984):897-901.
36. Hughes CW, Preskorn SH, Weller E, Weller R, Hassanein R, Tucker S. The effect of concomitant disorders in childhood depression on predicting treatment response. *Psychopharmacol Bull* 1990;26(2):235-8.
37. Kashani JH, Carlson GA. Seriously depressed preschoolers. *Am J Psychiatry* 1987;144(3):348-50.
38. Kashani JH, Shekim WO, Reid JC. Amitriptyline in children with major depressive disorder: a double-blind crossover pilot study. *J Am Acad Child Psychiatry* 1984;23(3):348-51.
39. Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B, et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(7):762-72.
40. Klein RG, Mannuzza S, Koplewicz HS, Tancer NK, Shah M, Liang V, et al. Adolescent depression: controlled desipramine treatment and atypical features. *Depress Anxiety* 1998;7(1):15-31.
41. Kovacs M, Feinberg TL, Crouse-Novak MA, Paulauskas SL, Finkelstein R. Depressive disorders in childhood. I. A longitudinal prospective study of characteristics and recovery. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(3):229-37.
42. Kowatch RA, Carmody TJ, Emslie GJ, Rintelmann JW, Hughes CW, Rush AJ. Prediction of response to fluoxetine and placebo in children and adolescents with major depression: a hypothesis generating study. *J Affect Disord* 1999;54(3):269-76.
43. Kramer AD, Feiguine RJ. Clinical effects of amitriptyline in adolescent depression. A pilot study. *J Am Acad Child Psychiatry* 1981;20(3):636-44.

44. Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998; 279(8):609-10.
45. Kutcher S, Boulos C, Ward B, Marton P, Simeon J, Ferguson HB, et al. Response to desipramine treatment in adolescent depression: a fixed-dose, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33(5):686-94.
46. Kye CH, Waterman GS, Ryan ND, Birmaher B, Williamson DE, Iyengar S, et al. A randomized, controlled trial of amitriptyline in the acute treatment of adolescent major depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35(9):1139-44.
47. Leonard HL, March J, Rickler KC, Allen AJ. Pharmacology of the selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(6):725-36.
48. Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR, Klein DN, Gotlib IH. Natural course of adolescent major depressive disorder in a community sample: predictors of recurrence in young adults. *Am J Psychiatry* 2000;157(10):1584-91.
49. Mandoki MW, Tapia MR, Tapia MA, Sumner GS, Parker JL. Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1997;33(1):149-54.
50. Milin R, Simeon J, Spenst W. Double-blind study of paroxetine in adolescents with unipolar major depression. Industry-sponsored RCT. Ottawa: Royal Ottawa Hospital; 1999.
51. Moiseiwitsch JR. The role of serotonin and neurotransmitters during craniofacial development. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000;11(2):230-9.
52. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HA, Theis JG, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997;336(4):258-62.
53. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Pace-Asciak P, Shuhaiber S, et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159(11):1889-95.
54. Olsson G, von Knorring A-L. Gender differences of depressive symptoms. An epidemiological study. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:277-282.
55. Olsson I. Adolescent depression. Epidemiology, nosology, life stress and social network. *Acta Universitatis Upsaliensis*, Uppsala 1998.
56. Olsson I, von Knorring A-L. Adolescent depression: prevalence in Swedish high school students. *Acta Psychiatr Scandinavica* 1999;97:1-8.
57. Pande AC, Sayler ME. Adverse events and treatment discontinuations in fluoxetine clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8(4):267-9.
58. Petti TA, Law W, 3rd. Imipramine treatment of depressed children: a double-

- blind pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 1982;2(2):107-10.
59. Preskorn SH, Weller EB, Hughes CW, Weller RA, Bolte K. Depression in prepubertal children: dexamethasone nonsuppression predicts differential response to imipramine vs. placebo. *Psychopharmacol Bull* 1987;23(1):128-33.
60. Puig-Antich J, Perel JM, Lupatkin W, Chambers WJ, Tabrizi MA, King J, et al. Imipramine in prepubertal major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44(1):81-9.
61. Riddle MA, Geller B, Ryan N. Another sudden death in a child treated with desipramine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32(4):792-7.
62. Ryan ND, Puig-Antich J, Ambrosini P, Rabinovich H, Robinson D, Nelson B, et al. The clinical picture of major depression in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44(10):854-61.
63. Ryan ND, Williamson DE, Iyengar S, Orvaschel H, Reich T, Dahl RE, et al. A secular increase in child and adolescent onset affective disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31(4):600-5.
64. Sallee FR, Vrindavanam NS, Deas-Nesmith D, Carson SW, Sethuraman G. Pulse intravenous clomipramine for depressed adolescents: double-blind, controlled trial. *Am J Psychiatry* 1997;154(5):668-73.
65. Simeon JG, Dinicola VF, Ferguson HB, Copping W. Adolescent depression: a placebo-controlled fluoxetine treatment study and follow-up. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1990;14(5):791-5.
66. Spitz RA, Wolf KM. Anaclitic depression. *Psychoanal Study Child* 1946;314:85-119.
67. Strober M, Lampert C, Schmidt S, Morrell W. The course of major depressive disorder in adolescents: I. Recovery and risk of manic switching in a follow-up of psychotic and nonpsychotic subtypes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32(1):34-42.
68. Suomi SJ, Seaman SF, Lewis JK, DeLizio RD, McKinney WT, Jr. Effects of imipramine treatment of separation-induced social disorders in rhesus monkeys. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35(3):321-5.
69. Swedo SE, Allen AJ, Glod CA, Clark CH, Teicher MH, Richter D, et al. A controlled trial of light therapy for the treatment of pediatric seasonal affective disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(6):816-21.
70. Varley CK, McClellan J. Case study: two additional sudden deaths with tricyclic antidepressants. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(3):390-4.
71. Weissman MM, Wolk S, Goldstein RB, Moreau D, Adams P, Greenwald S, et al. Depressed adolescents grown up. *JAMA* 1999;281(18):1707-13.
72. Vitiello B, Behar D, Malone R, Delaney MA, Ryan PJ, Simpson GM. Pharmacokinetics of lithium carbonate in children. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(5):355-9.

73. von Knorring AL. Depression and suicidal behaviour in adolescents. A population based study. In: 14th Congress of The International Association of Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions; 1998; Stockholm; 1998.
74. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. JAMA 2003;290: 1033-41.

13. Läkemedelsbehandling av äldre med depression

Slutsatser

Depressiva tillstånd är vanliga vid högre ålder. Många, men inte alla, studier talar för att egentliga depressioner blir ovanligare, medan symptomfattigare men långvariga depressiva tillstånd blir allt vanligare med stigande ålder.

Det finns starkt stöd för att antidepressiva läkemedel med olika verkningsmekanismer har en kliniskt betydelsefull effekt (Evidensstyrka 1).

Det finns inga säkra skillnader i effekt mellan olika preparat (Evidensstyrka 2).

Det finns betydande skillnader i biverkningsfrekvens och typ av biverkningar, där de tricykliska antidepressiva ofta tolereras sämre än de nyare läkemedlen (Evidensstyrka 2).

Effekten av antidepressiva medel inträder senare hos gamla än hos yngre varför tiden innan behandlingseffekt värderas måste vara längre (Evidensstyrka 2).

De få studier som gjorts av fortsättningsbehandling och underhållsbehandling har visat samma effekt som vid behandling av yngre (Evidensstyrka 2).

Det saknas tillräcklig dokumentation av att behandling av depression vid demens har effekt.

Studier av personer över 80 år saknas nästan helt varför kunskaperna om behandlingseffekt för denna ofta även kroppligt sjuka grupp är nästan obefintliga.

Depressionssjukdom och åldrandet

Depressioner hos äldre visar skillnader i symtom, förlopp och förmodad bakgrund, jämfört med depressionssjukdom i yngre åldrar. Depressions-tillstånd i hög ålder är också associerade med en rad olika sjukdomsfak-torer, som inte ses i yngre åldrar. Kunskap från depressionsbehandling hos yngre kan därför inte utan vidare tillämpas till att gälla äldre. Kunskap om bakomliggande faktorer är därför en förutsättning för att förstå hur behandlingsresultat, återinsjuknande och biverkningar förändras i hög ålder. I detta avsnitt inkluderas också depression vid samtidig demens, medan behandling av depression vid andra sjukdoms-tillstånd behandlas i ett eget kapitel.

Vid åldrandet sker en tillbakagång av de flesta av kroppens funktioner vilket medför en ökad risk för utveckling av såväl kroppliga som psy-kiska sjukdomar. I hjärnan sker en minskning av koncentrationen av signalsubstanser, med debut i 65–70 årsåldern och mer påtagligt vid 85–90 år [75]. Sjukligt degenerativa förändringar i hjärnan har fram-för allt associerats med ökad prevalens av kognitiva störningar och demenssjukdom. Också andra psykiska sjukdomar ökar vid åldrandet, prevalensen av depressiva symtom stiger och uppgår till cirka 15 procent i gruppen 65 år eller äldre [16,71].

Depressionssjukdomen hos äldre är mer långdraget, vanligen utan den bild med episoder omväxlande med friska perioder som är typisk i yngre år. Bilden ter sig därigenom i stor utsträckning mer som en dys-tymi [93,96]. I en översiktsartikel sammanfattar Tannock och Katona att förloppet av depression vid åldrande dels är långdraget, dels att den kliniska bilden ofta, framför allt i mycket hög ålder, inte uppfyller kri-terier på egentlig depression [161]. Författarna sammanför här dystymi och ”minor depression” till ett begrepp, som i hög ålder då kommer att utgöra flertalet av alla patienter med depression.

Av en grupp patienter med depressiva symtom uppfyllde endast 2,4 pro-cent diagnosen egentlig depression. ”Minor depression” enligt forsk-ningskriterierna i DSM-IV är vanliga men också ”subsyndromala depressioner”, som inte ens uppfyller kriterier för ”minor depression”, utgör också en kvantitativt mycket stor del [63,78,109,177]. Accepterade

kriterier för äldredepression finns inte och depressionstillstånd i hög ålder utgör i praktiken ett brett spektrum från symtomfattiga bilder till grava psykotiska tillstånd.

Vilka kriterier som används kommer att ha avsevärd betydelse för frekvenssiffror så att olika diagnossystem ger en 100-procentig variation [97]. Hur sjukligt depressiva tillstånd ska avgränsas är inte helt klart. Det är uppenbart att även depressioner som inte uppfyller diagnostiska krav på egentlig depression, dvs ”minor depression” eller ”subsyndromala depressioner” skapar ett betydande lidande, vilket talar för att de bör betraktas som sjukliga tillstånd [13,64,145].

”Minor depression” och ”subsyndromala depressioner” förekommer ofta samtidigt med ett stort antal olika sjukdomstillstånd [14,145], och den ökade förekomsten av kroppslig sjukdom i hög ålder utgör en möjlig förklaring till att dessa depressionstyper oftare ses hos äldre.

Depression hos äldre har associerats med degenerativa förändringar i hjärnan. Studier med datortomografi och magnetröntgentomografi har i stor utsträckning påvisat förekomst av förändringar i vitsubstansen [11,141,157]. I studien av Kumar finner man degenerativa förändringar i frontalloberna vid depression hos äldre [101]. En systematisk sammanställning av studier av vitsubstansförändringar och depression vid åldrandet finner stöd för att skador i hjärnans blodkärl är en bidragande faktor till depression hos äldre [135].

En samtidig förekomst av cerebrovaskulär sjukdom och depression hos äldre har föreslagits som en specifik sjukdomsenhet; vaskulär depression [3]. Diagnosen omfattar såväl symtom på depression som kognitiva störningar, främst en påverkan på exekutiva funktioner eller motivation vilka direkt är kopplade till skador på frontalloben. Vid depression hos äldre kommer därför vissa symtom att vara orsakade av depressions-sjukdomen medan andra kan vara ett uttryck för en hjärnskada. Detta är viktigt med tanke på möjlighet till förbättring, eftersom symtom orsakade av bortfall av nervceller inte kan förväntas svara på en läkemedelsbehandling.

Ärftliga faktorer spelar mindre roll vid äldredepression än hos yngre [83,94]. En ärftlig störning av enzymet metylentetrahydrofolatreduktas, som är involverat i omsättningen av vitamin B12 och folsyra är dock vanligare hos äldre, vilket kan tala för att en absolut eller relativ brist på B12 eller folsyra kan öka risk för depressiva tillstånd [79].

Psykiska trauman ger en ökad risk för depression i hög ålder vilket visar att också annat än organiska faktorer har betydelse för utvecklandet av depression vid åldrandet [28,169].

Vid primär degenerativ demens av Alzheimertyp är depressiva symtom överrepresenterade vilket tyder på att också denna typ av hjärnskada kan öka risken för depressiva symtom [24,106,126,176]. Vid vaskulär demens varierar förekomsten av depression i olika studier mellan 25 och 80 procent [32].

Vid somatisk eller neurologisk sjukdom är depression vanligare än hos kroppsligt friska [44,89,114,129]. Orsaken till detta är okänd, men kan till del vara ett uttryck för psykologiska reaktioner på den kroppsliga sjukdomen.

Depression vid åldrandet har en stor tendens att bli kronisk [36,171]. Dödligheten är hög [31,61], och i en studie avlider var tredje äldre patient med depression under en 3-årsuppföljning vilket är betydligt högre andel än för icke-deprimerade i samma åldersgrupp [36].

I de behandlingsstudier som gjorts vid depression hos äldre har emellertid endast få omfattat patienter med ålder över 70 år och majoriteten av studierna innefattar därför de patienter som har minst inslag av för äldre typiska hjärnförändringar [49]. De som inkluderats har nästan uteslutande uppfyllt kriterier för egentlig depression, i vissa fall har patienter med "minor depression" också tagits med medan "subsyndromala depressioner" inte alls har studerats.

Avgränsning av materialet

Som definition på gruppen äldre har ”personer 60 år och äldre” använts. Personer under 60 år är föga påverkade av åldersrelaterade degenerativa förändringar, och man kan där förvänta att orsak till depression och behandlingssvar inte skiljer sig från yngre vuxna. Detta exkluderar en rad studier där den studerade gruppen definierats som 55 år och äldre. Depression vid somatisk sjukdom behandlas i ett eget kapitel, men har i enstaka fall också medtagits här. Depression vid demens har behandlats för sig men också bland dessa finns ”gränsfall”, som har viss kognitiv påverkan.

Sökstrategi

I sökning i Medline och Cochrane Library kombinerades termerna ”antidepressive agents” och ”elderly”, ”dementia” eller ”Alzheimer’s disease”. I litteratursökningen inkluderades randomiserade studier, metaanalyser och översiktsartiklar. Citalopram var tidigare inte indexerat som antidepressivum. Detta preparat, och även vissa andra nyare antidepressiva, (fluoxetin, fluvoxamin, mirtazapin, reboxetin och venlafaxin) har kombinerats med ”elderly”, ”dementia” eller ”Alzheimer”. I de översiktsartiklar som identifierats har referenslistan genomsökts liksom referenslistorna i primärstudierna. Studier från 1966 till maj 2003 har medtagits.

Också antidepressiva som inte är godkända i Sverige har inkluderats. Förutom studier på engelska, har också studier på tyska och franska tagits med.

Behandlingseffekter

Jämförelse mot placebo

Totalt 20 placebokontrollerade studier har identifierats vilka resulterat i 28 publikationer (Tabell 1). En studie undersöker eventuellt samband mellan sömnkvalitet och återfallsrisk efter slumpvis fortsatt eller avbruten läkemedelsbehandling [137]. I två studier jämförs återfallsfrekvensen med fortsatt antidepressiv behandling jämfört med placebo [1,95].

En studie utgör en analys av subgrupper från olika studier av sertralin respektive placebo vilka genomgått magnetröntgenundersökning [147].

Studien av Branconnier inkluderar lätt kognitiv störning varför den redovisas också i demensavsnittet [19,20].

Jämförelser mellan olika läkemedel

Totalt har 57 studier identifierats vilka publicerats i 62 artiklar (Tabell 2). Antidepressiva har också jämförts med bensodiazepiner i tre studier [47,105,173]. I fyra studier ingick också en placebogrupp.

Demens och depression

Sammanlagt har 13 studier, varav 9 placebokontrollerade, påträffats (Tabell 3).

Översiktsartiklar

I litteratursökningarna har 103 sammanställningar av depressionsbehandling av äldre identifierats. Av dessa är 5 metaanalyser.

Kvalitet på ingående studier

Många äldre studier har en kvalitet som är otillfredsställande, medan senare studier oftast har en godtagbar kvalitet. Av studierna med aktiv kontrollgrupp var 39 av 62 av acceptabel kvalitet enligt använd kvalitetsgraderingsmall. Enligt samma mall hade 13 av 28 placebokontrollerade studier och 8 av 13 studier av dementa patienter en acceptabel kvalitet.

Placebokontrollerade studier

Iproniazid, som är en MAO-hämmare, gavs redan 1960 till äldre med depressiva symtom i en liten studie med bristfällig metodik och medförde positiva effekter [153]. Studien är inte konklusiv pga brister i de utvärderingsinstrument som användes.

Tricykliska antidepressiva, bl a amitriptylin, imipramin och nortriptylin, har visats ge effekt på äldre depression i flera studier [1,19,20,26, 68,90,112,119,151]. I en av dessa studier behandlades äldre med även lätta demenssymtom med amitriptylin, mianserin eller placebo [19,20]. Båda de aktiva substanserna var överlägsna placebo. Den enda studien med lofepramin fann inte större effekt än av placebo [160]. Båda grupperna förbättrades, men man såg ingen skillnad. Låga doser och att behandlingstiden endast var 4 veckor kan vara förklaringar till den bristande behandlingseffekten.

Fluoxetin har studerats i två placebokontrollerade studier [42,165], varav en med små variationer publicerats i sju olika artiklar [2,76,98, 155,156,165,166]. Fluvoxamin [168] och citalopram [124] har i var sin studie visats ha större effekt än placebo, medan paroxetin i två studier av "minor depression" inte var överlägset placebo [26], respektive hade en signifikant men kliniskt svag effekt [174].

Två placebokontrollerade studier har visat på skyddande effekt mot återinsjuknanden av dotheipin (ett tricykliskt preparat som inte används i Sverige) samt av citalopram [1,95].

Fysisk sjukdom ger ingen försämring av behandlingseffekt [43,155]. Studien av Small rapporterar att förbättring av den kroppsliga sjukdomen har samband med att depressionen lindras [155].

Närvaro av förändringar i hjärnans vitsubstans påverkar inte behandlingsresultaten [147]. I en undergruppsanalys av två sertralinstudier [18,122] undersöks om närvaro av kärlsjukdom påverkar behandlingsresultatet [100]. Man finner inget sådant samband. Det finns hållpunkter för att hjärnskador försvårar en läkemedelsbehandling [125]. I en studie fann man att patienter med störningar i prefrontala delar av hjärnan svarade sämre på behandling med antidepressiva [84].

Williams studerade depressiva tillstånd som inte uppfyller krav på egentlig depression [174]. De som uppfyllde DSM-IV-kriteriet för "minor depression" svarade sämre än de som uppfyllde kriteriet "dystymi". Studiedesignen innehöll även en grupp som behandlades med problem-

lösningspsykoterapi. Effekten av paroxetin var blygsam, men större än av psykoterapi. En andra studie omfattade institutionsboende deprimerade utan demens och fann ingen skillnad mellan paroxetin eller placebo [26]. Placebosvaret var dock ovanligt högt.

Reynolds studerade återfallsfrekvens [140]. Gruppen som fick behandling med nortriptylin fick inga återfall under 16 veckor. Båda grupperna behandlades också med interpersonell psykoterapi. I en studie av återställda patienter fann man att återfallen minskade 2,5 gånger med behandling med dothiepin [1].

Majoriteten av de placebokontrollerade studierna omfattade patienter i yngre delen av äldregruppen, endast i fyra av studierna var medelåldern 75 år eller äldre. Det finns dock inga data som visat på skillnader i effekt mellan yngre äldre och äldre äldre.

Jämförande studier mellan två eller fler antidepressiva

De flesta studier visar ingen skillnad av olika antidepressiva vid behandling av egentlig depression hos äldre. I ett fåtal studier finns skillnader rapporterade.

En tidig studie fann mianserin mer effektivt än amitriptylin, men tveksamheter i metodiken gör att inga säkra slutsatser kan dras.

Bocksberger fann moklobemid effektivare än fluvoxamin, men den korta behandlingstiden (4 veckor) gör slutsatsen osäker [17].

Moklobemid jämfördes i en studie med nortriptylin och placebo [119]. Båda de aktiva substanserna var effektivare än placebo, men nortriptylin hade en numeriskt större effekt än moklobemid.

Paroxetin visade bättre antidepressiv effekt efter 3 veckors behandling jämfört med fluoxetin, men efter 6 veckor finns ingen skillnad [66]. Det är inte ovanligt att effekten av fluoxetin kommer senare pga dess långa halveringstid som gör att lämplig koncentration i blodet uppnås senare än för paroxetin.

I en annan studie jämfördes sertralin och fluoxetin [51]. Den antidepressiva effekten var likartad medan kognitiva funktioner förbättrades mer av sertralin. När sertralin jämfördes med nortriptylin fann man att patienterna som behandlades med sertralin visade påtagligt bättre kognitiva funktioner, men också bättre effekt på depressiva symtom vid sista mättillfället [50]. Det är tveksamt om de skillnader som redovisas i behandlingseffekt kan tas som intäkt för reella skillnader mellan preparaten. Nortriptylin har i andra studier visats ge mycket högt behandlingssvar [143]. Bump fann efter 1 års långtidbehandling en mer fullständig symtomreduktion av nortriptylin än av paroxetin, men återfallsfrekvensen var lika stor [22].

Guelfi och medarbetare fann en bättre antidepressiv effekt av fluoxetin än av tianeptin som är ett preparat som aktiverar serotoninsystemet på annat sätt än SSRI [72].

Navarro fann ingen skillnad mellan nortriptylin och citalopram i den samlade analysen [120]. För patienterna med djupast depression fick man dock bättre effekt av nortriptylin. Eftersom detta var en delanalys i efterhand kan man inte fästa så stor vikt vid resultatet.

Dorman undersökte effekten på sömnen hos deprimerade och fann att denna förbättrades mer av paroxetin än av mianserin [38]. Detta tyder på att sömnförbättringen inte är beroende av den sedativa effekten av det antidepressiva läkemedlet.

De senast framtagna antidepressiva läkemedlen har studerats endast i begränsad omfattning. Venlafaxin visade likvärdig effekt med dothiepin, som är ett tricykliskt antidepressivt läkemedel [111]. I en studie fann man mirtazapin likvärdigt i effekt med amitriptylin [80]. En annan undersökning jämförde en ny noradrenalin- och serotoninupptagshämmare, milnacepram, som hade en likvärdig effekt med imipramin [163].

I en studie jämfördes reboxetin med imipramin. Effekten var likvärdig och biverkningsfrekvensen lika stor för båda, men imipramin orsakade fler allvarliga biverkningar [86].

Flera studier har visat positiv och med antidepressiva medel jämförbar effekt av bensodiazepiner [47,105,173]. Studierna är dock korta och effekten ses främst på ångestlindring och sömnförbättring, liksom i motsvarande jämförelser hos yngre med depression.

Majoriteten av studierna omfattade patienter i yngre delen av en äldre-population. I åtta av studierna var medelåldern 75 år eller äldre. Det finns dock inget som påvisat skillnader mellan yngre och äldre äldre, men resultaten för den äldsta gruppen vilar på begränsade data.

Biverkningarna är fler vid behandling med tricykliska antidepressiva än med nyare preparat i nästan samtliga studier [5,18,29,40,50,56,73,81,103,116,119,120,134], medan man i två studier inte finner någon skillnad [80,127].

Studier av lättare depressionstillstånd

Endast få studier har huvudsakligen inkluderat andra depressionsformer än egentlig depression. Studierna av Nyth inkluderar även dystymi eller lätta former av depression och finner effekt mot placebo [123,124]. I en studie jämfördes effekten av paroxetin eller placebo vid dystymi eller "minor depression" [174]. Patienter med dystymi förbättrades jämfört med placebo medan man för patienter med "minor depression" såg en skillnad endast för de med svårast symtombild. Kunskapen om hur dystymi eller "minor depression" reagerar på behandling är alltför begränsad för att säkra slutsatser ska kunna dras. "Subsyndromal depression" har inte studerats.

Storlek av behandlingseffekt

Roose och Suthers [143] diskuterar behandlingseffekter av tre icke kontrollerade studier med nortriptylin där dosen fastställts med ledning av plasmakoncentrationsvärden [52,139,142]. Andelen återställda anges till mellan 70 och 80 procent, och detta ska jämföras med studier utan plasmakoncentrationsbestämningar där remissionen anges till mellan 21 och 50 procent. I vissa studier med 12 veckors behandlingstid har över 70 procent svarat [18,121]. Sannolikt har såväl läkemedelskoncentration,

följsamhet med behandlingen och behandlingstidens längd betydelse för resultaten.

Enstaka studier som använt livskvalitetsmått visar att förbättring av livskvalitet sker parallellt med förbättring av depressiva symtom [37].

Metaanalyser

Totalt har fem metaanalyser med fokus på behandlingseffekter identifierats [10,39,69,115,175]. Av dessa är två från Cochrane Library [10,175].

Den ena Cochraneanalysen jämförde olika grupper antidepressiva med placebo [175]. Analysen omfattade 17 studier vilka samtliga också ingår i denna genomgång. Såväl tricykliska antidepressiva, MAO-hämmare som SSRI-preparat hade en säkerställd korttidseffekt, med oddskvoter mellan 0,17 (MAO) och 0,52 (SSRI). Detta är kliniskt mycket relevanta effekter.

I den andra Cochraneanalysen ingick studier på patienter med samtidig depression och demens [10]. Endast sex studier uppfyllde inklusionskraven, och av dessa kunde bara tre ingå i metaanalysen. Samtliga studier finns även med i denna genomgång. Slutsatsen var att behandlingseffekten är otillräckligt dokumenterad.

Mittelman har gjort en noggrann analys av alla dubbelblinda studier på depression hos äldre med diagnos enligt definierade kriterier [115]. Endast studier på personer över 60 år inkluderades. Tidsperioden för litteratursökningen var t o m december 1996. Studier med en längd på minst 4 veckor och utvärderade med depressionsskalorna HRSD eller MADRS inkluderades. MADRS-data konverterades till HRSD. Studierna grupperades i TCA, SSRI, atypiska och placebo. Författarna fann att studierna var heterogena. Det fanns ingen skillnad i effekt mellan preparatgrupperna, mätt som andelen patienter med en minst 50-procentig minskning av depressionssymtomen. Behandlingssvaret var för placebo 27 procent, för TCA 60 procent, för SSRI 59 procent och för atypiska antidepressiva 58 procent. Man konkluderade emellertid att de likartade resultaten för olika läkemedelsgrupper baserades på så

pass små studier av varierande kvalitet och att det därför ändå kunde finnas kliniskt relevanta skillnader mellan preparaten. I metaanalysen rapporterades inga skillnader i biverkningar. Några bedömningar av svårighetsgraden i biverkningar eller om dessa var knutna till den initiala behandlingstiden gjordes inte.

Gerson genomförde en metaanalys av studier publicerade mellan 1974 och 1998 [69]. I analysen inkluderades studier med egentlig depression enligt DSM-kriterier, jämförande eller placebokontrollerade, ålder 55 år eller äldre och med kvantitativ utvärdering av behandlingseffekt före och efter behandling. Totalt inkluderades 41 studier i metaanalysen. Ungefär hälften av patienterna svarade på aktiv behandling medan 31 procent svarade på placebo. Behandlingseffekt av tricykliska antidepressiva skilde sig inte från SSRI-preparat. Rapporterade biverkningar skilde sig inte mellan grupperna. Man konkluderar att tillgängliga data inte är tillräckliga för att rekommendera något enskilt preparat varken vad avser effekt eller biverkningar.

Analysen av Dunbar gäller endast paroxetin i förhållande till tricykliska medel [39]. Den brister i redovisning av sökstrategi, kriterier för att inkludera studier och anger inte doserna av de använda medlen. Den är därför inte användbar.

Slutligen har en välgjord systematisk översikt nyligen publicerats där man försökt identifiera skillnader mellan olika antidepressiva [87]. Författarna konstaterar helt riktigt att de flesta studier är för små för att kunna besvara frågan om likhet eller skillnad. Dock var paroxetin effektivare än fluoxetin, och dokumentationen av effekt var svagast för fluoxetin och moklobemid.

Tidsförlopp innan behandlingseffekt

I en studie fann man att en förlängning av behandlingstiden från 7 till 9 veckor ökade andelen som svarade från 54 procent till 70 procent [65]. I tre studier såg man att ökningen av andelen förbättrade fortsatte till 12 veckor [50,51,85]. En ytterligare studie rapporterade att 75 procent av behandlingseffekten vid 12 veckor hade uppnåtts efter 6 veckor [18].

Studien av Brion fann förbättring även mellan 3 och 6 månader vid fortsatt behandling [21]. Det finns således risk att effekten av behandlingen underskattas i studier som är kortare än 12 veckor.

Närvaro av såväl demenssjukdom som skada på frontallober har rapporterats förlänga eller försvåra behandlingssvar [4,84,85,125,178]. Vid uppföljning efter 1 år av en liten patientgrupp såg man däremot inte några skillnader i psykisk hälsa mellan personer med eller utan hjärnskada, med den skillnaden att patienterna med hjärnskada hade avlidit i högre utsträckning [12].

Långtidsstudier och återfallsprevention

Studien av Keller jämförde återfall hos yngre och äldre efter 1 år och fann att hög ålder var associerat med högre återfallsfrekvens [91]. I en liten studie av initialt behandlingsresistenta äldre patienter var hälften bättre efter 15 månaders naturalistisk uppföljning och 70 procent efter 4 år [159]. Antalet patienter är dock för litet för säkra slutsatser. En undersökning fann att äldre patienter med en psykotisk depression hade högre återfallstendens i en 2-årsuppföljning än äldre utan psykotisk depression [53]. Den höga risken för återinsjuknanden, även efter lång tids läkemedelsbehandling demonstrerades i en studie där 61 procent av de patienter som behandlats med läkemedel under 2 år insjuknade under de följande 2 åren efter avbruten medicinering [54]. I den öppna studien av Walters visade man att patienter som stod på underhållsbehandling under en 18 månadersperiod bara återinsjuknade i mellan 10 och 20 procent av fallen [170]. I en studie fann man att deprimerade personer äldre än 70 år återinsjuknade i högre frekvens än deprimerade mellan 60 och 70 år [138]. Bump studerade återfallsprevention av nortriptylin och paroxetin under en 18 månaders behandlingstid [22]. Återfallsfrekvensen var låg (10–16 procent) och skilde sig inte mellan preparaten. Vid fortsatt behandling under 48 veckor efter framgångsrik akutbehandling med citalopram återinsjuknade 19 av 60 av de som fortsatte med citalopram, mot 41 av de 60 som randomiserades till placebo [95].

En studie under 2 år fann att äldre med störningar av frontallobsfunktioner i form av påverkan på exekutiva funktioner hade en större åter-

fallstendens, medan minnesstörningar inte var korrelerade med större återfallstendens [4].

Den allvarliga prognosen bekräftas av en studie som fann att av äldre deprimerade som följdes upp efter 3 år hade 30 procent avlidit, 35 procent hade återfallit, 25 procent hade lätta symtom och endast 10 procent var friska [36]. Samma dystra resultat sågs i en 3-årsuppföljning där endast 10 procent av äldre deprimerade utan demenstecken var fria från sin depression vid uppföljningen [58]. Stevens genomförde en naturalistisk studie av 67 patienter med depression och/eller ångest [158]. Av dessa erbjöds 55 behandling med fluoxetin. Endast sex patienter accepterade läkemedelsbehandling. Vid uppföljning efter 3 och 6 månader var fortfarande 70 respektive 65 procent deprimerade.

Behandling av depression vid demens

Det begränsade antalet studier på denna patientgrupp redovisas i Tabell 3. Endast få av dessa är placebokontrollerade och samma slutsats om osäker effekt måste dras som i metaanalysen från Cochrane Library [10]. Tricykliska antidepressiva har dessutom antikolinerga effekter vilket är särskilt olämpligt vid demenstillstånd där redan det kolinerga systemet är skadat.

De nyare antidepressiva och särskilt SSRI-preparaten har endast studerats i fyra placebokontrollerade studier, varav två visat större effekt än av placebo [107,124], och de båda andra ingen skillnad mot placebo [110,131].

Effekter på kognitiva funktioner av antidepressiv behandling hos icke dementa

Vid behandling av depression förbättras kognitiva funktioner i viss utsträckning såväl vid samtidig demens som hos kognitivt icke störda [66,123,144].

I två rapporter redovisas negativa effekter på den kognitiva funktionen hos gamla av 50 mg amitriptylin [20,25]. Tricykliska antidepressiva leder till en mindre förbättring av kognitiva funktioner än nyare preparat [18,50,127]. Petracca fann i en placebokontrollerad studie av deprimerade gamla utan demens att klomipramin ledde till påverkan på kognitiva funktioner och att 10 procent blev konfusoriska [130]. Som nämnts ovan är biverkningarna av tricykliska antidepressiva fler än av nyare preparat och störningar av kognitiva funktioner anges ofta.

Bland SSRI-preparat finns vissa hållpunkter för att fluoxetin ger en något mindre förbättring av kognitiva funktioner än sertralin och paroxetin [51,121,152]. Paroxetin, som också har en viss antikolinerg effekt [133], framkallade konfusion hos 2 av 12 institutionsboende [26]. En studie anger att paroxetin och fluoxetin förbättrar de kognitiva funktionerna i samma utsträckning när de depressiva symtomen viker [27]. I en direkt jämförelse mellan paroxetin och sertralin med friska frivilliga sågs inga betydelsefulla skillnader i kognitiva effekter mellan substanserna [60]. I en annan liknande jämförelse mellan paroxetin och sertralin på friska medelålders män såg man däremot negativa effekter av paroxetin och positiva av sertralin [150]. Litteraturen om kognitiva effekter är således motsägelsefull och kan inte användas för att välja ett SSRI-preparat i förhållande till ett annat.

Påverkan på natriumkoncentrationen i blodet vid behandling av depressioner hos gamla

Hyponatremi (lågt natriumvärde i blodet) har rapporterats av flera SSRI-preparat och venlafaxin [9,23,55,77,92,154]. Denna biverkning kan skapa allvarliga komplikationer och kräva sjukhusvård. Symtomen är vaga, men inkluderar mental påverkan, och uppträder oftast under de 2 första behandlingsveckorna. Hur denna biverkan uppkommer är inte känt.

Tabell 1 Placebokontrollerade studier av depression hos äldre.

Författare År, referens	Ålder	Antal	Tid	Diagnos
Ackerman 1997 [2] Heiligenstein 1995 [76] Tollefsson 1995 [165], 1993 [166] Small 1996 [155], 1995 [156] Koran 1995 [98]	>60 M = 68 SD = 5,6	671	6 v	Egentlig depression
Branconnier 1981 [19], 1982 [20]	60–85 M = 68	75	7 v	Lätt kognitiv störning Hamilton-17 > 14
Burrows 2002 [26]	R: 80–94 M = 88	24	8 v	Egentlig depression Sjukhemsboende
Cohn 1984 [30]	>60 M = 66	63	4 v	Egentlig depression
De Leo 1984 [34]	>65 M = 76	46	4 v	Egentlig depression "Minor depression"
Evans 1997 [42]	>65 M = 82	76	8 v	Över viss nivå på depressionsskala
Gerner 1980 [68]	60–90 M = 68	60	4 v	Egentlig depression
Katz 1990 [90]	>65 M = 84	35	7 v	Egentlig depression
Klysner 2002 [95]	>65 R: 65–87	60	8 v + 48 v	Egentlig depression

Substans	Effekt	Kommentarer
Fluoxetin Placebo	Fluoxetin > placebo	Samma studie redovisas i ett stort antal publikationer
Amitriptylin Mianserin Placebo	Båda substanserna lika effektiva	Amitriptylin gav påtagliga negativa effekter på kognitiva funktioner
Paroxetin Placebo	Ingen skillnad mellan grupperna	Litet antal. Inkluderar även lätt dementa. Högt placebosvar. Paroxetin gav kognitiv påverkan och i två fall konfusion
Nomifensin Imipramin Placebo	Nomifensin > placebo Imipramin > placebo Nomifensin = imipramin	
Viloxazin Placebo	Viloxazin > placebo	
Fluoxetin Placebo	Fluoxetin > placebo	Äldre med samtidig somatisk sjukdom
Trazodon Imipramin Placebo	Imipramin = trazodon > placebo	
Nortriptylin Placebo	Nortriptylin > placebo	
Citalopram initialt. Citalopram eller placebo därefter	Citalopram > placebo vad avser återfall i depression	De som svarar initialt på citalopram får citalopram eller placebo under 48 veckor

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Förtattare År, referens	Ålder	Antal	Tid	Diagnos
Merideth 1984 [112]	>60 M = 69	61	4 v	Egentlig depression
Nair 1995 [119]	60–90 M = 70	109	7 v	Egentlig depression
Nyth 1992 [124] Gottfries 1992 [70]	>65 M = 77	149	6 v	HRSD > 14
Old Age Depression Group 1993 [1]	>60 M = 75	69	24 mån	Egentlig depression
Salloway 2002 [146]	M = 69 SD = 5,63	59	8 v	Egentlig depression "Genomgått MRI" (magnetrontgen- undersökning)
Schweizer 1998 [151]	>65 M = 72	177	8 v	Egentlig depression
Shapiro 1960 [153]	>65 M = 68	12	3–5 mån	"Chronic depression"
Tan 1994 [160]	> 65 M = 80	63	4 v	Över viss nivå på depressionsskala
Wakelin 1986 [168]	>60 M = 65	76	4 v	Egentlig depression + melankoli
Weissman 1992 [173]	R: 60–83 M = 70	35	6 v	Egentlig depression
Williams 2000 [174]	>60 M = 71	415	11 v	Dystymi N = 211 "Minor depression" N = 204

Substans	Effekt	Kommentarer
Nomifensin Imipramin Placebo	Nomifensin = imipramin > placebo	
Moklobemid Nortriptylin Placebo	Nortriptylin > moklobemid > placebo	Stort bortfall moklobemid
Citalopram Placebo	Citalopram > placebo	
Doteipin Placebo	Doteipin > placebo	
Sertralin Placebo	Antidepressivt svar påverkas inte av vit- substansförändringar	Sub grupp från olika studier
Buspiron Imipramin Placebo	Imipramin > buspiron > placebo	
Iproniazid Placebo	Iproniazid > placebo	
Lofepramin Placebo	Lofepramin i låg dos ej skiljd från placebo	
Fluvoxamin Imipramin	Fluvoxamin = imipramin > placebo	
Alprazolam Imipramin Placebo	Alprazolam = imipramin = placebo	
Paroxetin Placebo Psykoterapi (problem- lösningsterapi i primärvård)	Paroxetin > placebo vid dystymi, mindre svar vid "minor depression"	

Tabell 2 Jämförande studier vid behandling av depression hos äldre.

Författare År, referens	Ålder	Antal	Beh tid	Diagnos
Altamura 1988 [6] 1989 [7]	R = 60–83 M = 66	106	5 v	Egentlig depression
Altamura 1989 [5,8]	>65 M = 69	28	5 v	Egentlig depression
Bocksberger 1993 [17]	>65 M = 74	40	4 v	MADRS > 19
Bondareff 2000 [18]	>60 M = 21,0	210	12 v	Egentlig depression
Brion 1996 [21]	>70 M = 79	299	6 mån	Egentlig depression
Bump 2001 [22]	M = 73 (70,5 + 7,0 resp 74,7 + 5,9)	59	18 mån	Egentlig depression
Cassano 2002 [27]	M = 75,4 SD = 6,6	242	12 mån	Depr enligt ICD-10
Cohn 1984 [30]	>60 M = 66	63	4 v	Egentlig depression
Cohn 1990 [29]	R = 63–85 M = 70	241	8 v	Egentlig depression
Daleri & Aubin 2001 [33]	R = 60–91 M = 72	96	6 v	Egentlig depression
De Vanna 1990 [35]	R = 60–80 >60	80	4 v	Egentlig depression
		39	6 v	Egentlig depression
Dorman 1992 [38]	>65	60	6 v	Egentlig depression

Substans	Kvalitet	Effekt	Kommentarer
Mianserin Trazodon Amitriptylin	<2	Mianserin = trazodon = amitriptylin	Trazodon färre biverkningar
Fluoxetin Amitriptylin	<2	Fluoxetin = amitriptylin	
Moklobemid Fluvoxamin	<2	Moklobemid > fluvoxamin	
Sertralin Nortriptylin	3	Sertralin = nortriptylin	Sertralin > nortriptylin för kognitiva funktioner
Tianeptin Mianserin	>2	Tianeptin = mianserin	Effekten ökar fram till 6 mån
Imipramin Paroxetin	<2	Nortriptylin > paroxetin efter 12 mån	Öppen behandling efter 12 v. Högt bortfall i båda grupperna. Studerar återfall som är få i båda grupperna
Paroxetin Fluoxetin	<2	Paroxetin = fluoxetin	Stort bortfall, kognitiva funktioner förbättrades lika
Nomifensin Imipramin Placebo	2	Nomifensin = imipramin > placebo	
Sertralin Amitriptylin	>2	Sertralin = amitriptylin	
Paroxetin Mianserin	<2	Paroxetin = mianserin	För få inkluderade i vissa centra. Grupper ej lika i starten
Moklobemid Mianserin	<2	Moklobemid = mianserin	2 studier
Moklobemid Maprotilin		Moklobemid = maprotilin	
Paroxetin Mianserin	<2	Paroxetin > mianserin	Sömn huvudvariabel

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Författare År, referens	Ålder	Antal	Beh tid	Diagnos
Dunner 1992 [40] Halikas 1991 [74]	>60 M = 68	271	6 v	Egentlig depression
Eklund 1985 [41]	R = 60–80 M = 70	50	4 v	Hamilton > 17
Fairbairn 1989 [45]	R = 65–80 M = 77	62	6 v	Egentlig depression
Falk 1989 [46]	>62 M = 68	36	6 v	Egentlig depression
Feighner 1985 [48]	>61	157	6 v	Egentlig depression
Feighner 1990 [47]	R = 60–85 M = 68	30	8 v	Egentlig depression
Finkel 1999 [51]	>70	75	12 v	Egentlig depression
Finkel 1999 [50]	>70 R = 70–89	76	12 v	Egentlig depression
Forlenza 2000 [57] 2001 [56]	>60 M = 69	55	6 v	Egentlig depression
Gasto 2003 [62]	>65 (71,4 + 5,43 resp 70,2 + 3,9)	68	24 v	Egentlig depression Måttlig–svår
Geretsegger 1994 [66] Schöne 1993 [152]	R = 61–85 M = 74	106	6 v	Egentlig depression
Geretsegger 1995 [67]	>65 M = 71	91	6 v	Egentlig depression

Substans	Kvalitet	Effekt	Kommentarer
Paroxetin Doxepin	2	Paroxetin = doxepin	
Mianserin Imipramin	2	Mianserin = imipramin	
Lofepramin Doteipin	2	Lofepramin = doteipin	
Fluoxetin Trazodon	2	Fluoxetin = trazodon	Stort bortfall
Fluoxetin Doxepin	2	Fluoxetin = doxepin	48 veckors uppföljning
Adinazolam Desipramin	2	Adinazolam > Desipramin	Kommentera bensodiazepiner
Sertralin Fluoxetin	>2	Sertralin = fluoxetin	Sertralin > på kognitiva förmågor
Nortriptylin Sertralin	>2	Sertralin > nortriptylin	
Sertralin Imipramin	<2	Sertralin = imipramin	Högt bortfall. Grupper räcker inte för att finna skillnader. Dåligt beskriven metodik
Venlafaxin Nortriptylin	2	Venlafaxin = nortriptylin	
Paroxetin Fluoxetin	<2	Paroxetin = fluoxetin	Vid 3 v paroxetin bättre
Paroxetin Amitriptylin	<2	Amitriptylin = paroxetin	Slutenvårdspatienter

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Författare, År, referens	Ålder	Antal	Beh tid	Diagnos
Gerner 1980 [68]	R = 60–90 M = 68	60	4 v	Egentlig depression
Guelfi 1999 [72]	>65	237	12 v	Egentlig depression
Guillibert 1989 [73]	R >60 M = 69	79	6 v	Egentlig depression
Höyberg 1996 [80]	R = 60–85 M = 71	115	6 v	Egentlig depression
Hutchinson 1992 [81]	>65 M = 72	90	6 v	Egentlig depression
Jessel 1981 [82]	R = 64–84 M = 69	37	4 v	Depression
Karlsson 2000 [85]	R = 64–95 M = 75	336	12 v	Egentlig depression el dystymi enl. DSM-III-R och MADRS >19
Katona 1998 [88]	>65 M = 74	347	6 v	Egentlig depression el dystymi enl. DSM-III-R
Kretschmar 1980 [99]	R = 59–86 M = 72	37	3 v	Depression
Kummer 1991 [102]	R = 60–81 M = 71	39	7 v	Depression
Kyle 1998 [103]	>65 M = 74	365	8 v	Egentlig depression
La Pia 1992 [104]	R = 60–80 M = 72	40	6 v	Depression
Laws 1990 [105]	>65	49	6 v	Depression MADRS >20 CAS >10
Mahapatra 1997 [111]	R = 64–87 M = 74	92	6 v	Egentlig depression

Substans	Kvalitet	Effekt	Kommentarer
Trazodon Imipramin Placebo	<2	Trazodon = imipramin	
Fluoxetin 20 mg Tianeptin 37,5 mg		Fluoxetin > tianeptin	
Paroxetin Klomipramin	<2	Paroxetin = klomipramin	
Mirtazapin Amitriptylin	2	Amitriptylin = mirtazapin	Låg dos amitriptylin. Rel hög dos mirtazapin
Paroxetin Amitriptylin	2	Amitriptylin = paroxetin	Mer biverkningar av amitriptylin
Lofepramin Amitriptylin	>1	Lofepramin = amitriptylin	
Mianserin Citalopram	>2	Båda substanserna lika effektiva	Långsamt svar i dement sub- population
Reboxetin Imipramin	>2	Reboxetin = imipramin	Fler allvarliga biv av imipramin
Mianserin Amitriptylin	≈1	Mianserin > amitriptylin	Slutenvård
Moklobemid Maprotilin	<2	Moklobemid = maprotilin	Svag metodik
Citalopram Amitriptylin	2	Citalopram = amitriptylin	Amitriptylin gav fler biverkningar
Fluoxetin Mianserin	2	Fluoxetin = mianserin	
Fluvoxamin = lorazepam	2	Fluvoxamin = lorazepam	Lorazepam snabbare verkan
Venlafaxin Doteipin	>2	Venlafaxin = doteipin	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Författare År, referens	Ålder	Antal	Beh tid	Diagnos
Middleton 1975 [113]	R = 65–83 M = 77	28	4 v	Depression
Mulsant 1999 [117]	>60 M = 75 SD = 7,5	80	6 v	Egentlig depression enl DSM-IV
Mulsant 2001 [116]	>60 M = 72	116	12 v	Egentlig depression med eller utan melankoli
Möller 1993 [118]	>60 M = 68	189	8 v	Depression
Nair 1995 [119]	R = 60–90 M = 70	109	7 v	Egentlig depression
Navarro 2001 [120]	>60 M = 70	58	12 v	Egentlig depression, måttlig–svår
Newhouse 2000 [121]	>60 M = 68	226	12 v	Egentlig depression
Pancheri 1994 [127]	R = 60–85 M = 70	30	60 d	Depression
Pelicier 1993 [128]	>60 M = 71	71	5 v	Reaktiv depression enl Feighner
Phanjoo 1991 [132]	R = 66–87 M = 76	50	6 v	Egentlig depression
Rahman 1991 [134]	R = 65–86 M = 74	52	6 v	Egentlig depression
Schatzberg 2002 [148]	M = 71,9 SD = 5,4	226	8 v	MDD enl DSM-IV ≥18 HRSD (17)
Schifano 1990 [149]	M = 75 SD = 8	48	4 v	Egentlig depression Dystymi

Substans	Kvalitet	Effekt	Kommentarer
Maprotilin Imipramin	1	Maprotilin = imipramin	
Paroxetin Nortriptylin	>2	Paroxetin = nortriptylin	Gravt depr patienter. Nortriptylindos efter plasmaanalys. Delrapport av Mulsant 2001
Paroxetin Nortriptylin	>2	Paroxetin = nortriptylin	Paroxetin färre biverkningar
Brofaromin Imipramin	2	Brofaromin = imipramin	Uppföljning 10 mån
Moklobemid Nortriptylin Placebo	3	Nortriptylin > moklobemid > placebo	Stort bortfall för moklobemid
Citalopram Nortriptylin	2	Nortriptylin = citalopram (hela gruppen) nortriptylin > citalopram för svårt sjuka	Lågt antal ökar tveksamhet i subanalysen
Sertralin Fluoxetin	>2	Sertralin = fluoxetin	Sertralin > fluoxetin för kognitiva funktioner
Moklobemid Imipramin	>2	Moklobemid = imipramin	
Paroxetin Klomipramin	2	Paroxetin = klomipramin	Ej endogen depression
Fluvoxamin Mianserin	2	Fluvoxamin = mianserin	
Fluvoxamin Doteipin	2	Fluvoxamin = doteipin	
Mirtazapin Paroxetin		Mirtazapin = paroxetin	Snabbare svar med mirtazapin
Mianserin Maprotilin	>2	Mianserin > maprotilin	Kort behandlingstid

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Författare År, referens	Ålder	Antal	Beh tid	Diagnos
Schweizer 1998 [151]	R = 65–89 M = 72	177	8 v	Egentlig depression
Tignol 1998 [163]	R = 65–90 M = 74	219	8 v	Egentlig depression
Tiller 1989 [164]	M = 69 SD = 6	22	8 v	Egentlig depression
Waite 1986 [167]	>65 M = 76	45	6 v	Egentlig depression enl Feighner kriterier
Weihs 2000 [172]	>60 M = 70	100	6 v	Egentlig depression
Weissman 1992 [173]	R = 60–83 M = 70	35	6 v	Egentlig depression

Substans	Kvalitet	Effekt	Kommentarer
Buspiron Imipramin	>2	Imipramin > buspiron > placebo	Se placebo
Milnacipran Imipramin	2	Milnacipran = imipramin	
Moklobemid Mianserin	2	Moklobemid = mianserin	Parade grupper
Amitriptylin Doteipin Mianserin		Amitriptylin = doteipin = mianserin	Avbruten. Stort bortfall, ej konklusiv
Bupropion Paroxetin	>2	Bupropion = paroxetin	Biverkningar få och lika
Alprazolam Imipramin Placebo	<2	Alprazolam = imipramin = placebo	

Tabell 3 Behandling av depression vid samtidig demens.

Författare År, referens	Ålder	Antal	Tid	Diagnos
Branconnier 1982 [20], 1981 [19]	60–85 M = 68	75	7 v	Lätt kognitiv störning Hamilton-17 > 14
Fuchs 1993 [59]	48–96 M = 80	120	8 v	Alzheimers sjukdom och egentlig depression Lätt/måttlig demens
Karlsson 2000 [85]	64–95 M = 75	53 med demens av totalt 336 i studien	12 v	Demens enl DSM-III-R Egentlig depression eller dystymi enl DSM-III-R och MADRS > 19 MMSE > 15 Lätt demens
Katona 1998 [88]	59–98 M = 77	198	8 v	Demens enl DSM-III-R MMSE 17–23 Egentlig depression eller minor depression enl DSM-III-R Lätt demens
Lyketsos 2000 [108]	M = 77 SD = 8,4	22	12 v	Alzheimers sjukdom enligt NINCDS Egentlig depression Lätt/måttlig demens
Lyketsos 2003 [107]	M = 79 SD = 5,2 resp M = 75,5 SD = 9,5	44	12 v	Alzheimers sjukdom enligt NINCDS Egentlig depression Lätt/måttlig demens
Magai 2000 [110]	M = 89 SD = 6,3	31	8 v	Alzheimers sjukdom "Minor depr" (84 procent) "Major depr" (16 procent) Grav demens
Nyth 1992 [124]	>65 R: 77	29 med demens av totalt 149 i studien	6 v	HDR > 14 Lätt demens

Substans	Effekt	Kommentarer
Amitriptylin Mianserin Placebo	Ingen skillnad mellan aktiv substans. Båda bättre än placebo	Amitriptylin gav påtagliga negativa effekter på kognitiva funktioner
Maprotilin Placebo	Ingen skillnad mellan grupperna	
Mianserin Citalopram	Ingen skillnad mellan grupperna	Långsamt svar i dement sub-population
Paroxetin Imipramin	Ingen skillnad mellan grupperna	Imipramin mer biverkningar
Sertralin Placebo	Sertralin > placebo	Preliminära resultat, lågt antal ger osäkerhet
Sertralin Placebo	Sertralin > placebo	Definitiva resultat från Lyketso 2000
Sertralin Placebo	Ingen skillnad mellan grupperna	
Citalopram Placebo	Citalopram > placebo	Kognitiva förmågan förbättras när depressionen viker

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3 fortsättning

Författare År, referens	Ålder	Antal	Tid	Diagnos
Petracca 1996 [130]	M = 72 SD = 7,2	21	6 v över- korsn- studie	Alzheimers sjukdom Egentlig depression Lätt demens
Petracca 2001 [131]	M = 71 SD = 6,6	41	6 v	Alzheimers sjukdom enl NINCDS, ADRDA Egentlig depression eller "minor depression" Lätt demens
Reifler 1989 [136]	M: 72±8	28	8 v	Alzheimers sjukdom Egentlig depression
Roth 1996 [144]	60–98 M = 78	694	7 v	Demens + Depression enl DSM-III MMSE 12–27 Lätt/måttlig demens
Taragano 1997 [162]	M: 72±5	37	9 v	Alzheimers sjukdom och egentlig depression Lätt demens

Substans	Effekt	Kommentarer
Klomipramin Placebo	Klomipramin > placebo	Klomipramin försämrar kognitiv förmåga
Fluoxetin Placebo	Ingen skillnad mellan grupperna	Stor placeboeffekt
Imipramin Placebo	Ingen skillnad mellan grupperna	Låga imipramindoser
Moklobemid Placebo	Moklobemid > placebo	Kognitiva förmågan förbättras när depressionen viker
Amitriptylin Fluoxetin	Ingen skillnad mellan grupperna	Låg dos amitriptylin trots stort bortfall och 10/18 konfusionella symtom

Referenser

1. How long should the elderly take antidepressants? A double-blind placebo-controlled study of continuation/prophylaxis therapy with dothiepin. Old Age Depression Interest Group. *Br J Psychiatry* 1993;162:175-82.
2. Ackerman DL, Greenland S, Bystritsky A, Small GW. Characteristics of fluoxetine versus placebo responders in a randomized trial of geriatric depression. *Psychopharmacol Bull* 1997;33(4):707-14.
3. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(10):915-22.
4. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kalayam B, Kakuma T, Gabrielle M, et al. Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(3):285-90.
5. Altamura AC, De Novellis F, Guercetti G, Invernizzi G, Percudani M, Montgomery SA. Fluoxetine compared with amitriptyline in elderly depression: a controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Res* 1989;9(6):391-6.
6. Altamura AC, Mauri MC, Colacurcio F, Scapicchio PL, Hadjichristos C, Carucci G, et al. Trazodone in late life depressive states: a double-blind multicenter study versus amitriptyline and mianserin. *Psychopharmacology (Berl)* 1988;95 Suppl:S34-6.
7. Altamura AC, Mauri MC, Rudas N, Carpi niello B, Montanini R, Perini M, et al. Clinical activity and tolerability of trazodone, mianserin, and amitriptyline in elderly subjects with major depression: a controlled multicenter trial. *Clin Neuropharmacol* 1989;12 Suppl 1:S25-33; S34-7.
8. Altamura AC, Percudani M, Guercetti G, Invernizzi G. Efficacy and tolerability of fluoxetine in the elderly: a double-blind study versus amitriptyline. *Int Clin Psychopharmacol* 1989;4 Suppl 1:103-6.
9. Arinzon ZH, Lehman YA, Fidelman ZG, Krasnyansky I. Delayed recurrent SIADH associated with SSRIs. *Ann Pharmacother* 2002;36(7-8):1175-7.
10. Bains J, Birks JS, Denning TR. The efficacy of antidepressants in the treatment of depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(4):CD003944.
11. Baldwin RC. Late life depression and structural brain changes: a review of recent magnetic resonance imaging research. *Int J geriatr Psychiatry* 1993;8:115-123.
12. Baldwin RC, Benbow SM, Marriott A, Tomenson B. Depression in old age. A reconsideration of cerebral disease in relation to outcome. *Br J Psychiatry* 1993;163: 82-90.
13. Beekman AT, Deeg DJ, Braam AW, Smit JH, Van Tilburg W. Consequences of major and minor depression in later life: a study of disability, well-being and service utilization. *Psychol Med* 1997;27(6): 1397-409.
14. Bigot T, Trouillet C, Hardy P, Pinabel F, Feline A. [Depression and somatic diseases. On one retrospective study of 210 patients

- with major depression hospitalized in a psychiatric hospital]. *Encephale* 1999;25(1): 3-10.
15. Biziere K, Berger M. Efficacy of a reversible monoamine oxidase-A inhibitor versus imipramine in subgroups of depressed patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990;360:59-60.
 16. Blazer D. Depression in the elderly. *N Engl J Med* 1989;320(3):164-6.
 17. Bocksberger JP, Gachoud JP, Richard J. Comparison of the efficacy of moclobemide and fluvoxamine in elderly patients with a severe depressive episode. *Eur Psychiatry* 1993;8:319-24.
 18. Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ, Richter EM, Clary CM, Batzar E. Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *Am J Psychiatry* 2000;157(5): 729-36.
 19. Branconnier RJ, Cole JO, Ghazvinian S. The therapeutic profile of mianserin in mild elderly depressives [proceedings]. *Psychopharmacol Bull* 1981; 17(1):129-31.
 20. Branconnier RJ, Cole JO, Ghazvinian S, Rosenthal S. Treating the depressed elderly patient: the comparative behavioral pharmacology of mianserin and amitriptyline. In: Costa E, Racagni G, editors. *Typical and Atypical Antidepressants: Clinical Practice*. New York: Raven Press; 1982.
 21. Brion S, Audrain S, de Bodinat C. [Major depressive episodes in patients over 70 years of age. Evaluation of the efficiency and acceptability of tianeptine and mianserin]. *Presse Med* 1996;25(9):461-8.
 22. Bump GM, Mulsant BH, Pollock BG, Mazumdar S, Begley AE, Dew MA, et al. Paroxetine versus nortriptyline in the continuation and maintenance treatment of depression in the elderly. *Depress Anxiety* 2001;13(1):38-44.
 23. Burke D, Fanker S. Fluoxetine and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *Aust N Z J Psychiatry* 1996;30(2):295-8.
 24. Burns A. Disorders of affect in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1990;5:63-66.
 25. Burns M, Moskowitz H, Jaffe J. A comparison of the effects of trazodone and amitriptyline on skills performance by geriatric subjects. *J Clin Psychiatry* 1986; 47(5):252-4.
 26. Burrows AB, Salzman C, Satlin A, Noble K, Pollock BG, Gersh T. A randomized, placebo-controlled trial of paroxetine in nursing home residents with non-major depression. *Depress Anxiety* 2002;15(3):102-10.
 27. Cassano GB, Puca F, Scapicchio PL, Trabucchi M. Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2002;63(5):396-402.
 28. Clayton PJ. Bereavement and depression. *J Clin Psychiatry* 1990;51 Suppl: 34-8; discussion 39-40.
 29. Cohn CK, Shrivastava R, Mendels J, Cohn JB, Fabre LF, Claghorn JL, et al. Double-blind, multicenter comparison of sertraline and amitriptyline in elderly depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1990;51 Suppl B:28-33.

30. Cohn JB, Varga L, Lyford A. A two-center double-blind study of nomifensine, imipramine, and placebo in depressed geriatric outpatients. *J Clin Psychiatry* 1984; 45(4 Pt 2):68-72.
31. Cole MG, Bellavance F, Mansour A. Prognosis of depression in elderly community and primary care populations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999;156(8):1182-9.
32. Cummings JL. Depression in vascular dementia. *Hillside J Clin Psychiatry* 1988; 10(2):209-31.
33. Dalery J, Aubin V. [Comparative study of paroxetine and mianserin in depression in elderly patients: efficacy, tolerance, serotonin dependence]. *Encephale* 2001;27(1): 71-81.
34. De Leo D, Ceola A, Magni G. Viloxazine against placebo in a double-blind study in depressed elderly patients. *Current Therapeutic Research* 1984;36(2):239-244.
35. De Vanna M, Kummer J, Agnoli A, Gentili P, Lorizio A, Anand R. Moclobemide compared with second-generation antidepressants in elderly people. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990;360:64-6.
36. Denihan A, Kirby M, Bruce I, Cunningham C, Coakley D, Lawlor BA. Three-year prognosis of depression in the community-dwelling elderly. *Br J Psychiatry* 2000;176:453-7.
37. Doraiswamy PM, Khan ZM, Donahue RM, Richard NE. Quality of life in geriatric depression: a comparison of remitters, partial responders, and nonresponders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9(4):423-8.
38. Dorman T. Sleep and paroxetine: a comparison with mianserin in elderly depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6 Suppl 4:53-8.
39. Dunbar GC. Paroxetine in the elderly: a comparative meta-analysis against standard antidepressant pharmacotherapy. *Pharmacology* 1995;51(3):137-144.
40. Dunner DL, Cohn JB, Walshe T, 3rd, Cohn CK, Feighner JP, Fieve RR, et al. Two combined, multicenter double-blind studies of paroxetine and doxepin in geriatric patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1992;53 Suppl:57-60.
41. Eklund K, Dunbar GC, Pinder RM, Steffensen K. Mianserin and imipramine in the treatment of elderly depressed patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1985; 320:55-9.
42. Evans M, Hammond M, Wilson K, Lye M, Copeland J. Placebo-controlled treatment trial of depression in elderly physically ill patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12(8):817-24.
43. Evans M, Hammond M, Wilson K, Lye M, Copeland J. Treatment of depression in the elderly: effect of physical illness on response. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12:1189-1194.
44. Evans ME. Depression in elderly physically ill in-patients: a 12-month prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8(4):333-6.

45. Fairbairn AF, George K, Dorman T. Lofepramine versus dothiepin in the treatment of depression in elderly patients. *Br J Clin Pract* 1989;43(2):55-60.
46. Falk WE, Rosenbaum JF, Otto MW, Zusky PM, Weilburg JB, Nixon RA. Fluoxetine versus trazodone in depressed geriatric patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1989;2(4):208-14.
47. Feighner JP, Boyer WF, Hendrickson GG, Pambakian RA, Doroski VS. A controlled trial of adinazolam versus desipramine in geriatric depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5(3):227-32.
48. Feighner JP, Cohn JB. Double-blind comparative trials of fluoxetine and doxepin in geriatric patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1985; 46(3 Pt 2):20-5.
49. Finkel SI. Efficacy and tolerability of antidepressant therapy in the old-old. *J Clin Psychiatry* 1996;57 Suppl 5:23-8.
50. Finkel SI, Richter EM, Clary CM. Comparative efficacy and safety of sertraline versus nortriptyline in major depression in patients 70 and older. *Int Psychogeriatr* 1999;11(1):85-99.
51. Finkel SI, Richter ER, Clary CM. Comparative efficacy of sertraline vs. fluoxetine in patients 70 or over with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999;7:1-7.
52. Flint AJ, Rifat SL. The effect of sequential antidepressant treatment on geriatric depression. *J Affect Disord* 1996;36(3-4): 95-105.
53. Flint AJ, Rifat SL. Two-year outcome of psychotic depression in late life. *Am J Psychiatry* 1998;155:178-183.
54. Flint AJ, Rifat SL. Recurrence of first-episode geriatric depression after discontinuation of maintenance antidepressants [see comments]. *Am J Psychiatry* 1999;156(6): 943-5.
55. Fonzo-Christe C, Vogt N. [Susceptibility of the elderly patient to hyponatremia induced by selective serotonin reuptake inhibitors]. *Therapie* 2000; 55(5): 597-604.
56. Forlenza OV, Almeida OP, Stoppe A, Jr., Hirata ES, Ferreira RCR. Antidepressant efficacy and safety of low-dose sertraline and standard-dose imipramine for the treatment of depression in older adults: results from a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Int Psychogeriatr* 2001;13(1):75-84.
57. Forlenza OV, Stoppe Junior A, Hirata ES, Ferreira RC. Antidepressant efficacy of sertraline and imipramine for the treatment of major depression in elderly outpatients. *Sao Paulo Med J* 2000;118(4):99-104.
58. Forsell Y, Jorm AF, Winblad B. Outcome of depression in demented and non-demented elderly: observations from a three-year follow-up in a community-based study. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1994;9:5-10.
59. Fuchs A, Hehnke U, Erhart C, Schell C, Pramshohler B, Danninger B, et al. Video rating analysis of effect of maprotiline in patients with dementia and

- depression. *Pharmacopsychiatry* 1993;26 (2):37-41.
60. Furlan PM, Kallan MJ, Ten Have T, Pollock BG, Katz I, Lucki I. Cognitive and psychomotor effects of paroxetine and sertraline on healthy elderly volunteers. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9(4):429-38.
61. Ganzini L, Smith DM, Fenn DS, Lee MA. Depression and mortality in medically ill older adults. *J Am Geriatr Soc* 1997;45(3):307-12.
62. Gasto C, Navarro V, Marcos T, Portella MJ, Torra M, Rodamilans M. Single-blind comparison of venlafaxine and nortriptyline in elderly major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(1): 21-6.
63. Geiselmann B, Bauer M. Subthreshold depression in the elderly: qualitative or quantitative distinction? *Compr Psychiatry* 2000;41(2 Suppl 1):32-8.
64. Geiselmann B, Linden M, Helmchen H. Psychiatrists' diagnoses of subthreshold depression in old age: frequency and correlates. *Psychol Med* 2001; 31(1):51-63.
65. Georgotas A, McCue RE. The additional benefit of extending an antidepressant trial past seven weeks in the depressed elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1989;4: 191-195.
66. Geretsegger C, Bohmer F, Ludwig M. Paroxetine in the elderly depressed patient: randomized comparison with fluoxetine of efficacy, cognitive and behavioural effects. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9(1):25-9.
67. Geretsegger C, Stuppaeck CH, Mair M, Platz T, Fartacek R, Heim M. Multicenter double blind study of paroxetine and amitriptyline in elderly depressed inpatients. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;119(3):277-81.
68. Gerner R, Estabrook W, Steuer J, Jarvik L. Treatment of geriatric depression with trazodone, imipramine, and placebo: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1980;41(6):216-20.
69. Gerson G, Belin TR, Kaufman A, Mintz J, Jarvid L. Pharmacological and psychological treatments for depressed older patients: a meta-analysis and overview of recent findings. *Harvard rev psychiatry* 1999;7:1-28.
70. Gottfries CG, Karlsson I, Nyth AL. Treatment of depression in elderly patients with and without dementia disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6 Suppl 5: 55-64.
71. Griffiths RA, Good WR, Watson NP, O'Donnell HF, Fell PJ, Shakespeare JM. Depression, dementia and disability in the elderly. *Br J Psychiatry* 1987;150:482-93.
72. Guelfi JD, Bouhassira M, Bonett-Perrin E, Lancrenon S. [The study of the efficacy of fluoxetine versus tianeptine in the treatment of elderly depressed patients followed in general practice]. *Encephale* 1999;25(3):265-70.
73. Guillibert E, Pelicier Y, Archambault JC, Chabannes JP, Clerc G, Desvilles M, et al. A double-blind, multi-centre study of paroxetine versus clomipramine in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1989;350:132-4.
74. Halikas J. Two combined multicentre doxepin-controlled studies of paroxetin in geriatric out patients with major depres-

- sive disorder. *Biological Psychiatry* 1991; 29(suppl 115):254S.
75. Hardy J, Adolfsson R, Alafuzoff I, Bucht G, Marcusson J, Nyberg P, et al. Transmitter deficits in Alzheimer's disease. *Neurochemistry International* 1985;7:545-563.
 76. Heiligenstein JH, Ware JE, Jr., Beusterien KM, Roback PJ, Andrejasich C, Tollefson GD. Acute effects of fluoxetine versus placebo on functional health and well-being in late-life depression. *Int Psychogeriatr* 1995;7 Suppl:125-37.
 77. Herrmann N. Use of SSRIs in the elderly: obvious benefits but unappreciated risks. *Can J Clin Pharmacol* 2000;7(2): 91-5.
 78. Heun R, Papassotiropoulos A, Ptak U. Subthreshold depressive and anxiety disorders in the elderly. *Eur Psychiatry* 2000; 15(3):173-82.
 79. Hickie I, Scott E, Naismith S, Ward PB, Turner K, Parker G, et al. Late-onset depression: genetic, vascular and clinical contributions. *Psychol Med* 2001; 31(8): 1403-12.
 80. Höyberg OJ, Maragakis B, Mullin J, Norum D, Stordall E, Ekdahl P, et al. A double-blind multicentre comparison of mirtazapine and amitriptyline in elderly depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93(3):184-90.
 81. Hutchinson DR, Tong S, Moon CA, Vince M, Clarke A. Paroxetine in the treatment of elderly depressed patients in general practice: a double-blind comparison with amitriptyline. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6 Suppl 4:43-51.
 82. Jessel HJ, Jessel I, Wegener G. [Therapy of elderly depressive patients. Lofepramine and amitriptyline under double-blind conditions]. *ZFA (Stuttgart)* 1981;57(10):784-8.
 83. Johnson W, McGue M, Gaist D, Vaupel JW, Christensen K. Frequency and heritability of depression symptomatology in the second half of life: evidence from Danish twins over 45. *Psychol Med* 2002; 32(7):1175-85.
 84. Kalayam B, Alexopoulos GS. Prefrontal dysfunction and treatment response in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(8):713-8.
 85. Karlsson I, Godderis J, Augusto De Mendonca Lima C, Nygaard H, Simanyi M, Taal M, et al. A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(4):295-305.
 86. Katona C, Bercoff E, Chiu E, Tack P, Versiani M, Woelk H. Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial. *J Affect Disord* 1999;55(2-3):203-13.
 87. Katona C, Livingston G. How well do antidepressants work in older people? A systematic review of Number Needed to Treat. *J Affect Disord* 2002;69(1-3): 47-52.
 88. Katona CL, Hunter BN, Bray J. A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13(2):100-8.

89. Katz IR. On the inseparability of mental and physical health in aged persons. *Am J Geriatr Psychiatry* 1995;4:1-16.
90. Katz IR, Simpson GM, Curlik SM, Parmelee PA, Muhly C. Pharmacologic treatment of major depression for elderly patients in residential care settings. *J Clin Psychiatry* 1990;51 Suppl:41-7; discussion 48.
91. Keller MB, Lavori PW, Lewis CE, Klerman GL. Predictors of relapse in major depressive disorder. *JAMA* 1983;250(24):3299-304.
92. Kirby D, Ames D. Hyponatraemia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(5):484-93.
93. Kivilä S-L, Pahlkala K, Eronen A. Depressive symptoms and signs that differentiate major and atypical depression from dysthymic disorder in elderly finns. *Int J Geriatr Psychiatry* 1989;4:79-85.
94. Klein DN, Scharfberg AF, McCullough JP, Dowling F, Goodman D, Howland RH, et al. Age of onset in chronic major depression: relation to demographic and clinical variables, family history, and treatment response. *J Affect Disord* 1999;55(2-3):149-57.
95. Klysner R, Bent-Hansen J, Hansen HL, Lunde M, Pleidrup E, Poulsen DL, et al. Efficacy of citalopram in the prevention of recurrent depression in elderly patients: placebo-controlled study of maintenance therapy. *Br J Psychiatry* 2002;181:29-35.
96. Koenig HG, Blazer III DG. Minor depression in late life. *Am J Geriatr Psychiatry* 1996;4(Suppl 1):S14-S21.
97. Koenig HG, George LK, Peterson BL, Pieper CF. Depression in medically ill hospitalized older adults: prevalence, characteristics, and course of symptoms according to six diagnostic schemes. *Am J Psychiatry* 1997;154(10):1376-83.
98. Koran LM, Hamilton SH, Hertzman M, Meyers BS, Halaris AE, Tollefson GD, et al. Predicting response to fluoxetine in geriatric patients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15(6):421-7.
99. Kretschmar JH. Mianserin and amitriptyline in elderly hospitalized patients with depressive illness: a double-blind trial. *Curr Med Res Opin* 1980;6, suppl 7:144-149.
100. Krishnan KR, Doraiswamy PM, Clary CM. Clinical and treatment response characteristics of late-life depression associated with vascular disease: a pooled analysis of two multicenter trials with sertraline. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001;25(2):347-61.
101. Kumar A, Jin Z, Bilker W, Udupa J, Gottlieb G. Late-onset minor and major depression: early evidence for common neuroanatomical substrates detected by using MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(13):7654-8.
102. Kummer JP, Gündel L. Therapeutischer effekt von moclobemid und maprotilin bei Altersdepression und auswirkungen auf polygrafisch erfasste Schlafvariablen – eine doppel-blind-studie. *Krankenhauspsychiatrie* 1991;2:124-130.
103. Kyle CJ, Petersen HE, Overo KF. Comparison of the tolerability and efficacy of citalopram and amitriptyline in elderly

- depressed patients treated in general practice. *Depress Anxiety* 1998;8(4):147-53.
104. La Pia S, Giorgio D, Cirello R, Sanning A, De Simone L, Paoletti C, et al. Evaluation of the efficacy, tolerability, and therapeutic profile of fluoxetine versus mianserin in the treatment of depressive disorders in the elderly. *Curr Ther Res Clin Exp* 1992;52(6):847-858.
 105. Laws D, Ashford JJ, Anstee JA. A multicentre double-blind comparative trial of fluvoxamine versus lorazepam in mixed anxiety and depression treated in general practice. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81(2):185-9.
 106. Lopez OL, Boller F, Becker JT, Miller M, Reynolds CF, 3rd. Alzheimer's disease and depression: neuropsychological impairment and progression of the illness. *Am J Psychiatry* 1990;147(7):855-60.
 107. Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M, Miles Q, Steele CD, Munro C, et al. Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(7):737-46.
 108. Lyketsos CG, Sheppard JM, Steele CD, Kopunek S, Steinberg M, Baker AS, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sertraline in the treatment of depression complicating Alzheimer's disease: initial results from the Depression in Alzheimer's Disease study. *Am J Psychiatry* 2000;157(10):1686-9.
 109. Lyketsos CG, Steele C, Baker L, Galik E, Kopunek S, Steinberg M, et al. Major and minor depression in Alzheimer's disease: prevalence and impact. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9(4):556-61.
 110. Magai C, Kennedy G, Cohen CI, Gomberg D. A controlled clinical trial of sertraline in the treatment of depression in nursing home patients with late-stage Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000;8(1):66-74.
 111. Mahapatra SN, Hackett D. A randomised, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and dothiepin in geriatric patients with major depression. *Int J Clin Pract* 1997;51(4):209-13.
 112. Merideth CH, Feighner JP, Hendrickson G. A double-blind comparative evaluation of the efficacy and safety of nomifensine, imipramine, and placebo in depressed geriatric outpatients. *J Clin Psychiatry* 1984;45(4 Pt 2):73-7.
 113. Middleton RSW. A comparison between maprotiline and Imipramine in the treatment of depressive illness in the elderly. *J Int Med Res* 1975;3:79-83.
 114. Milani RV, Lavie CJ. Prevalence and effects of cardiac rehabilitation on depression in the elderly with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1998;81(10):1233-6.
 115. Mittmann N, Herrmann N, Einarson TR, Busto UE, Lanctot KL, Liu BA, et al. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J Affect Disord* 1997;46(3):191-217.
 116. Mulsant BH, Pollock BG, Nebes R, Miller MD, Sweet RA, Stack J, et al. A twelve-week, double-blind, randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in older depressed inpatients and outpa-

- tients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9(4): 406-14.
117. Mulsant BH, Pollock BG, Nebes RD, Miller MD, Little JT, Stack J, et al. A double-blind randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in the treatment of late-life depression: 6-week outcome. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 20: 16-20.
118. Möller HJ, Volz HP. Brofaromine in elderly major depressed patients – a comparative trial versus imipramine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1993;3(4): 501-10.
119. Nair NP, Amin M, Holm P, Katona C, Klitgaard N, Ng Ying Kin NM, et al. Moclobemide and nortriptyline in elderly depressed patients. A randomized, multicentre trial against placebo. *J Affect Disord* 1995;33(1):1-9.
120. Navarro V, Gasto C, Torres X, Marcos T, Pintor L. Citalopram versus nortriptyline in late-life depression: a 12-week randomized single-blind study. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103(6):435-40.
121. Newhouse PA, Krishnan KR, Doraiswamy PM, Richter EM, Batzar ED, Clary CM. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in depressed elderly outpatients. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(8):559-68.
122. Newhouse PA, Richter E. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in elderly depressed outpatients. In: Presented at the 33rd annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology.; 1994; San Juan, Puerto Rico.; 1994.
123. Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic Multicenre study. *Br J Psychiatry* 1990;157:894-901.
124. Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, Smedegaard-Andersen L, Gylding-Sabroe J, Kristensen M, et al. A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86(2):138-45.
125. O'Brien J, Ames D, Chiu E, Schweitzer I, Desmond P, Tress B. Severe deep white matter lesions and outcome in elderly patients with major depressive disorder: follow up study. *Bmj* 1998;317(7164):982-4.
126. O'Connor DW, Pollitt PA, Roth M. Coexisting depression and dementia in a community survey of the elderly. *Int Psychogeriatr* 1990;2(1):45-53.
127. Pancheri P, Delle Chiaie R, Donnini M, Seripa S, Gambino C, Vicario E, et al. Effects of moclobemide on depressive symptoms and cognitive performance in a geriatric population: a controlled comparative study versus imipramine. *Clin Neuropharmacol* 1994;17 Suppl 1:S58-73.
128. Pelicier Y, Schaeffer P. [Multicenter double-blind study comparing the efficacy and tolerance of paroxetine and clomipramine in reactive depression in the elderly patient]. *Encephale* 1993;19(3): 257-61.
129. Penninx BW, Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Deeg DJ, Wallace RB.

Depressive symptoms and physical decline in community-dwelling older persons. *JAMA* 1998;279(21):1720-6.

130. Petracca G, Teson A, Chemerinski E, Leiguarda R, Starkstein SE. A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8(3):270-5.

131. Petracca GM, Chemerinski E, Starkstein SE. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in depressed patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2001;13(2):233-40.

132. Phanjo AL, Wonnacott S, Hodgson A. Double-blind comparative multicentre study of fluvoxamine and mianserin in the treatment of major depressive episode in elderly people. *Acta Psychiatr Scand* 1991;83(6):476-9.

133. Pollock BG, Mulsant BH, Nebes R, Kirshner MA, Begley AE, Mazumdar S, et al. Serum anticholinergic activity in elderly depressed patients treated with paroxetine or nortriptyline. *Am J Psychiatry* 1998;155(8):1110-2.

134. Rahman MK, Akhtar MJ, Savla NC, Sharma RR, Kellett JM, Ashford JJ. A double-blind, randomised comparison of fluvoxamine with dothiepin in the treatment of depression in elderly patients. *Br J Clin Pract* 1991;45(4):255-8.

135. Rao R. Cerebrovascular disease and late life depression: an age old association revisited. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(5):419-33.

136. Reifler BV, Teri L, Raskind M, Veith R, Barnes R, White E, et al. Double-

blind trial of imipramine in Alzheimer's disease patients with and without depression. *Am J Psychiatry* 1989;146(1):45-9.

137. Reynolds CF, 3rd, Buysse DJ, Brunner DP, Begley AE, Dew MA, Hoch CC, et al. Maintenance nortriptyline effects on electroencephalographic sleep in elderly patients with recurrent major depression: double-blind, placebo- and plasma-level-controlled evaluation. *Biol Psychiatry* 1997;42(7):560-7.

138. Reynolds CF, 3rd, Frank E, Dew MA, Houck PR, Miller M, Mazumdar S, et al. Treatment of 70(+)-year-olds with recurrent major depression. Excellent short-term but brittle long-term response. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999;7(1):64-9.

139. Reynolds CF, 3rd, Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Perel JM, Mazumdar S, et al. Treatment outcome in recurrent major depression: a post hoc comparison of elderly ("young old") and midlife patients. *Am J Psychiatry* 1996;153(10):1288-92.

140. Reynolds CF, 3rd, Frank E, Perel JM, Imber SD, Cornes C, Morycz RK, et al. Combined pharmacotherapy and psychotherapy in the acute and continuation treatment of elderly patients with recurrent major depression: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 1992;149(12):1687-92.

141. Robinson RG, Morris PL, Fedoroff JP. Depression and cerebrovascular disease. *J Clin Psychiatry* 1990;51(7, suppl):26-31.

142. Roose SP, Glassman AH, Artia E, Woodring S. Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia. *Am J Psychiatry* 1994;151(12):1735-9.

143. Roose SP, Suthers KM. Antidepressant response in late-life depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 10:4-8.
144. Roth M, Mountjoy CQ, Amrein R. Moclobemide in elderly patients with cognitive decline and depression: an international double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 1996;168(2):149-57.
145. Rozzini R, Frisoni GB, Ferrucci L, Trabucchi M. Co-occurrence of disadvantage conditions in elderly subjects with depressive symptoms. *J Affect Disord* 1997;46(3):247-54.
146. Salloway S, Boyle PA, Correia S, Malloy PF, Cahn-Weiner DA, Schneider L, et al. The relationship of MRI subcortical hyperintensities to treatment response in a trial of sertraline in geriatric depressed outpatients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10(1):107-11.
147. Salloway S, Correia S, Boyle P, Malloy P, Schneider L, Lavretsky H, et al. MRI subcortical hyperintensities in old and very old depressed outpatients: the important role of age in late-life depression. *J Neurol Sci* 2002;203-204:227-33.
148. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GM, Jr. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10(5):541-50.
149. Schifano F, Garbin A, Renesto V, De Dominicis MG, Trinciarelli G, Silvestri A, et al. A double-blind comparison of mianserin and maprotiline in depressed medically ill elderly people. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81(3):289-94.
150. Schmitt JA, Kruizinga MJ, Riedel WJ. Non-serotonergic pharmacological profiles and associated cognitive effects of serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharmacol* 2001;15(3):173-9.
151. Schweizer E, Rickels K, Hassman H, Garcia-Espana F. Buspirone and imipramine for the treatment of major depression in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1998;59(4):175-83.
152. Schöne W, Ludwig M. A double-blind study of paroxetine compared with fluoxetine in geriatric patients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13(6 Suppl 2):34S-39S.
153. Shapiro AK, Dussik KT, Tolentino JC, Askeoff M. A "browsing" double blind study of iproniazid in geriatric patients. *Dis Nerv Syst* 1960;21:286-287.
154. Sharma H, Pompei P. Antidepressant-induced hyponatraemia in the aged. Avoidance and management strategies. *Drugs Aging* 1996;8(6):430-5.
155. Small GW, Birkett M, Meyers BS, Koran LM, Bystritsky A, Nemeroff CB. Impact of physical illness on quality of life and antidepressant response in geriatric major depression. Fluoxetine Collaborative Study Group. *J Am Geriatr Soc* 1996;44(10):1220-5.
156. Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Meyers BS, Nemeroff CB. Clinical response predictors in a double-

- blind, placebo-controlled trial of fluoxetine for geriatric major depression. Fluoxetine Collaborative Study Group. *Int Psychogeriatr* 1995;7 Suppl:41-53.
157. Steffens DC, Krishnan KR. Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implications for classification, and future directions. *Biol Psychiatry* 1998; 43(10):705-12.
 158. Stevens T, Katona C, Manela M, Watkin V, Livingston G. Drug treatment of older people with affective disorders in the community: lessons from an attempted clinical trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14(6):467-72.
 159. Stoudemire A, Hill CD, Morris R, Lewison BJ. Long-term outcome of treatment-resistant depression in older adults. *Am J Psychiatry* 1993;150(10):1539-40.
 160. Tan RS, Barlow RJ, Abel C, Reddy S, Palmer AJ, Fletcher AE, et al. The effect of low dose lofepramine in depressed elderly patients in general medical wards. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37(4):321-4.
 161. Tannock C, Katona C. Minor depression in the aged. Concepts, prevalence and optimal management. *Drugs Aging* 1995; 6(4):278-92.
 162. Taragano FE, Lyketsos CG, Mangone CA, Allegri RF, Comesana-Diaz E. A double-blind, randomized, fixed-dose trial of fluoxetine vs. amitriptyline in the treatment of major depression complicating Alzheimer's disease. *Psychosomatics* 1997;38(3):246-52.
 163. Tignol J, Pujol-Domenech J, Chartres JP, Leger JM, Pletan Y, Tonelli I, et al. Double-blind study of the efficacy and safety of milnacipran and imipramine in elderly patients with major depressive episode. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97(2): 157-65.
 164. Tiller J, Schweitzer I, Maguire K, Davies B. A sequential double-blind controlled study of moclobemide and diazepam in patients with atypical depression. *J Affect Disord* 1989;16(2-3):181-7.
 165. Tollefson GD, Bosomworth JC, Heiligenstein JH, Potvin JH, Holman S. A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. The Fluoxetine Collaborative Study Group. *Int Psychogeriatr* 1995;7(1):89-104.
 166. Tollefson GD, Holman SL. Analysis of the Hamilton Depression Rating Scale factors from a double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine in geriatric major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8(4):253-9.
 167. Waite J, Grundy E, Arie T. A controlled trial of antidepressant medication in elderly in-patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1986;1(2):113-26.
 168. Wakelin JS. Fluvoxamine in the treatment of the older depressed patient; double-blind, placebo-controlled data. *Int Clin Psychopharmacol* 1986;1(3):221-30.
 169. Walker R, Pomeroy EC. Depression or grief? *Health&Social Work* 1996;21(4): 247-254.
 170. Walters G, Reynolds CF, 3rd, Mulsant BH, Pollock BG. Continuation and maintenance pharmacotherapy in geri-

atric depression: an open-trial comparison of paroxetine and nortriptyline in patients older than 70 years. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 20):21-5.

171. van Marwijk H, Hermans J, Springer MP. The prognosis of depressive disorder in elderly primary care patients. An exploratory observational study: course at 6 and 12 months. *Scand J Prim Health Care* 1998;16(2):107-11.

172. Weihs KL, Settle EC, Jr, Batey SR, Houser TL, Donahue RM, Ascher JA. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000;61(3):196-202.

173. Weissman MM, Prusoff B, Sholomskas AJ, Greenwald S. A double-blind clinical trial of alprazolam, imipramine, or placebo in the depressed elderly. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(3):175-82.

174. Williams JW, Jr, Barrett J, Oxman T, Frank E, Katon W, Sullivan M, et al. Treatment of dysthymia and minor depression

in primary care: A randomized controlled trial in older adults. *JAMA* 2000;284(12):1519-26.

175. Wilson K, Mottram P, Sivanranthan A, Nightingale A. Antidepressant versus placebo for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(2):CD000561.

176. Wragg RW, Jeste DV. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1989;146:577-587.

177. Xavier FM, Ferraza MP, Argimon I, Trentini CM, Poyares D, Bertollucci PH, et al. The DSM-IV, minor depression' disorder in the oldest-old: prevalence rate, sleep patterns, memory function and quality of life in elderly people of Italian descent in Southern Brazil. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17(2):107-16.

178. Young RC, Kalayam B, Nambudiri DE, Kakuma T, Alexopoulos GS. Brain morphology and response to nortriptyline in geriatric depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999;7(2):147-50.

14. Behandling av akut mani

Slutsatser

Det finns betydande problem att studera behandling av patienter med akut mani. I förhållande till sjukdomstillståndets vanlighet och svårighetsgrad är den vetenskapliga dokumentationen ytterst otillfredsställande.

Alla studier har gjorts på individer med lätt till måttlig mani, varför slutsatser om behandlingseffekt vid de svåraste formerna är osäkra.

Litium har en säkerställd effekt (Evidensstyrka 1).

Flera äldre och nyare antipsykotiska läkemedel har effekt (Evidensstyrka 1).

Valproat har effekt (Evidensstyrka 1).

Inga säkra skillnader i effekt har visats mellan litium, antipsykotiska läkemedel eller valproat.

Karbamazepin har sannolikt effekt (Evidensstyrka 2).

Bensodiazepiner har ingen säkerställd effekt som ensam terapi.

Effekten av elektrokonvulsiv behandling (ECT) har en begränsad dokumentation (Evidensstyrka 3).

Behandling med något av dessa alternativ har god effekt i bara 40–50 procent av fallen om de ges som enda behandlingar.

Den bäst dokumenterade kombinationsbehandlingen är litium eller valproat och låga doser antipsykotiska läkemedel (Evidensstyrka 1).

Syfte

Den aktuella genomgången har som syfte att sammanfatta resultaten av randomiserade studier av olika läkemedel vid maniska tillstånd. Endast studier med läkemedel som finns på den svenska marknaden har inkluderats, men oberoende av om de är godkända på denna indikation eller inte.

Sökstrategi

PubMed har genom sökts t o m maj 2003, liksom Cochrane Library utgåva 2, 2003. Sökorden som på olika sätt kombinerats är "bipolar disorder", "manic disorder", "lithium", "antipsychotic drugs", "benzodiazepines", "valproic acid", "valproate", "carbamazepine", "lamotrigine", "carbamazepine", "anticonvulsive drugs", "drug treatment", "clinical trial", "randomized controlled trial", "meta-analysis". Även översiktsartiklar publicerade under de senaste 5 åren har granskats.

En genomgång av identifierade studiers referenslistor har gjorts, tillverkare av de olika läkemedlen har kontaktats och även enskilda forskare. Totalt påträffades 347 artiklar. Här redovisas 60 randomiserade studier, ett 40-tal dubbelpublicationer eller delanalyser av andra studier, samt ett antal översikter och bakgrundsartiklar.

Diagnostik

Med mani avses att sinnesstämningen är onormalt och ihållande förhöjd, expansiv eller irriterad. I gällande diagnossystem krävs att tillståndet varat minst 1 vecka eller kortare om det krävt vård på sjukhus. För att diagnosen mani ska ställas krävs också att störningen orsakar påtagligt försämrad förmåga i arbetet och i vanliga sociala och mellanmänskliga relationer [1].

Blandepisod mani–depression (mixed mania) fordrar att diagnoskriterier för såväl mani som egentlig depression är uppfyllda under samma sjukdomsperiod.

Ytterligare kategorier är dysforisk mani där irritation och misstänksamhet är framträdande samt psykotisk mani vars symtom antingen kan vara i samklang med den förhöjda sinnesstämningen eller mer schizofreniliknande. Om den psykotiska formen är en särskild grupp eller endast ett uttryck för svårighetsgraden i mani är inte klarlagt.

Ungefär hälften av de patienter med mani som vårdas på sjukhus har psykotiska symtom.

Uppskattningsvis drabbas ungefär 5 procent av befolkningen av bipolär sjukdom [2]. Kring 1 procent har den klassiska formen med såväl manier som depressioner, medan resten har mildare former, eller former med djupa depressioner och måttliga episoder av förhöjt stämningsläge (kallas för bipolär II för att skiljas från den klassiska formen som kallas bipolär I). Sjukdomen är ungefär lika vanlig hos kvinnor som hos män. Debuten sker ofta under tonåren eller i tidigt vuxenliv. Depressioner är oftast vanligare än manier. Vissa patienter har enbart maniska episoder, men antas likväl ha en disposition att även utveckla depressioner. Självmordsrisken är starkt förhöjd, och sannolikheten att även utveckla alkohol- eller narkotikaproblem är mycket stor [77].

Ett antal studier från Skandinavien och USA har visat att det är vanligt att flera psykofarmaka ges samtidigt vid såväl behandling av akuta episoder som i förebyggande syfte [18,45,53,106]. Trots att patienter med affektiva sjukdomar är känsligare för neuroleptikas neurologiska biverkningar än patienter med schizofreni behandlas många patienter med neuroleptika såväl akut som profylaktiskt. Utvecklingen går dock mot att alltfler behandlas med den nya generationen antipsykosmedel som är mindre benägna att orsaka neurologiska biverkningar.

Metodproblem

I förhållande till sjukdomens vanlighet har mycket få studier gjorts, och oftast med ett otillräckligt antal patienter för att säkra slutsatser om effekt ska kunna dras.

Diagnoskriterier har varierat och inte sällan har även patienter med schizofreniliknande sjukdomar ingått, utan att eventuella skillnader i effekt redovisats i analyserna.

Patientgruppernas representativitet kan ibland ifrågasättas. Tvångsvårdade är uteslutna, och i äldre litiumstudier gjordes ingen distinktion mellan ren mani, blandtillstånd och snabba växlar mellan mani och depression. Många studier är gjorda av samma forskargrupp, och vid forskningskliniker med starkt selekterade patientgrupper. Frågan om urvalsproblem har studerats i en dansk undersökning. I denna fann man att inte mer än 17 procent av de maniska patienterna kunde tas med i studien [54]. Liknande siffror sågs i tyska och amerikanska studier av profylax vid bipolär sjukdom [10,37].

Studierna använder ibland enbart ett läkemedel, medan det i klinisk praxis oftast är frågan om kombinationsbehandling. Om tilläggsbehandling med andra psykofarmaka tillåts är omfattningen oftast oklart redovisad, eller så stor att den i sig kan ha haft en större effekt än det läkemedel vars effekt man primärt avsåg studera.

Varierande mått på effekt används (utskrivningsbara, återställda, procentuell symtomreduktion på varierande skalor). En systematisk genomgång av skalor för maniskattning har nyligen publicerats [72].

Äldre studier baserade effektberäkningarna enbart på de som fullföljde hela behandlingstiden. Eventuella skillnader i antal patienter som avbröt behandlingen i de jämförda grupperna kan då förvrida resultaten.

I studier av andra preparat än litium, men där litium ingick som kontroll, har sannolikt många patienter inkluderats som tidigare haft en otillfredsställande effekt av litium. Detta kan medföra att effekten av det nya preparatet överskattas. Det är bara ett fåtal studier som redovisar vilka behandlingar som patienterna tidigare fått, och vilken effekt och vilka biverkningar dessa gett.

Riktlinjer för hur kliniska studier av mani ska läggas upp på ett tillfredsställande sätt publicerades år 2000 av en arbetsgrupp inom European College of Neuropsychopharmacology [61].

Ett stort antal översikter och kliniska riktlinjer har publicerats med varierande kvalitet på det vetenskapliga underlaget [6,9,38,46,52,71]. De mest aktuella och mest evidensbaserade riktlinjerna har getts ut av World Federation of Societies of Biological Psychiatry [40].

Litium

Fyra studier, med överkorsningsmetodik och med placebojämförelse, har identifierats [35,57,83,93]. Samtliga dessa är gjorda på det sätt som accepterades på 50- och 60-talen. Några säkra slutsatser om litiums effekt i förhållande till placebo kan inte dras. När data från studien av Stokes reanalyserades fann man ett samband mellan dos, litiumnivåer i blod samt klinisk effekt [92]. Ett dos–effektsamband brukar kunna åberopas för att ett läkemedel har effekt skild från placebos.

I en reanalys av den stora USA-studien där litium jämfördes med klorpromazin såg man däremot inget klart koncentrations–effektsamband [75]. Ett skäl till detta kan ha varit att så höga litiumkoncentrationer ofta uppnåddes att det snarare var biverkningarna som dominerade.

Först i den stora amerikanska studien av valproats effekt användes parallellgrupper med litium och placebo som jämförelsebehandlingar [11,12]. Närmare hälften av de som randomiserades till litium hade tidigare behandlats med detta preparat utan effekt eller med betydande biverkningar. Bland de 50 procent som inte tidigare behandlats med litium eller som tidigare haft effekt av detta medel var effekten starkt signifikant i förhållande till placebo. Även om man räknade på hela den litiumbehandlade gruppen såg man samma effekt som av valproat.

Tabell 1 Jämförelser mellan litium och placebo.

Författare År, ref	Metodik	Pat- antal	Behand- lingstid	Resultat	Kvalitet	Kommentarer
Schou 1954 [83]	Delvis öppen, delvis c-o	30	Varierande	Li = 40% Pbo = ?	Ej bedömbär Exkluderas	
Maggs 1963 [57]	d-b, c-o	28	2 v–2 v – 2 v	Li > pbo	Ej bedömbär Exkluderas	För kort beh tid. Effekt baserad på de 18 som fullföljde
Goodwin 1969 [35]	d-b, c-o, ej rando- miserad	12	Varierande	Li > pbo	Ej bedömbär Exkluderas	
Stokes 1971 [93] 1976 [92]	d-b, c-o	38	3–4 10-dagars- perioder	Li = 70% Pbo = 40%	Bortfall ej redovisat	Dos–konc– effektsamband
Bowden 1994 [11] 1996 [13] 1997 [12]	Rand, d-b, parallell	179	21 dagar	Li = 49% Valproat = 48% Pbo = 25%	Hög kvalitet ITT-analys. Lägre respons på aktiv substans än väntat	Mer biverkn på li, adekvat dosering, måttlig tilläggs- medicinering
Geller 1998 [33]	Rand, d-b, placebo	25	6 veckor	Li > pbo	Liten, god kvalitet	Tonåringar med sekundärt missbruk. Effekt även på missbruk

c-o = överkorsningsstudie; d-b = dubbelblind; pbo = placebo; ITT-analys = alla som randomiserats ingår i effektberäkningen

I mer än 20 randomiserade kontrollerade studier har litium jämförts, ensamt eller i kombination med andra psykofarmaka, med neuroleptika, karbamazepin eller valproat. I enstaka studier har jämförelsen varit ECT, bensodiazepiner, klonidin eller verapamil. Flera systematiska

litteratursammanställningar, och även metaanalyser har publicerats [5,9,29,59,71].

Det är visat att litium är överlägset placebo och har en med valproat likvärdig effekt. Plasmakoncentrationerna av litium rekommenderas ligga över 0,8 mmol/l och ibland så högt som 1,4 mmol/l. Det finns ett begränsat forskningsstöd för sådana rekommendationer. Endast en studie har systematiskt studerat sambandet mellan koncentration och effekt vid behandling av mani [92]. I en större översikt av de studier som gjorts av litiumdosering i akutbehandling och som profylaktisk behandling ansåg författaren att det fanns stöd för att flertalet patienter med mani behövde uppnå koncentrationer mellan 0,8 och 1,2 mmol/l för god effekt [91].

I en uppmärksamman genomgång av Moncrieff ifrågasattes litiums användning över huvud taget inom psykiatri [63]. Hennes framställning får dock betraktas som tendentiös och överdrivet kritisk, vilket också påpekats i ett antal genmälen [4,25,42].

För att undersöka om en snabbare uppnådd terapeutisk litiumnivå i blodet leder till snabbare effekt har enstaka studier gjorts där större litiummängder tillförs de första dagarna. I allmänhet har patienterna tolererat sådan behandling och en något snabbare antimanisk effekt har setts, men endast ett fåtal patienter studerades [47]. Eftersom bristande följsamhet med litiumbehandlingen är ett centralt problem för den terapeutiska effekten måste de koncentrationsberoende biverkningarna vägas mot eventuellt förbättrad effekt. I en reanalys av data från en tidigare publicerad profylaxstudie med litium fann man att det i första hand var snabba förändringar, särskilt minskningar, av litiumkoncentrationen som bidrog till återfall [69].

Litium förefaller ha sämre effekt vid "mixed mania" (maniska och depressiva syndrom under samma sjukdomsepisod) och "rapid cycling" (mer än fyra episoder under 1 år) [24,95–98]. Man måste dock göra en reservation för att dessa studier gjorts vid specialiserade enheter och retrospektivt samt att det saknas data från vanlig rutinsjukvård om dessa tillstånd vanlighet och betydelse.

Neuroleptika

Neuroleptika har en snabbare effekt än litium på psykotiska symtom, agitation och beteendeproblem. Neuroleptika har jämförts med litium, karbamazepin och bensodiazepiner, ensamma eller i kombination. Det finns få välgjorda studier av eventuell additiv effekt, respektive av hur länge eventuell neuroleptikabehandling behöver fortsättas. En praktisk fördel med neuroleptika är att preparaten till skillnad från litium kan ges som injektion.

Tabell 2 Jämförelse mellan neuroleptika och placebo. Tre placebokontrollerade studier med olanzapin, och en med ziprasidon har identifierats.

Författare År, ref	Metodik	Pat- antal	Behand- lingstid	Resultat	Kvalitet	Kommentarer
Tohen 1999 [103]	d-b, rand, placebo	139	3 v	Olanzapin > pbo	God	Lätt till måttlig mani
Tohen 2000 [102] 2002 [100]	d-b, rand, placebo	115	4 v	Olanzapin = 65% Pbo = 43%	God	Lätt till måttlig mani. Samma effekt oavsett tidigare effekt av litium eller valproat
Chengappa 2003 [17]						
Meehan 2001 [60]	d-b, rand	201	24 timmar	Olanzapin i.m >lorazepam >placebo efter 2 timmar Olanza = loraz >pbo efter 24 timmar	Medel	Agiterade patienter. Brist att man inte jämförde med konven- tionellt neuroleptikum. Inga extrapyr. biverkn

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Författare År, ref	Metodik	Pat- antal	Behand- lingstid	Resultat	Kvalitet	Kommentarer
Keck 2003 [48]	d-b, rand	210	3 v	Ziprasidon 80–160 mg > pbo Zipra = 50% "responders" Pbo = 35%	Medel	Lika mycket bensodiazepin- tillägg i båda grupperna

c-o = överkorsningsstudie; d-b = dubbelblind; pbo = placebo; ITT-analys = alla som randomiserats ingår i effektberäkningen

Tabell 3 Jämförelser mellan neuroleptika och litium.

Författare År, ref	Metodik	Pat- antal	Behand- lingstid	Resultat	Kvalitet	Kommentarer
Platman 1970 [70]	d-b, rando- miserad	30	3 v	Li > klor- promazin (kpz)	Enbart baserad på de 23 som fullföljde	Kpz 870 mg, ingen uppgift om litiumnivåer
Spring 1970 [90]	d-b, rando- miserad	14	3 v	Li = kpz	12 fullföljde	Li < 1,3 mmol Kbz < 1 600 mg
Johnson 1971 [43]	d-b, rando- miserad	21	3 v	Li > kpz	Effektdata bara från 11 pat ej bedömbär	Li > 1,0 mmol Kpz 200– 2 000 mg
Prien 1972 [75,76]	d-b, rando- miserad	255	3 v	Kpz > li (högaaktiva) Li > kpz (lågaaktiva)	ITT	0,9 > li < 1,4 Kpz median 1 000 mg

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3 fortsättning

Författare År, ref	Metodik	Pat- antal	Behand- lingstid	Resultat	Kvalitet	Kommentarer
Shopsin 1975 [86]	d-b, rando- miserad	30	3 v	Li = halo- peridol (hal) >kpz	Effekt beräknad på 29 pat	Mkt höga doser av alla preparat
Takahashi 1975 [99]	d-b, rando- miserad	80	5 v	Li >kpz	Oklar data- redovisning	40% i depressiv fas Li medel = 0,6 nmol Kpz medel = 250 mg
Johnstone 1988 [44]	d-b, rando- miserad	120	4 v	Pimozid = li + pimozid >li	Psykotiska pat, med eller utan förhöjt stämning- släge	Originell upp- läggning med symtom och inte diagnos som randomi- seringsgrund
Garfinkel 1980 [32]	d-b, rando- miserad	21	22 dagar	Hal + li = hal >li	Effekt baserad på dem som fullföljde. Ej konklusiv	Stort bortfall i li-gruppen
Braden 1982 [14]	d-b, rando- miserad	78	3 v	Kpz >li	ITT Stort bort- fall, på li pga ej effekt, på kbz pga biverkn	Höga doser av båda prep; ca hälften schizo-affektiva
Segal 1998 [84]	d-b, rando- miserad	45	4 v	Li = halo = risperidon	ITT men inget bortfall. Risk för typ 2 fel	Ingen skillnad vad gäller behov av benso och isolering. Lika mycket EPS på risp som på halo

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3 fortsättning

Författare År, ref	Metodik	Pat- antal	Behand- lingstid	Resultat	Kvalitet	Kommentarer
Berk 1999 [7,8]	d-b, rando- miserad	30	4 v	Li = olanzapin = lamotrigin	ITT	Liten men välgjord studie. Ingen skillnad vad gäller tilläggs- medicinering
Ichim 2000 [41]	Samma studie som del- rappor- terats					

c-o = överkorsningsstudie; d-b = dubbelblind; pbo = placebo; ITT-analys = alla som randomiserats ingår i effektberäkningen

Jämförelse mellan neuroleptika och valproat

I en välgjord studie som pågick i 3 veckor undersökte man effekten av olanzapin i förhållande till valproat [100]. Studien omfattade 248 patienter med mani eller maniskt blandtillstånd (mixed mania) och pågick i 3 veckor. Mediandosen av olanzapin var 17 mg och av valproat (divalproex) 1 400 mg. På Youngs maniskala reducerades symtomen signifikant mer av olanzapin än av valproat, medan effekten på depressiva symtom var lika. Man tillät måttliga doser av bensodiazepiner och av antikolinerga medel, och användningen var densamma i båda grupperna.

Jämförelser mellan olika neuroleptikadoser

I en studie jämfördes haloperidol i doserna 10, 30 och 80 mg [80]. Efter 6 veckor såg man ingen skillnad i effekt mellan de tre grupperna, och anmärkningsvärt nog inte heller några skillnader vad gällde biverkningar. Flera mått antydde att 30 mg var något effektivare än 10 mg. Man fann inget samband mellan blodnivåer och klinisk effekt [79].

Två studier från samma forskargrupp jämförde effekten av 5 respektive 25 mg haloperidol [19,20]. Eftersom man också studerade kombinations-effekterna med litium, lorazepam och placebo redovisas resultaten under rubriken bensodiazepiner.

Jämförelser mellan olika neuroleptika

Denna typ av jämförelser har enbart inkluderats när det gällt jämförelser mellan nya (atypiska) neuroleptika och konventionella neuroleptika.

Den enda studie av denna typ som påträffats är av Shi 2002 [85]. Denna redovisar huvudsakligen effekt på livskvalitet och på arbetsförmåga i en jämförelse mellan olanzapin och haloperidol under 12 veckor. Totalt 453 patienter randomiserades till antingen 15 mg olanzapin eller 10 mg haloperidol. Doserna kunde sedan modifieras inom intervallet 5 till 20 mg för olanzapin och 3 till 15 mg för haloperidol. Begränsad tilläggsmedicinering med bensodiazepiner tilläts liksom läkemedel mot extrapyramidala biverkningar.

Den kliniska effekten var likartad för de båda preparaten, men kliniska data är sparsamt redovisade och vilka faktiska doser av läkemedlen som gavs anges inte. Haloperidol är starkt förknippat med extrapyramidala biverkningar i doser över 3–4 mg, och att inleda behandlingen med 10 mg innebär att jämförelsen riskerar bli missvisande.

Detta kan vara en förklaring till att man trots likvärdig klinisk förbättring fann en högre livskvalitet och en större återgång i arbete i den olazapinbehandlade gruppen. Samtidigt är det mycket värdefullt att använda detta slags praktiskt relevanta resultatmått istället för som vad är brukligt endast redovisa förbättringspoäng på någon symtomskattningsskala.

Liknande studier med utförligare redovisning av doser och biverkningsprofil har hög angelägenhetsgrad och borde göras även med litium och antiepileptika som jämförelsepreparat.

Behandling med antiepileptiska medel

Karbamazepin

Karbamazepin som sedan länge använts i epilepsibehandlingen har studerats sedan slutet av 70-talet vad gäller både akut och profylaktisk effekt vid bipolär sjukdom. Man har också försökt undersöka om läkemedelsnivåer i blod har något samband med effekten, men utan framgång.

Tabell 4 Jämförelser mellan karbamazepin och placebo.
En kontrollerad jämförelse har identifierats.

Författare År, ref	Metodik	Pat- antal	Behand- lingstid	Resultat	Kvalitet	Kommentarer
Goncalves 1985 [34]	d-b, rand	12	4 v	Tendens att karb är bättre	Omfattande tilläggsbeh med haloperidol	Ej konklusiv

c-o = överkorsningsstudie; d-b = dubbelblind; pbo = placebo; ITT-analys = alla som randomiserats ingår i effektberäkningen

Tabell 5 Jämförelser mellan karbamazepin och litium.

Författare År, ref	Metodik	Pat- antal	Behand- lingstid	Resultat	Kvalitet	Kommentarer
Lerer 1987 [51]	d-b, rand	34	4 v	Li > karb	Ej ITT, likartat bortfall	Knappt hälften var tidigare li-"responders"
Lusznat 1988 [55]	d-b, ej rand	54	6 v	Li > karb	Stort, endast "completers" analyserade	
Okuma 1990 [67]	d-b, rand	105	4 v	Li = karb	ITT	Mkt låga konc av litium, de flesta behandlades också med neuroleptika
Small 1991 [89]	d-b, rand	52	8 v	Li = karb	Enbart "completers"	Svag effekt av båda prep. Flertalet tidigare li-non- "responders"

c-o = överkorsningsstudie; d-b = dubbelblind; pbo = placebo; ITT-analys = alla som randomiserats ingår i effektberäkningen

Tabell 6 Jämförelser mellan karbamazepin och neuroleptika.

Författare År, ref	Design	Pat- antal	Behand- lingstid	Resultat	Kvalitet	Kommentarer
Okuma 1979 [66]	rand, d-b	63	3 v	"Responders" på karb = 71%. "Responders" på klor-promazin = 56%	ITT men ej fullständig	Låg kpz-dos, ca 250 mg och karb-dos, ca 500 mg
Grossi 1984 [39]	d-b, rand	37	3 v	Karbama-zepin = klor-promazin	Ej ITT	Mer biverkn och bortfall i karb-gruppen
Brown 1989 [16]	d-b, rand	17	4 v	Ej bedömbär	Låg	Startdos haloperidol 20 mg

c-o = överkorsningsstudie; d-b = dubbelblind; pbo = placebo; ITT-analys = alla som randomiserats ingår i effektberäkningen

Valproat

Valproat är ett annat antiepileptiskt medel som prövats som alternativ eller komplement till litium.

Tabell 7 Placebojämförelser.

Författare År, ref	Design	Pat- antal	Behand- lingstid	Resultat	Kvalitet	Kommentarer
Pope 1991 [73]	Rand, d-b, placebo	36	7–21 d	9/17 valproat- "responders" 2/19 pbo- "responders"	ITT (alla som fullföljde 1 veckas beh)	Tidigare li-refraktära patienter
Bowden 1994 [11] 1996 [13] 1997 [12] Swann 1997 [98] 1999 [95]	Rand, d-b, pbo	179	3 v	48% valp-resp 49% li-resp 25% pbo-resp	ITT, välgjord	Valproatnivåer bör ligga mellan 45 och 125 mikrogr/ml. Depressiva symtom och ett stort antal tidigare manier predicerar att li ej har effekt

c-o = överkorsningsstudie; d-b = dubbelblind; pbo = placebo; ITT-analys = alla som randomiserats ingår i effektberäkningen

Tabell 8 Jämförelser mellan valproat och litium.

Författare År, ref	Design	Pat- antal	Behand- lingstid	Resultat	Kvalitet	Kommentarer
Freeman 1992 [31] Clothier 1992 [24]	Rand, d-b	27	3 v	9/14 valproat- "responders" 12/13 li- "responders"	ITT	Liten och jämnt fördelad tilläggsmedicin. Bäst effekt av valproat vid atypisk mani
Bowden 1994 [11] Prakash 2000 [74]	Redovisad under litium d-b, rand	26	4 v	Valproat = li	Ej ITT (3 på li och 2 på valproat avbröt)	Enbart benso- diazepiner i låga doser som tillägg
Kowatch 2000 [49]	Öppen, rand	20 bipol I 22 bipol II	6 v	Valproat > li = karbamaz	Effekt baserad på 41 pat	Tonåringar

c-o = överkorsningsstudie; d-b = dubbelblind; pbo = placebo; ITT-analys = alla som randomiserats ingår i effektberäkningen

Det finns stöd för att valproat har en akut antimanisk effekt och att denna kan vara mer uttalad vid behandling av patienter som tidigare haft otillfredsställande effekt av litium, patienter med depressiva symtom, "mixed mania" och "rapid cycling". Iakttagelser från naturalistiska studier kan också tyda på att personer med komplicerande missbruk svarar sämre på litium. En Cochranegenomgång baserad på nio studier kommer till samma slutsats [56].

Tabell 9 Valproat i jämförelse med andra farmaka.

Författare År, ref	Design	Pat- antal	Behand- lingstid	Resultat	Kvalitet	Kommentarer
McElroy 1996 [58]	d-b, rand	36	7 dagar	Valproat = haloperidol	God	Akutstudie, mer biverk- ningar i haloperidol- gruppen
Kowatch 2000 [49]	Öppen, rand	42	8 v	Valproat = karbama- zepin = litium	Låg	Barn, flertalet med bipol II, måttliga symtom, behandling i öv
Vasudev 2000 [105]	e-b, rand	30	4 v	Valproat > karbama- zepin	ITT	Mer tilläggs- medicin i karbamazepin- gruppen
Zajecka 2002 [108] Revicki 2003 [78]	d-b, rand	120	12 v	Valproat = olanzapin	God	Mindre biverkningar av valproat, lägre kostnader med valproat

c-o = överkorsningsstudie; d-b = dubbelblind; e-b = enkelblind; pbo = placebo;
ITT-analys = alla som randomiserats ingår i effektberäkningen

Andra antiepileptika

Lamotrigin har jämförts med litium och olanzapin i en kontrollerad studie med enbart 15 patienter i varje grupp [41]. Man såg här inga skillnader i effekt eller biverkningar. Den använda litiumdosen var lägre än vad som rekommenderas.

Tillägg av fenytoin till haloperidol har undersökts i en studie som redovisas under rubriken kombinationsbehandlingar [62].

Bensodiazepiner

Ett halvdussin studier har påträffats, huvudsakligen där bensodiazepiner givits som tillägg till litium eller neuroleptika. Klonazepam och lorazepam är de substanser som studerats. Vissa studier tyder på att bensodiazepiner skulle kunna vara ett alternativ till neuroleptika för den mest akuta behandlingen, eller i varje fall medföra ett behov av lägre dosering av neuroleptika. Studierna har dock sådana metodproblem att säkra slutsatser inte kan dras [15,21–23,28,50].

I en välgjord studie med 63 psykotiskt maniska patienter där haloperidol i två olika doseringar (5 respektive 25 mg) kombinerades med antingen litium eller lorazepam fann man ingen tilläggseffekt av lorazepam (4 mg) i någon av haloperidolgrupperna [19]. Litium (plasmanivåer cirka 1 mmol/l) i kombination med låg dos haloperidol gav minst samma effekt som den högre dosen neuroleptika, ensamt eller i kombination med litium. Behandlingseffekt sågs redan efter 4 dagar. Efter 3 veckor hade manisymtomen reducerats med 50–60 procent i fyra av grupperna men bara med 12–27 procent i lågdosgrupperna utan litium. Antalet patienter i varje behandlad grupp var lågt, varför de signifikanta skillnaderna var anmärkningsvärda.

Inga större skillnader sågs i extrapyramidala biverkningar mellan de båda neuroleptikadoserna.

Tabell 10 ECT-behandling.

Författare År, ref	Design	Pat- antal	Behand- lingstid	Resultat	Kvalitet	Kommentarer
Small 1988 [88]	Rand, e-b	44	8 v	ECT >li	Låg	Betydande tillägg av neuroleptika
Schnur 1992 [82]	Rand, d-b	18		12/18 "responders"	Medel	Läkemedels- refraktär mani
Sikdar 1994 [87]	Rand, d-b	30	3 v	ECT + neuro- leptika > neuro- leptika	Medel	Avser inte att studera ECT som enda terapi

c-o = överkorsningsstudie; d-b = dubbelblind; e-b = enkelblind; pbo = placebo;
ITT-analys = alla som randomiserats ingår i effektberäkningen

ECT har tidigare getts i betydande utsträckning till maniska patienter, något som blivit mindre vanligt sedan flera läkemedel utvecklats för manibehandling. Öppna studier och en randomiserad studie talar för att ECT kan ha god effekt när läkemedelsbehandling inte varit tillräcklig [64,82].

Kombinationsbehandlingar

Många av de ovan redovisade studierna omfattade mer eller mindre okontrollerade kombinationsbehandlingar. Nio studier håller acceptabel metodologisk standard.

Tabell 11 Behandling med neuroleptika.

Författare År, ref	Design	Pat- antal	Behand- lingstid	Effekt	Kvalitet	Kommentarer
Gouliaev 1996 [36]	Rand, d-b	28	4 v	Zuklopen- tixol + klonazepam = litium + klonazepam	Medel	Brist att ingen grupp med monoterapi eller placebo ingick
Chou 1999 [19] 2001 [20]	Rand, d-b	63	3 v	Li + 5 mg haloperidol > li + 25 mg Haloperidol = lorazepam + 25 mg halo = 25 mg halo > 5 mg halo + lorazepam > 5 mg halo	God	Varje behand- lingsgrupp liten och resultaten måste reprodu- ceras i fler studier
Müller- Oerlinghausen 2000 [65]	Rand, d-b	136	3 v	Valproat + haloperidol > haloperidol (70% "responders" vs 46%)	God	
Pande 2000 [68]	Rand, d-b	117	10 v	Tillägg av gabapentin till litium eller valproat hade snarast negativ effekt	Medel	Lindrig mani hos öppen- vårdspatienter
Mishory 2000 [62]	Rand, d-b	39	5 v	Fenytoin (ca 400 mg) + haloperidol (ca 15 mg) > pbo + haloperidol	Låg	Blandad grupp pat med bipolär sjukdom och schizoaff sjd. Fri dosering av haloperidol

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 11 fortsättning

Författare År, ref	Design	Pat- antal	Behand- lingstid	Effekt	Kvalitet	Kommentarer
Tohen 2002 [101]	Rand, d-b	344	6 v	Olanzapin + valproat = olanzapin + li (68% "respon- ders") > olanzapin = li (45% "respon- ders")	Medel	2/3 av patienterna stod på valproat, ngt låga litium- nivåer (medel 0,8 mmol/l)
Sachs 2002 [81]	Rand d-b	158	3 v	Risperidon + li = risp + valproat = haloperidol + li = haloperidol + valproat > li + pbo = valproat + pbo	Medel	Något låga li-doser (medel 0,7–0,8)
Delbello 2002 [27]	Rand, d-b	30	6 v	Valproat + quetiapin 450 mg > valproat + pbo	God	Tonåringar
Yatham 2003 [107]	Rand, d-b	151	3 v	Litium eller valproat eller karbama- zepin + risperidon > tillägg av placebo	God	Kombinationen karbamazepin och risperidon medförde låga risperidon- koncentrationer

c-o = överkorsningsstudie; d-b = dubbelblind; pbo = placebo; ITT-analys = alla som randomiserats ingår i effektberäkningen

Trots begränsningar i samtliga studier visar dock dessa att en kombination av neuroleptika och litium eller valproat ger bättre resultat än behandling utan neuroleptika.

Övriga behandlingsformer

Ett antal äldre studier har undersökt effekten av kalcitonin, digoxin, katapressan och verapamil. Studierna har låg metodologisk kvalitet och är mest av historiskt intresse.

Val av akutbehandling med tanke på långtidsbehandling

I avsnittet om profylaktisk behandling redovisas effekten av långtidsbehandling med olika farmaka. Det kan då konstateras att profylaktisk effekt inte dokumenterats för valproat, bensodiazepiner eller neuroleptika. Litium är bäst dokumenterat medan karbamazepins profylaktiska effekt fortfarande har begränsat empiriskt stöd.

En antal naturalistiska studier talar för att abrupt utsättande av litiumbehandling eller snabb dosminskning medför stor risk för ett snabbt återfall i mani, oberoende av hur länge litiumbehandlingen pågått [3,30, 69,94]. Redan genom att öka utsättningstiden till 3–4 veckor uppskjuts återinsjuknandet under betydande tid. Det finns flera studier som talar för att effekten vid återinsättande är oförändrad [26,104].

Referenser

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR, Fourth Edition Text Revision: American Psychiatric Publishing Inc; 2000.
2. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000;59 Suppl 1:S5-S30.
3. Baldessarini R, Tondo L, Floris G, Rudas N. Reduced morbidity after gradual discontinuation of lithium treatment for bipolar I and II disorders: a replication study. *Am J Psychiatry* 1997;154:551-3.
4. Baldessarini R, Tondo L, Viguera A. Reply to letter by Moncrieff J. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:93.
5. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J, Viguera AC. Is lithium still worth using? An update of selected recent research. *Harv Rev Psychiatry* 2002;10:59-75.
6. Bauer M, Callahan A, Jampala C, Petty F, Sajatovic M, Schaefer V, et al. Clinical practice guidelines for bipolar disorder from the Department of Veterans Affairs. *J Clin Psychiatry* 1999;60:9-21.
7. Berk M. Lamotrigine and the treatment of mania in bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacol* 1999;9(Suppl 4): S119-S123.
8. Berk M, Ichim L, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:339-343.
9. Bowden C. Key treatment studies of lithium in manic-depressive illness: efficacy and side effects. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (Suppl 6):13-19.
10. Bowden C, Calabrese J, Wallin B, Swann A, McElroy S, Risch C, et al. Who enters therapeutic trials – Illness characteristics of patients in clinical drug studies of mania. *Psychopharmacol Bull* 1995;31:103-9.
11. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group [published erratum appears in *JAMA* 1994 Jun 15;271:1830] [see comments]. *JAMA* 1994;271:918-24.
12. Bowden CL, Davis J, Morris D, Swann A, Calabrese J, Lambert M, et al. Effect size of efficacy measures comparing divalproex, lithium and placebo in acute mania. *Depress Anxiety* 1997;6:26-30.
13. Bowden CL, Janicak PG, Orsulak P, Swann AC, Davis JM, Calabrese JR, et al. Relation of serum valproate concentration to response in mania. *Am J Psychiatry* 1996;153:765-70.
14. Braden W, Fink E, Qualls C, Ho C, Samuels W. Lithium and chlorpromazine in psychotic in-patients. *Psychiatry Research* 1982;7:69-81.

15. Bradwejn J, Shriqui C, Koszycki D, Meterissian G. Double-blind comparison of the effects of clonazepam and lorazepam in acute mania. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:403-8.
16. Brown D, Silverstone T, Cookson J. Carbamazepine compared to haloperidol in acute mania. *Int Clin Psychopharmacol* 1989;4:229-38.
17. Chengappa KN, Baker RW, Shao L, Yatham LN, Tohen M, Gershon S, et al. Rates of response, euthymia and remission in two placebo-controlled olanzapine trials for bipolar mania. *Bipolar Disord* 2003;5:1-5.
18. Chou J, Zito J, Vitrai J, Craig T, Allingham B, Czobor P. Neuroleptics in acute mania: a pharmacoepidemiologic study. *Pharmacoepidemiology* 1996;30:1396-98.
19. Chou JC, Czobor P, Charles O, Tuma I, Winsberg B, Allen MH, et al. Acute mania: haloperidol dose and augmentation with lithium or lorazepam. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:500-5.
20. Chou JC, Czobor P, Dacpano G, Richardson N, Tuma I, Trujillo M, et al. Haloperidol blood levels in acute mania with psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:445-7.
21. Chouinard G, Annable L, Turnier L, Holobow N, Szkrumelak N. A double-blind randomized clinical trial of rapid tranquilization with I.M. clonazepam and I.M. haloperidol in agitated psychotic patients with manic symptoms. *Can J Psychiatry* 1993;38 Suppl 4:S114-21.
22. Chouinard G, Young SN, Annable L. Antimanic effect of clonazepam. *Biol Psychiatry* 1983;18:451-66.
23. Clark H, Berk M, Brook S. A randomized controlled single-blind study of the efficacy of clonazepam and lithium in the treatment of acute mania. *Human Psychopharmacol* 1997;12:325-28.
24. Clothier J, Swann AC, Freeman T. Dysphoric mania. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(1 Suppl):13S-16S.
25. Cookson J. Lithium: balancing risks and benefits. *Br J Psychiatry* 1997;171:120-24.
26. Coryell W, Solomon D, Leon A, Akiskal H, Keller M, Scheftner W, et al. Lithium discontinuation and subsequent effectiveness. *Am J Psychiatry* 1998;155:895-98.
27. Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1216-23.
28. Edwards R, Stephenson U, Flewett T. Clonazepam in acute mania: a double blind trial. *Aust N Z J Psychiatry* 1991;25:238-42.
29. Emilien G, Maloteaux J, Seghers A, Charles G. Lithium compared to valproic acid and carbamazepine in the treatment of mania: a statistical analysis. *European Neuropsychopharmacology* 1996;6:245-52.
30. Faedda G, Tondo L, Baldessarini R, Suppes F, Tohen M. Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:448-455.
31. Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lesem MD, Swann AC. A double-blind

- comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1992;149:108-11.
32. Garfinkel PE, Stancer HC, Persad E. A comparison of haloperidol, lithium carbonate and their combination in the treatment of mania. *J Affect Disord* 1980;2: 279-88.
33. Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimerman B, Frazier J, Williams M, et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:171-8.
34. Goncalves N, Stoll K-D. Carbamazepin bei manischen Syndromen. Eine kontrollierte Doppelblind-Studie. *Nervenarzt* 1985;56:43-47.
35. Goodwin F, Murphy D, Bunney Jr W. Lithium-carbonate treatment in depression and mania. *Arch Gen Psychiatry* 1969;21: 486-96.
36. Gouliaev G, Licht RW, Vestergaard P, Merinder L, Lund H, Bjerre L. Treatment of manic episodes: zuclopenthixol and clonazepam versus lithium and clonazepam. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:119-24.
37. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Steller B, Czernik A, Giedke H, Müller-Oerlinghausen B, et al. The recruitment process for a multicenter study on the long-term prophylactic treatment of affective disorders. *J Affect Disord* 1993;28: 257-265.
38. Grof P. Has the effectiveness of lithium changed? Impact of the variety of lithium's effects. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19:183-88.
39. Grossi E, Sacchetti E, Vita A, Conte G, Faravelli C, Hautman G, et al. Carbamazepine vs chlorpromazine in mania: a double blind trial. In: Emrich H, Okuma T, Müller A, editors. *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam: Elsevier Scientific Publishers; 1984.
40. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht RW, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part II: Treatment of Mania. *World J Biol Psychiatry* 2003;4:5-13.
41. Ichim L, Berk M, Brook S. Lamotrigine compared with lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Ann Clin Psychiatry* 2000;12:5-10.
42. Jefferson J. Lithium - still effective despite its detractors. *BMJ* 1998;316: 1330-31.
43. Johnson G, Gershon S, Burdock E, Floyd A, Hekimian L. Comparative effects of lithium and chlorpromazine in the treatment of acute manic states. *Br J Psychiatry* 1971;119:267-76.
44. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Owens DG. The Northwick Park "functional" psychosis study: diagnosis and treatment response. *Lancet* 1988;2(8603): 119-25.
45. Keck P, McElroy S, Strakowski S, Balistreri T, Kizer D, West S. Factors associated with maintenance antipsychotic treatment of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57:147-51.
46. Keck P, Mendlewicz J, Calabrese J, Fawcett J, Suppes T, Vestergaard P, et al.

- A review of randomized, controlled clinical trials in acute mania. *J Affect Disord* 2000;59:S31-S37.
47. Keck PE, Jr., Strakowski SM, Hawkins JM, Dunayevich E, Tugrul KC, Bennett JA, et al. A pilot study of rapid lithium administration in the treatment of acute mania. *Bipolar Disord* 2001;3:68-72.
 48. Keck PE, Jr., Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 2003;160:741-8.
 49. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Bucci JP, Hume JH, Kromelis M, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:713-20.
 50. Lenox RH, Newhouse PA, Creelman WL, Whitaker TM. Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1992;53:47-52.
 51. Lerer B, Moore N, Meyendorff E, Cho SR, Gershon S. Carbamazepine versus lithium in mania: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1987;48:89-93.
 52. Licht R. Drug treatment of mania: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97:387-97.
 53. Licht R, Gouliaev G, Vestergaard P, Dybbro J, Lund H, Merinder L. Treatment of manic episodes in Scandinavia: the use of neuroleptic drugs in a clinical routine setting. *J Affect Disord* 1994;32:179-85.
 54. Licht RW, Gouliaev G, Vestergaard P, Frydenberg M. Generalisability of results from randomised drug trials. A trial on antimanic treatment. *Br J Psychiatry* 1997;170:264-7.
 55. Luszcz R, Murphy D, Nunn C. Carbamazepine vs lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *Br J Psychiatry* 1988;153:198-204.
 56. Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, de Lima M, Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD004052.
 57. Maggs R. Treatment of manic illness with lithium carbonate. *Br J Psychiatry* 1963;109:56-65.
 58. McElroy SL, Keck PE, Stanton SP, Tugrul KC, Bennett JA, Strakowski SM. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J Clin Psychiatry* 1996;57:142-6.
 59. McIntyre RS, Mancini DA, Parikh S, Kennedy SH. Lithium revisited. *Can J Psychiatry* 2001;46:322-7.
 60. Meehan K, Zhang F, David S, Tohen M, Janicak P, Small J, et al. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:389-97.
 61. Meeting C. ECNP consensus meeting March 2000 Nice. Guidelines for investigating efficacy in bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2001;11:79-99.

62. Mishory A, Yaroslavsky Y, Bersudsky Y, Belmaker RH. Phenytoin as an antimanic anticonvulsant: a controlled study. *Am J Psychiatry* 2000;157:463-5.
63. Moncrieff J. Lithium: evidence reconsidered. *Br J Psychiatry* 1997;171:113-9.
64. Mukherjee S, Sackeim HA, Schnur DB. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. *Am J Psychiatry* 1994;151:169-76.
65. Muller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, Giedke H, Walden J. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. European Valproate Mania Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:195-203.
66. Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, Sarai K, Takahashi R, Hazama H, et al. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double-blind controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 1979;66: 211-7.
67. Okuma T, Yamashita I, Takahashi R, Itoh H, Otsuki S, Watanabe S, et al. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and lithium carbonate by double-blind controlled study. *Pharmacopsychiatry* 1990;23:143-50.
68. Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, Werth JL, Tsaroucha G. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. Gabapentin Bipolar Disorder Study Group. *Bipolar Disord* 2000;2:249-55.
69. Perlis RH, Sachs GS, Lafer B, Otto MW, Faraone SV, Kane JM, et al. Effect of abrupt change from standard to low serum levels of lithium: a reanalysis of double-blind lithium maintenance data. *Am J Psychiatry* 2002;159:1155-9.
70. Platman S. A comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of manic states. *Am J Psychiatry* 1970;127:351-53.
71. Poolsup N, Li Wan Po A, de Oliveira IR. Systematic overview of lithium treatment in acute mania. *J Clin Pharm Ther* 2000;25:139-56.
72. Poolsup N, Li Wan Po A, Oyeboode F. Measuring mania and critical appraisal of rating scales. *J Clin Pharm Ther* 1999;24: 433-43.
73. Pope HG, Jr., McElroy SL, Keck PE, Jr., Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:62-8.
74. Prakash H, Bharath S. Valproate in acute mania – a controlled study. *Ind J Psychiatry* 2000;42:94-7.
75. Prien R, Caffey Jr E, Klett J. Relationship between serum lithium level and clinical response in acute mania treated with lithium. *Br J Psychiatry* 1972;120: 409-414.
76. Prien RF, Caffey EM, Jr., Klett CJ. Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1972;26:146-53.
77. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with

alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990;264:511-8.

78. Revicki DA, Paramore LC, Sommerville KW, Swann AC, Zajecka JM. Divalproex sodium versus olanzapine in the treatment of acute mania in bipolar disorder: health-related quality of life and medical cost outcomes. *J Clin Psychiatry* 2003;64:288-94.

79. Rifkin A, Doddi S, Karajgi B, Borenstein M, Munne R. Dosage of haloperidol for mania. *Br J Psychiatry* 1994;165:113-6.

80. Rifkin A, Karajgi B, Doddi S, Cooper T. Dose and blood levels of haloperidol in treatment of mania. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:144-6.

81. Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 2002;159:1146-54.

82. Schnur DB, Mukherjee S, Sackeim HA, Lee C, Roth SD. Symptomatic predictors of ECT response in medication-nonresponsive manic patients. *J Clin Psychiatry* 1992;53:63-6.

83. Schou M, Juel-Nielsen N, Strömberg E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954;17:250-60.

84. Segal J, Berk M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized

controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:176-80.

85. Shi L, Namjoshi MA, Zhang F, Gandhi G, Edgell ET, Tohen M, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of acute mania: clinical outcomes, health-related quality of life and work status. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:227-37.

86. Shopsin B, Gershon S, Thompson H, Collins P. Psychoactive drugs in mania. A controlled comparison of lithium carbonate, chlorpromazine, and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32:34-42.

87. Sikdar S, Kulhara P, Avasthi A, Singh H. Combined chlorpromazine and electroconvulsive therapy in mania. *Br J Psychiatry* 1994;164:806-10.

88. Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, Miller MJ, Milstein V, Sharpley PH, et al. Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:727-32.

89. Small JG, Klapper MH, Milstein V, Kellams JJ, Miller MJ, Marhenke JD, et al. Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:915-21.

90. Spring G, Schweid D, Gray C, Steinberg J, Horwitz M. A double-blind comparison of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic states. *Am J Psychiatry* 1970;126:1306-10.

91. Sproule B. Lithium in bipolar disorder: can drug concentrations predict therapeutic effect? *Clin Pharmacokinet* 2002;41:639-60.

92. Stokes P, Kocsis J, Orestes J. Relationship of lithium chloride dose to treatment response in acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:1080-84.
93. Stokes P, Stoll P, Shamoian C, Patton M. Efficacy of lithium as acute treatment of manic-depressive illness. *Lancet* 1971(June 26):1319-25.
94. Suppes T, Baldessarini R, Faedda G. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:1082-88.
95. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *Am J Psychiatry* 1999;156:1264-6.
96. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Mania: differential effects of previous depressive and manic episodes on response to treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:444-51.
97. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Pattern of response to divalproex, lithium, or placebo in four naturalistic subtypes of mania. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:530-6.
98. Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:37-42.
99. Takahashi R, Sakuma A, Itoh K, Itoh H, Kurihara M. Comparison of efficacy of lithium carbonate and chlorpromazine in mania. Report of collaborative study group on treatment of mania in Japan. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32:1310-8.
100. Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, Zarate CA, Suppes T, Ketter TA, et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002;159:1011-7.
101. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA, Jr., Calabrese JR, Bowden CL, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:62-9.
102. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:841-9.
103. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry* 1999;156:702-9.
104. Tondo L, Baldessarini R, Floris G, Rudas N. Effectiveness of restarting lithium treatment after its discontinuation in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 1997;154:548-50.
105. Vasudev K, Goswami U, Kohli K. Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disease. *Psychopharmacol* 2000;150:15-23.

106. Vestergaard P. Treatment and prevention of mania: a Scandinavian perspective. *Neuropsychopharmacology* 1992;7:249-59.
107. Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;182:141-7.
108. Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wozniak P, Sommerville KW. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1148-55.

15. Bipolär sjukdom – långtidsbehandling med läkemedel

Sammanfattning

Sannolikheten att få nya maniska eller depressiva episoder efter det första sjukdomstillfället är nästan 100-procentig. Konsekvenserna av såväl depressioner som manier kan vara förödande varför de flesta patienter rekommenderas långtidsbehandling för att förebygga nya episoder.

Sjukdomens natur och de biverkningar som de olika läkemedlen är förknippade med, samt den ofta ofullständigt skyddande effekten av olika farmaka gör dock att sannolikt en minoritet av alla med bipolär sjukdom har en effektivt förebyggande behandling.

Litium är det bäst dokumenterade läkemedlet och har använts i drygt 50 år (Evidensstyrka 1).

Litium förebygger manier bättre än depressioner (Evidensstyrka 2).

Den effektiva serumkoncentrationen av litium ligger mellan 0,5 och 1,2 mmol/l (Evidensstyrka 1).

Behandling med litium kräver god följsamhet med tablettintag, koncentrationsbestämningar och kontroller av njur- och sköldkörtelfunktion. Skillnaderna mellan de litiumkoncentrationer som är effektiva respektive giftiga är små. Litium kan i relativt liten utsträckning orsaka en oangenäm psykisk dämpning, kan orsaka underfunktion i sköldkörteln som kan kräva substitutionsbehandling, kan orsaka nedsatt koncentrationsförmåga i njurarna med stora urinmängder som följd samt sannolikt i sällsynta fall efter lång behandling också försämra njurarnas reningsförmåga. Viktuppgång ses ofta, huvudsakligen pga intag av kalorihaltig dryck pga ökad törst.

Karbamazepin har en viss dokumentation som förebyggande behandling, men denna är svagare än litiums (Evidensstyrka 2).

Vid så kallad ”rapid cycling” har karbamazepin större effekt än litium (Evidensstyrka 2).

Karbamazepin kan ge hudreaktioner, leverpåverkan, yrsel och balansproblem, samt påverkar omsättningen av många vanliga läkemedel.

Valproat har en svag vetenskaplig dokumentation som profylaktikum (Evidensstyrka 3).

Preparatet kan ge darrighet, mag–tarmproblem, viktuppgång och leverpåverkan. Dessutom kan det utlösa symtom från polycystiska ovarier.

Lamotrigin har ett tillfredsställande vetenskapligt stöd, men förefaller förebygga depressioner bättre än manier (Evidensstyrka 1).

Lamotrigin orsakar ofta yrsel, huvudvärk, trötthet, darrighet samt hudutslag. Paradoxalt nog förekommer inte sällan sömnsvårigheter.

Både karbamazepin och valproat är starkt fosterskadliga, medan litiums skadliga effekter är mindre uttalade.

För övriga använda läkemedel saknas helt stöd i publicerade kontrollerade studier.

Det i praktiken vanligt förekommande kombinerandet av olika förebyggande läkemedel avspeglar den ofullständiga effekten av monoterapi, men saknar acceptabelt empiriskt stöd. Flera stora studier av olika kombinationsbehandlingar pågår dock varför ett bättre vetenskapligt underlag kan förväntas inom några år.

Introduktion

Litium och antiepileptika är de läkemedel, utöver antidepressiva, som utgör huvudpelare i profylaxen och terapin av affektiva sjukdomar.

Granskning av den profylaktiska effekten hos litium, karbamazepin (KBZ), valproat och lamotrigin, i framför allt kontrollerade dubbelblinda studier, presenteras i detta kapitel. Då inga kontrollerade studier av den profylaktiska effekten hos olanzapin och topipramat finns publicerade, har dessa preparat inte tagits upp till särskild granskning.

Litium

Inledning och bakgrund

Litium som är en monovalent katjon och ett grundämne, upptäcktes 1817 av J Arfwedson (verksam i JJ Berzelius Laboratorium vid Karolinska Institutet). Det användes under 1800-talet som medel mot gikt och depression [2,31,55]. Användningen av litium återupptogs i större skala på 1940-talet, denna gång som ersättning för natriumklorid vid kardiovaskulära sjukdomar. På grund av oavsiktliga överdoseringar, några med dödlig utgång, förbjöd FDA (Food and Drug Administration, USA) försäljningen av litium 1951 [20]. Nästan samtidigt publicerade australiensaren John Cade sina resultat [15]. Efter att ha iakttagit lugnande effekter av litiumurat på marsvins beteende, gav Cade medlet till 10 patienter med "psychotic excitement" (akuta manier enligt DSM-IV-terminologi) och noterade en klar förbättring efter 7 till 10 dagar. Denna händelse kom att revolutionera behandlingen av affektiva sjukdomar och idag, drygt 50 år senare, är litium fortfarande det mest använda läkemedlet i förebyggande syfte vid affektiva sjukdomar. Uppskattningsvis medicinerar dagligen cirka en miljon människor med litium i Europa och Nordamerika.

Den andra gruppen av läkemedel, antiepileptika, har introducerats och använts i behandlingen av affektiva sjukdomar som följd av att litiums effektivitet inte är fullständig (ungefär 1/3–1/4 av patienterna svarar inte på litium). Andra orsaker är att vissa patienter inte tål litium, eller att vissa bipolära patienter utvecklar så kallad "rapid cycling" (snabba svängningar), men även teoretiska intressen kring kindling-fenomen. Med kindling menas att upprepade nervstimuleringar, innan nerverna återhämtat sig efter en signalöverföring, kan minska intensiteten i stimuleringen som krävs för att utlösa en ny nervimpuls. Man har spekulerat

i att detta skulle vara mekanismen bakom den kliniska iakttagelsen att nya maniska och depressiva episoder kommer allt tätare ju fler episoder en individ redan drabbats av.

Syfte

Målsättningen med detta kapitel är att systematiskt utvärdera effekten av litium och antiepileptiska medel i förebyggandet av återfall av affektiva sjukdomar.

Metod

Vid sökning i databaserna Medline och PsycINFO har följande sökord använts: "mood disorders", "affective disorders", "depressive disorders" inklusive underordnade sjukdomsgrupper samt "depression" i kombination med "lithium, lithium carbonate, lithium chloride, lithium compounds, carbamazepine, valroate, valproic acid, lamotrigine, gabapentine, topiramate, antipsychotic drugs". I Medline begränsades sökningen till kontrollerade studier, kohortstudier, långtidsstudier, uppföljningsstudier och reviews. Medline söktes från 1966 till maj 2003 och PsycINFO från 1980 till 2002. Dessutom har en sökning gjorts i Cochrane Library 2-2003. Drygt 550 referenser har granskats.

Utöver ovan nämnda databaser har vissa studier identifierats genom referenslistor samt böcker eller bokkapitel om litium och antiepileptika. Randomiserade, kontrollerade studier har sedan sammanställts för denna redovisning. I första hand redovisas dubbelblindstudier men även enkelblinda studier och långa observationsstudier har bedömts.

Resultat

Litium

Långtidsbehandling och profylax

Baastrup [3] och Hartigan [38] rapporterade de första studierna av litiums profylaktiska effekter vid manodepressiv sjukdom. Bägge studierna baserades på upp till 5 års klinisk uppföljning av patienter med

affektiv sjukdom. Särskilt Baastrup diskuterade fyndet att litium tycktes förebyggda återfall av såväl mani som depression. Baastrup påpekade att i motsats till andra psykofarmaka som upphäver symtom, har litium profylaktisk effekt på en sjukdom.

I ett numera klassiskt arbete rapporterades om 88 patienter som intogs åren 1960–1966 på Glostrups psykiatriska klinik i Danmark och som uppfyllde följande kriterier: minst två skov av manodepressiv sjukdom per år eller ett skov varje år senaste 2 åren, oavsett polaritet, samt 12 månaders kontinuerlig behandling med litium därefter [5]. Serumnivåerna varierade mellan 0,6 och 1,3 mEkv/l. Återfall var definierat som antalet påbörjade episoder per år samt antalet månader under året som patienten var psykotisk. Litium hade en klart signifikant effekt på de två undersökta variablerna; oberoende av patienternas ålder, sjukdomsvaraktighet innan påbörjad litiumbehandling och polaritet. Medelvärden före och efter litiumbehandling var 8 respektive 60 månader mellan två skov, och 13 respektive 2 veckor i psykotiskt tillstånd. Parallella resultat har erhållits av Angst och medarbetare och Hullin och medarbetare [1,41]. Angst och medarbetare genomförde en studie på 244 kvinnliga och manliga patienter från Zürich, Glostrup, och Prag. Författarna betonade att litium inte enbart hade en drastisk effekt på antalet episoder och sjukhusintagningar utan även att varaktigheten av återfallen var förkortad. Litioms effekt var dessutom oberoende av åldern vid sjukdomsdebuten och antal skov före behandlingens insättande. Försöksplaneringen i studien av Hullin och medarbetare liknade den i de danska studierna.

Hittills granskade arbeten studerade patienter före och efter litiumbehandling och fastställde att litium hade förebyggande effekter på återfall av manodepressiv sjukdom. Eftersom studierna kritiserades för att inte vara blinda och att de byggde på vissa, inte säkerställda, antaganden om sjukdomsförlopp, har samma forskare genomfört dubbelblinda, placebo-kontrollerade, försök med utsättning av litium. Baastrup och medarbetare och Schou och medarbetare studerade 84 personer: 50 patienter fick diagnosen manodepressiv störning och de övriga 34 recidiverande depressionssjukdom [4,84]. Alla patienter stod redan på litium sedan minst 1 år, med en medelvaraktighet på över 3 år. Patienterna randomiserades till fortsatt antingen litium- eller placebobehandling. Ingen av

de 45 patienter som fick litium återföll, däremot återinsjuknade 12 av de 22 patienterna med manodepressiv sjukdom och 9 av de 17 med depression som fick placebo under de 20 studieveckorna. Resultaten analyserades även med hänsyn till tidigare varaktighet av litiumbehandling och återinsjuknande. I den placebobebehandlade gruppen inträffade nya skov hos 9 av de 18 patienter som stått på litium mellan 1 till 3 år respektive 12 av de 21 patienter som stått på litium mellan 4 och 7 år.

Hullin och medarbetare testade, som en del av en större dubbelblind placebokontrollerad undersökning, 36 patienter som var stabiliserade på litium under minst 2 år innan studien inleddes [41]. I den placebobebehandlade gruppen fick 6 av 18 återfall under en 6 månader lång uppföljningsperiod, medan i den litiumbehandlade gruppen endast 1 av 18 återföll.

Coppen och medarbetare genomförde en dubbelblind placebokontrollerad prospektiv undersökning [18,19]. Patienterna inkluderades efter tillfrisknandet från en sjukdomsepisod. Både patienter med bipolära och unipolära tillstånd följdes under drygt 2 år. Variabler som antal återfall och varaktighet av återfallen, klinisk bild samt behov av andra psyko-farmaka och ECT registrerades. Studien visade otvetydigt att litium jämfört med placebo hade positiva effekter på alla studerade parametrar, samt att dess profylaktiska verkan var likadan på både bipolära och unipolära patienter. Resultaten var i överensstämmelse med tidigare publicerade data från danska, schweiziska och tjeckiska grupper.

Samma typ av resultat erhöles också av Melia [64] och Stallone och medarbetare [90]. Melia behandlade 18 patienter med manodepressiv sjukdom under dubbelblinda förhållanden. Patienterna var vid studiens början i normalt stämningsläge. Medelantal dagar i remission var 433 för litiumbehandlade och 244 för placebobebehandlade patienter. I studien av Stallone och medarbetare behandlades 52 patienter med manodepressiv sjukdom som var i remission, under en 28 månader lång period, efter att ha randomiserats till antingen litium eller placebo. Serumnivåerna för litium varierade mellan 0,8–1,3 mEqv/l. I gruppen av litiumbehandlade patienter återföll 11 av 25 under studiens gång. I placebogruppen återföll 25 av 27 patienter. Medelvärde av återfallsfria månader var 17,9 och 6,3

i litium, respektive placebogruppern. Därtill var den kliniska bilden vid återfallen svårare hos de placebobehandlade patienterna.

Även undersökningar i USA bekräftade litiums profylaktiska egenskaper [78–80]. I den ena av två multicenterstudier ingick sammanlagt 205 patienter med bipolär sjukdom, i den andra ingick 44 patienter med bipolära och 78 med unipolära tillstånd. Försöksplaneringen i den första studien var dubbelblind och patienterna randomiserades till antingen litium (mediankoncentration 0,7 mEkv/l) eller placebo. Efter 2 år hade 70 av de 101 placebobehandlade och 31 av 101 litiumbehandlade patienter haft ett allvarligt återfall. Endast 20 placebobehandlade patienter var helt symtomfria vid studiens utgång till skillnad från 58 av litiumpatienterna. I den andra studien randomiserades patienterna till litium (mediankoncentration 0,8 mEkv/l), imipramin (mediandos 125 mg) eller placebo. Litium och imipramin var lika effektiva i sin funktion att förebygga depression hos patienter med både unipolära och bipolära sjukdomstyper. Däremot fick 7 av de 13 patienter med bipolärt syndrom som behandlades med imipramin ett maniskt skov. Slutresultatet visade att litium och imipramin var mer effektiva än placebo att förebygga depression vid unipolär sjukdom, men också att medicinerings med enbart imipramin vid bipolär sjukdom inte är lämpligt pga risken att utveckla mani.

I en dubbelblind randomiserad studie fick 75 patienter med diagnosen bipolär sjukdom, antingen litium plus placebo eller litium plus imipramin; litiumnivåerna var 0,8–1,2 mEkv/l medan imipramindosen varierade mellan 100 och 150 mg/dag [82]. Totalt 35 patienter, 16 med litium plus imipramin och 19 med litium plus placebo, avbröt studien efter i genomsnitt 18 månader pga att deras stämningsläge var normaliserat och de inte längre var motiverade att fortsätta medicinerings. Under studietiden (30 månader) fick de 37 patienterna med litium plus imipramin 9 återfall i mani och 3 i depression, medan i gruppen med litium plus placebo fick 4 patienter återfall i mani och 4 återfall i depression. Det intressanta var att mer än hälften av återfallen skedde inom de första 6 månaderna. Författarna drog slutsatsen att litium och litium i kombination med imipramin har ungefär samma profylaktiska effekt

vid depression, men att risken att drabbas av mani är mycket högre för de som får imipramin trots samtidig litiumbehandling.

Några år senare rapporterade Prien och medarbetare resultat från en amerikansk studie som var dubbelblind, randomiserad och bestod av två faser [81]. I det initiala skedet rekryterades akut sjuka patienter som först behandlades för sin depression med antingen tricykliska eller tricykliska plus litium, eller för sin mani med litium eller litium plus "ett annat preparat" (ej angivet). Därefter inleddes den profylaktiska fasen som pågick under 2 år. Totalt fullbordade 117 patienter med bipolär sjukdom studien. De behandlades antingen med litium, imipramin, eller litium plus imipramin. Huvudslutsatsen var att litium var signifikant effektivare än imipramin i profylaxen av manier och lika effektivt som imipramin att förebygga återfall av depression. Kombinationen av litium och imipramin gav inte bättre resultat än enbart litium. Litium var mer effektivt för patienter som vid studiens ingång hade en manisk episod till skillnad från de med en depressiv episod. För den unipolära gruppen som helhet var imipramin signifikant bättre än litium i förebyggande syfte, medan litium var lika effektivt som imipramin hos den gruppen av patienter där depressionen bedömdes som enbart medelsvår. Litium och imipramin i kombination gav inte bättre resultat än enbart imipramin.

Samma databas har analyserats på nytt av Shapiro och medarbetare med något annorlunda statistiska metoder; med hänsyn taget även till indexepisoder, patienter som avbröt studien samt tidsintervallet mellan indexepisod och återinsjuknande [85]. Patienter med mani som indexepisod hade 55 procents respektive 0 procents sannolikhet att förbli återfallsfria under de påföljande 2 åren om de behandlades med litium respektive imipramin. Däremot hade patienter med depression som indexperiod lika stor chans, 21 procent, oavsett om de behandlades med litium eller imipramin. För patienter med mani som indexepisod var mediantiden i remission 12,6 månader för 15 litiumpatienter, 3,1 månader för 12 imipraminpatienter och 4,8 månader för 19 patienter som behandlades med litium + imipramin. För patienter med depression som indexepisod var mediantiden i remission 3,4 månader för 30 litiumpatienter, 4,8 månader för 23 imipraminpatienter och 7,6 månader för 18 patienter som behand-

lades med litium i kombination med imipramin. Resultaten visade inte enbart att profylax är effektivt utan även att litium i kombination med imipramin är effektivare som depressionsprofylax vid depression som indexepisod än enbart litium eller imipramin var för sig.

Johnstone och medarbetare följde i en dubbelblind randomiserad studie 27 patienter med unipolära och 13 med bipolära syndrom upp till 25 månader [45]. Patienterna med depressionssjukdom fick antingen en kombination av amitryptilin (medeldos 91,5 mg/dag) och litium (0,5–0,9 mEkv/l) eller placebo. Under studiens gång återinsjuknade 4 av 13 respektive 5 av 14 patienter. Patienterna med bipolärt syndrom fick antingen litium (0,5–0,9 mEkv/l) plus placebo eller litium plus amitryptilin (medeldos 87,7 mg/dag) och 3 av 8 respektive 3 av 5 patienter återföll. Författarna fann att alltför få patienter deltog i studien för att man ska kunna dra några säkra statistiska slutsatser, men att resultaten tydde på att litium plus amitryptilin troligtvis inte har bättre profylaktiska effekter än litium eller amitryptilin var för sig. Man bör tillägga att resultaten är svårbedömbara även pga att tiden till återfall inte är angiven och omöjlig att räkna ut från presenterade data.

Peselow och medarbetare studerade alla bipolära patienter som behandlades med litium på deras klinik mellan 1975 och 1991 [69]. Patienterna uppfyllde följande kriterier: affektiv sjukdomsdiagnos enligt RDC eller DSM-III, åtminstone ett maniskt skov i anamnesen, litiumnivå 0,5–1,4 mEkv/l och hade varit i remission under åtminstone 6 månader innan studien påbörjades. Av de 305 patienter som stod enbart på litium, var 83 procent, 52 procent och 37 procent symptomfria 1, 3 respektive 5 år senare. Av de 36 patienter som fick ett maniskt skov under studiens gång blev 16 återställda på litium plus neuroleptikabehandling, 13 på litium plus KBZ och 7 på litium plus ett bensodiazepin. Sammanlagt 43 patienter fick depressionsåterfall och tillfrisknade sedan på kombinationsbehandling: 23 på litium i kombination med tricyklika, 13 på litium och en MAO-hämmare samt 7 på litium och fluoxetin. Under påföljande 5-årsperiod fick 36 patienter återfall i form av en manisk episod och 43 patienter i form av en depression. Under 5-årsperioden därefter fick enbart 6 patienter ett maniskt skov och 13 ett depressionskov. Slutsatsen som drogs var att litium är ett effektivt, men långt ifrån

hundraprocentigt, profylaktikum även efter flera års behandling och att kombinationsterapi är effektivt hos mer än 50 procent av de som inte svarar på litium enbart.

I en prospektiv undersökning påbörjade 64 patienter med unipolär sjukdom en studie direkt efter att ha tillfrisknat från en akut depression [29]. Fluvoxamin i dosen 200 mg per dag gavs till 32 patienter, medan 32 fick litium, 0,5–0,9 mEkv/l. Under 24 månaders uppföljning fick 8 av de 32 litiumbehandlade och 4 av de 32 i fluvoxamingruppen återfall i depression. Profylax med fluvoxamin var signifikant effektivare än litium.

Greil och medarbetare följde i en randomiserad dubbelblind multicenterstudie 81 deprimerade patienter under två och ett halvt år [36]. Alla patienter, som var intagna, hade en unipolär depressionsdiagnos och hade dessutom haft minst en episod av depression under de 5 år som föregick studien. Efter att ha blivit förbättrade i sin depression (GAS över 70), och inom 6 månader efter utskrivning, inleddes profylaktisk behandling med litium, med en genomsnittlig koncentration på 0,59 mEkv/l, eller med amitriptylin, medeldos 98 mg dagligen och medelplasmakoncentration 88,6 µg/ml. Fem av litium- och 12 av amitriptylinpatienterna återinsjuknade under studiens gång. När man definierade bristande terapeutisk effekt som återfall eller behov av tilläggsmedicinering, blev siffrorna 8 för litium- och 16 för amitriptylingruppen. Om också subkliniska tillstånd räknades med, återföll 12 i litiumgruppen och 23 i amitriptylingruppen. Författarna konkluderade att litium var effektivare än amitriptylin som profylax vid unipolär depressionssjukdom.

Engström och medarbetare följde personligen 98 patienter med bipolär sjukdom under upp till 12 år och granskade även deras journaler [27]. Den sammanlagda undersökningsperioden var över 20 år. Patienter utan ärftlighet för affektiv sjukdom hade 0,9 episoder/år utan litiumbehandling och 0,3 episoder/år med litium (88 procents minskning). Motsvarande siffror för patienter med ärftlighet för affektiv sjukdom var 1,39 och 0,65 (71 procents minskning). Slutsatsen drogs att litium är ett något effektivare profylaktikum för patienter utan ärftlighet för affektiv sjukdom. Denna konklusion har ifrågasatts bland annat pga att patienter med positiv familjeanamnes både insjuknade i tidigare ålder och hade

kliniskt sett en svårare sjukdom. Det viktiga i sammanhanget är dock att studien klart visar att litium är ett effektivt långtidsprofylaktikum.

I två nyligen publicerade studier med likartad design har man jämfört litium, lamotrigin och placebo [11a,11b]. Båda studierna som är 18 månader långa och dubbelblinda utgör ett av de bästa bevisen för att litium har en profylaktisk effekt vid bipolär sjukdom typ I. Man har använt sig av modern metodologi jämfört med många andra studier där litium ingår. Det primära effektmåttet var tid till att någon form av terapeutisk intervention behövdes pga en ny förstämningsepisod och "survival"-analys användes för att jämföra behandlingsalternativen. De båda studierna skiljer sig framför allt genom att den ena utgick från patienter som nyligen varit maniska eller hypomana [11a] och den andra utgick från depression som indexepisod [11b], det senare ett ovanligt upplägg. Båda studierna visade att både litium och lamotrigin har en profylaktisk effekt vid bipolär sjukdom typ I och att litium framför allt förhindrar nya maniska episoder och blandepisoder, medan lamotrigin förhindrar nya depressiva episoder. Även om studierna är stora och välgjorda, begränsar studiernas design i viss mån möjligheterna att jämföra litium och lamotrigin inbördes, liksom att bedöma resultatens relevans för den kliniska verkligheten.

Retrospektiva studier av långtidseffekter av litium bekräftar också slutsatserna från ovan refererade studier. Souza och medarbetare har granskat journaler från åren 1977–1986 på alla patienter från ett väl differentierat upptagningsområde i Skottland [89]. Sjukdomsförloppet hos en grupp patienter med unipolär sjukdom, där 40 slutade medicinera med litium jämfördes med 105 som fortsatte med enbart litium. Huvudfyndet var att den kumulativa sannolikheten för återfall under en 2-årsperiod var 0,08 före och 0,58 efter utsättning av litium. Där emot var risken för återfall hos den behandlande gruppen oförändrad under studiens gång.

En annan retrospektiv studie av intresse i detta sammanhang är en undersökning av Koukopoulos och medarbetare [50]. Medelobservationstiden var 13,5 år och medelvaraktigheten för profylax 12,2 år. Serumkoncentrationen för litium var 0,65 mEqv/l under det första året och 0,53

under det sista behandlingsstudieåret. För de cirka 400 patienterna var antalet sjukdomsperioder och sjukhusinläggningar per år 0,85 respektive 0,22 före litiums insättande och 0,45 respektive 0,13 under uppföljningsperioden. Inga skillnader fanns mellan patienter med bipolär sjukdom av typ I och II. Däremot hade litium bättre profylaktisk effekt på patienter med unipolära än bipolära syndrom. En möjlig förklaring till detta är att antalet patienter med unipolär sjukdom var litet, bara 9 procent av samtliga studerade, liksom att även urvalskriterierna spelade en viss roll. Eftersom användningen av andra psykofarmaka inte redovisades tydligt begränsas de slutsatser man kan dra.

I en prospektiv multicenterstudie av Coryell och medarbetare rekryterades 189 patienter och följdes upp som längst i 5 år [22]. Av de som fullföljde studien stod 139 på litium och 42 var utan. Medan den litiumbehandlade gruppen hade signifikant färre återinsjuknanden under det första året jämfört med de som inte stod på litium, fann man inga skillnader under resten av uppföljningsperioden. Eftersom studien var öppen, inte randomiserad, grupperna inte matchade med hänsyn till hereditet, och majoriteten av patienterna stod på andra psykofarmaka, är det svårt att dra några slutsatser om litiums effekter.

Beträffande könsskillnader har Viguera och medarbetare försökt belysa frågan i en metaanalys av studier genomförda 1967–1998 där medelbehandlingstiden var 38,6 månader [99,100]. Man kunde inte se någon skillnad i effekt av litium mellan män och kvinnor.

I en Cochraneanalys som baserar sig på 9 prospektiva RCT och som inkluderar 825 patienter totalt, finner man att litium är effektivare än placebo i att förhindra återfall av förstämningssjukdom [14]. Effekten är tydlig vid bipolär sjukdom, medan det vid unipolär sjukdom endast ses en antydning om bättre effekt. Det fanns en stor heterogenitet mellan de olika studierna. Inga studier ingick som byggde på tekniken att randomisera till antingen placebo eller fortsatt litiummedicinering hos redan stabila patienter (så kallade utsättningsstudier).

Kan den profylaktiska effekten hos litium avta över tid?

Under det senaste decenniet har flera forskargrupper rapporterat att vissa patienter återinsjuknar trots att de fortsätter sin litiumbehandling. Maj och medarbetare studerade under en 5-årig uppföljningsperiod 70 uni- och bipolära patienter som varit helt symtomfria under 2 år av initial litiumbehandling [59]. Vid studieperiodens utgång hade 25 av 49 patienter haft återfall. Eftersom bortfallet i viss utsträckning berodde på att en del patienter – exakt antal inte angivet – slutade medicinera då de var symtomfria och mådde bra, betonade författarna att återinsjuknandefrekvensen var högre jämfört med andra studier och därför inte representativ. I samma arbete beskrevs 4 patienter som återinsjuknade efter 5 symtomfria år trots bra följsamhet med medicineringen. Post och medarbetare fann att 23 av 66 patienter som remitterats till deras centrum för affektiv sjukdom hade utvecklat tolerans för litium, dvs återinsjuknat efter att under mer än 5 års tid ha svarat fullständigt eller partiellt på litium [73].

I ett arbete av Koukopoulos och medarbetare, som var en del av ett stort retrospektivt material, beskrevs 11 patienter med bipolär sjukdom som fick återfall efter en period av 5 till 10 år med bra litiumsvar [50]. Författarna föreslog att fenomenet skulle kunna beror på sjukdomens progression och således skulle kunna gälla även för andra terapier.

Post och medarbetare har under flera decennier studerat kindlingfenomen och affektiv sjukdom och dess behandling med framför allt litium och antiepileptika [72–76]. Författarna har på teoretiska grunder och genom långtidsuppföljning av egna patienter föreslagit att två fenomen föreligger: 1) den farmakologiska effekten försvagas, 2) sjukdomen förändras så att symtom bryter igenom läkemedlets effekt.

Maj och medarbetare har studerat frågan genom att granska journaler på alla patienter som varit knutna till ett affektivt centrum under tiden 1975 t o m 1994 [61]. Totalt ingick 63 patienter med bipolär sjukdom som hade minst två affektiva episoder innan litium sattes in och där efter visade fullständig remission på monoterapi under den närmaste 5-årsperioden (period 1). Sjukdomsförloppet under påföljande 5-årsperiod (period 2) visade att 45 patienter förblev helt friska, 10 hade vissa

symtom och 8 fick två återfall. Statistisk analys visade att de som återinsjuknade hade fler sjukdomsepisoder av såväl depression som mani och fler slutenvårdsintagningar redan innan de började behandlas med litium. Den slutsats som drogs var att litium är effektivt även efter 5 års behandling, men att vissa patienter med tiden utvecklar en mer allvarlig sjukdom med förekomst av patofysiologiska mekanismer som inte svarar på litium. I en senare studie av samma forskare granskades terapiutfallet efter ytterligare 5 år, dvs efter totalt 15 års uppföljning [62]. Resultaten bekräftade i stort det som rapporterats efter 10 års uppföljning. Huvudfyndet var att 85 procent av de patienter som fått enbart litium hade mer än halverat tiden för sjukhusvård jämfört med 2-årsperioden innan studiens början, och att cirka 40 procent inte hade något enda återfall under den långa uppföljningen. En ny aspekt var att cirka 30 procent av patienterna nu stod på litium i kombination med antidepressiva eller antipsykotika eller enbart på KBZ, valproat eller olika kombinationer av dessa preparat, vilket försvårar bedömningen av den rena långtidseffekten hos litium.

Baldessarini och Tondo med flera [6,7,28,91,94,95,99,100] har gjort flera uppföljningsstudier. I en studie granskades journaler från alla patienter med bipolär störning (188 med bipolär I och 129 med bipolär II) klassifierade enligt DSM-IV. Frekvens och varaktighet av affektiva episoder och sjukhusintagningar registrerades före och under litiumbehandlingen. Genomsnittstiden för behandling med litium var 8,4 respektive 6,3 år. Huvudfyndet var att före litiumbehandling var medelintervallet mellan slutet av en och början av nästa episod 8 månader, efter litiums insättande var medelintervallet 35 månader. Antalet sjukdomsepisoder/år för BP-I och BP-II var före insättningen av litium 1,65 respektive 2,3 och under litiumbehandling 0,74 respektive 0,72. Sjuktiden för BP-I och BP-II var 44 procent och 48 procent före litium och 24 procent och 32 procent under litiumbehandling. Litium var mer effektivt vid BP-II än BP-I, BP-II visade 5,9 gånger längre mellanepisodintervall och signifikant lägre sannolikhet att få ett nytt skov än BP-I.

I den anmärkningsvärt långa naturalistiska uppföljningsstudien av Tondo och medarbetare fann man inget som talade för att litium förlo-

rade i effekt under en lång tids behandling [93]. Man följde 360 patienter systematiskt under i genomsnitt 8,3 år före och 6 år efter påbörjad monoterapi med litium.

I det tidigare refererade arbetet av Koukopoulos och medarbetare betonade författarna att de 144 patienter som svarade på litium under det första behandlingsåret fortfarande uppvisade fullständigt svar mer än 12 år senare trots att litiumkoncentrationen nu var lägre, dvs 0,6 mEkv/l i början och 0,47 på slutet [50].

Utsättning och återinsättning av litium

Utöver frågan om litiums effektivitet efter mångårig behandling har ytterligare två aspekter diskuterats det senaste decenniet: 1) påverkas risken för återfall av hur snabbt man sätter ut litium och 2) hur effektiv är litiumbehandling vid återinsättande?

I en naturalistisk studie, baserad på ett stabilt populationsunderlag i ett stort upptagningsområde i Italien, randomiserades patienter som bestämt sig för att avbryta sin litiumterapi, antingen till utsättning inom 2 veckor eller till en stegvis 2–4 veckors utsättningsperiod [28,91]. Patienterna följdes tills dess de fick återfall eller i maximalt 5 år. De 64 patienter som ingick i studien hade alla varit symtomfria i minst 18 månader. Av de 23 BP-I-patienterna i gruppen med snabb utsättning återinsjuknade 39 procent i depression, 52 procent i mani eller hypomani och 5 procent i blandade former; sammanlagt 96 procent. Motsvarande tal för 15 patienter i gruppen med stegvis utsättning var 20, 53 och 0 procent; sammanlagt 73 procent. Bland de 11 BP-II-patienterna i den snabba gruppen återföll 91 procent i depression och inga andra former, medan för de 15 patienterna i stegvisgruppen återföll 27 procent i depression, 6 procent i mani; sammanlagt 33 procent. För patienterna med BP-I var sannolikheten att få återfall en och en halv gång högre än för patienterna med BP-II. Risken för ett depressionsskov var flera gånger större hos den snabba än hos den stegvisa gruppen. Tidsförloppet visade att risken för insjuknande var högst inom 12 månader efter utsättning av litium. Latenstiden till återfall var 4,7 gånger längre hos gruppen som satte ut litium stegvis.

Samma forskargrupp replikerade de ovan refererade resultaten i två andra studier [6,7]. I den första studien ingick 161 patienter som stått på litium (medelvärde 0,6 mEqv/l) i genomsnitt drygt 4 år. Mediantiden till återfall var 20 månader vid stegvis utsättning och 4 månader vid snabb utsättning. Hos den snabba gruppen var återfallsfrekvensen högst under det första året. Detta tydde på, enligt författarna, att snabb utsättning kan ha effekt på sjukdomens förlopp. Analys inom grupperna visade att intervallet till den första sjukepisoden efter utsättandet hos den snabba gruppen var 6,3 månader jämfört med 14,6 månader innan patienterna påbörjade sin litiumbehandling. Detta stod i kontrast till den stegvis utsättande gruppens tidsintervaller på 20,5 respektive 12,1 månader. Dessutom fick alla patienter i den snabba gruppen återfall inom 42 månader medan cirka 30 procent av patienterna i den stegvisa gruppen klarade sig utan återfall under den 5 år långa uppföljningsperioden.

Samma forskargrupp har också studerat återfall av bipolär sjukdom efter snabbt respektive gradvis utsättande hos 42 gravida kvinnor under 40 veckor (v 1–40) innan och under 24 veckor (v 41–64) efter förlossningen [99,100]. Under motsvarande period studerades även 59 matchade kvinnor som inte var gravida. Alla deltagare var stabiliserade på litium och behandlingstiden med litium före försökets början var 3,9 år. Totalt 56 av 101 kvinnor fick återfall under de första 40 veckorna och inga skillnader mellan gravida och ickegravida noterades. Emellertid var återfallsfrekvensen för kvinnor som fött barn lägre. Även i denna studie var risken för återfall markant högre hos kvinnor som abrupt (1–14 dagar) slutade med litium.

Sammanfattningsvis talar resultaten entydigt för att i fall då litium sätts ut bör detta ske stegvis. Vid stegvis utsättning, under loppet av 1 månad, är risken för återfall betydligt lägre vid såväl unipolär som bipolär sjukdom (både BP-I och BP-II) och det symptomfria intervallet till återfall flera gånger längre jämfört med vis snabb utsättning (Evidensstyrka 2).

Klinisk erfarenhet tyder på att litium är effektivt vid återinsättning men en diskussion har uppstått i och med en rapport av Post och medarbetare av 4 patienter där litium inte längre hade profylaktisk effekt

vid förnyad behandling, trots att samma patienter tidigare svarat fullständigt [76]. Post och medarbetare föreslog att dessa patienter hade utvecklat ett litiumrefraktärt tillstånd. Maj och medarbetare undersökte 54 patienter med bipolär sjukdom som slutat med litium och sedan började medicinera igen efter återfall i mani eller depression [60]. Samtliga patienter hade varit symtomfria under minst 2 år innan de slutade med litium. Studien fortsatte under 1 år efter återinsättning; serumnivå 0,6–0,8 mEqv/l. Av de totalt 54 patienterna förblev 44 patienter friska medan 10 fick återfall. Någon kontrollgrupp, dvs jämförelse av återfallsfrekvens hos patienter som fortsatt att stå på litium, fanns ej. Dessutom saknas uppgifter om annan medicinerig under uppföljningsåret. Det kan också invändas att 1 års uppföljningstid inte är tillräcklig för att bedöma långtidseffekten hos litium.

Koukopoulos och medarbetare har beskrivit 89 patienter som avslutade sin litiumbehandling, framför allt pga symtomfrihet under en medelperiod på 7,8 år [50]. På grund av återfall blev litium återinsatt hos samtliga patienter. Av dessa svarade 13 som tidigare. För 5 patienter tog det i genomsnitt drygt 4 år innan de svarade igen och 8 patienter förblev ”refraktära”, även vid andra behandlingar såsom antidepressiva och ECT.

Frågan har senare undersökts på ett mer systematiskt sätt av Tondo och medarbetare som följde 86 konsekutiva patienter med antingen BP-I eller BP-II under två behandlingsperioder, som varade 4,6 respektive 4,4 år, med ett avbrott på knappt 2 år mellan de två perioderna [94]. Resultaten visade att litium markant reducerade återinsjuknande både under den första och den andra perioden och att inga statistiska skillnader kunde ses när perioderna jämfördes. Antalet återfall, jämfört med perioden innan litium sattes in första gången, var reducerade med 64 procent för både period 1 och 2, antalet sjukhusintagningar var reducerade med 87 respektive 83 procent och antalet sjukdomsdagar med 59 och 52 procent. Den enda skillnaden mellan de två perioderna var större användning av antidepressiva och/eller antipsykosmedel som adjuvans i behandlingen av akuta symtom under andra perioden (49 respektive 62 procent). Återinsättning av litium var lika effektivt för både bipolär-I- och bipolär-II-patienter.

I stort sett har likadana resultat publicerats av Coryell och medarbetare [21]. I en naturalistisk prospektiv multicenterstudie av 185 patienter med mani som indexepisod uppfyllde 28 följande kriterier: monoterapi under indexperioden, remission efter indexepisoden, återfall i manisk episod (symtomfritt intervall innan återfallet var genomsnitt 50,2 veckor), monoterapi under återfallsepisoden. Resten av patienterna stod antingen på andra läkemedel, som KBZ och valproat (63 patienter), eller fick inget återfall under studiens gång. De 28 patienterna som slutade med litium efter att ha blivit symtomfria, återinsjuknade alltifrån 1 månad till 3 år senare. Litium återinsattes på alla och patienterna följdes upp under ytterligare en dryg 3-årsperiod. Akut litiumbehandling samt fortsatt litiumprofylax var lika effektiva som vid första behandlingstillfället, den akuta manifasen varade lika länge vid tillfälle ett och två, risken för återfall lika stor.

Dosering av litium: profylaktiska aspekter och biverkningar

I de studier som belysts i föregående avsnitt har man använt olika preparat (olika salter av litium), beredningar och doseringsschema. Bland annat har serumnivåerna, vid mätning 12 timmar efter senaste tablettintag, varierat i tidiga studier mellan 0,4 och 2,0 mEkv/l och sedan början av 1980-talet mellan 0,4 och 1,3 mEkv/l. Även olika litiumberedningar har förekommit, både vanliga tabletter och "slow release"-preparat. Vad beträffar litiumnivåerna föreslog amerikanska psykiaterföreningen (American Psychiatric Association) år 1975 att serumkoncentrationer mellan 0,7 och 1,2 mEkv/l skulle användas vid profylax av affektiva sjukdomar. Tio år senare rekommenderade det amerikanska federala institutet för psykiatrifrågor (NIMH) vid ett konsensusmöte intervallet 0,6–0,8 mEkv/l. Dessa rekommendationer baserades på klinisk erfarenhet, utan kännedom om motsvarande litiumkoncentrationer i hjärnan.

Prien och Caffey har i en dubbelblind multicenterstudie följt 16 kvinnor och 42 män med diagnosen manodepressiv sjukdom, depressiv fas eller recidiverande endogen depression [77]. Patienterna fick antingen litium, imipramin eller placebo under 2 år. Av de 18 patienterna med litiumkoncentration i intervallet 0,5–0,8 mEkv/l fick 10 återfall av

depression till skillnad från enbart 2 av 14 med en koncentration som översteg 0,8 mEqv/l. I en annan studie följde man under 1 år en selekterad grupp på 73 patienter som svarat bra på litium innan de påbörjade studien [44]. Patienterna delades in i tre grupper med målet att före försökets början åstadkomma olika litiumkoncentrationer; cirka 0,49, 0,50–0,69, och cirka 0,70 mEqv/l i respektive grupper. Inga signifikanta skillnader mellan grupperna vad beträffar återfallsfrekvens kunde iaktas. Studien fortsatte under ytterligare 1 år och patienterna delades på nytt in i tre grupper med serumnivåerna: 0,25–0,39, 0,40–0,59 och 0,60–1,0 mEqv/l. Inga statistiskt signifikanta skillnader i återfallsfrekvens förekom mellan den mellersta och den höga gruppen. Däremot var återfallsfrekvensen hög – 60 procent – hos patienter vars litiumnivå låg mellan 0,25 och 0,39 [40]. Waters och medarbetare indelade patienter med bipolär sjukdom i två grupper med litiumserumnivåer 0,3–0,8 respektive 0,8–1,4 mEqv/l i en dubbelblind 12 månader lång undersökning med överkorsningsdesign [96]. Totalt 29 patienter fullföljde studien; 10 patienter med koncentrationen 0,3–0,8 mEqv/l fick återfall till skillnad från enbart 2 i det högre intervallet.

Coppen och medarbetare rekryterade från sin affektiva klinik 88 patienter med både bipolär och unipolär sjukdom vilka hade stått på litium i minst 5 år och med en medelkoncentration på 0,86 mEqv/l [17]. Patienterna randomiserades till följande grupper: 19 fick oförändrad behandling, hos 33 patienter sänktes litiumdosen med cirka 25 procent, och hos 20 patienter med cirka 50 procent. Totalt 72 patienter fullföljde den 6 veckor långa studien. Medelkoncentrationerna i de tre grupperna var 0,92, 0,7 respektive 0,52 mEqv/l. Resultaten redovisades med ett sjukdomsindex, ett mått som omfattade patientens kliniska tillstånd enligt en fyrgradig skala och varaktigheten av varje nivå på skalan. De patienter som låg lägre än 0,79 mEqv/l uppvisade drygt 30 procents sänkning av sitt index, men även färre biverkningar, medan gruppen med litium $\geq 0,80$ mEqv/l var oförändrad. Enligt författarna berodde skillnaderna inte på samtidig behandling med antidepressiva eller antipsykotika, då dessa var i stort oförändrade under studiens gång. Inga markanta skillnader förekom mellan de två grupperna i förbrukning av andra psyko-farmaka.

Goodnick och medarbetare följde 42 polikliniska patienter som alla stod på litium innan studien började [33]. I slutet av studien delades patienterna i två grupper utifrån litiumnivåer. Inga skillnader i mani- eller depressionssymtom fanns mellan den höga gruppen, med genomsnittskoncentrationen 0,82 mEkv/l, och den låga gruppen, med koncentrationen 0,52 mEkv/l.

Maj och medarbetare studerade under en 2-årsperiod fyra grupper av patienter med bipolär sjukdom som behandlades med litium inom intervallen 0,30–0,45, 0,46–0,60, 0,60–0,75 och 0,76–0,90 mEkv/l [63]. De totalt 80 patienterna var diagnostiserade som bipolära enligt DSM-III. Litium minskade signifikant antalet återfall, total morbiditet och CPRS-poäng i alla grupper utom i den med lägst litiumkoncentration. Litium hade något bättre effekt, dock ej signifikant, i de två grupperna med högre koncentrationer, med undantag för CPRS-skalans maniffrågor där den högsta serumlitiumkoncentration resulterade i den största minskningen av CPRS-poäng.

Gelenberg och medarbetare studerade 94 patienter från två stora sjukhus under 3 år. Strikta diagnostiska kriterier tillämpades [32,48]. Dessutom krävdes minst 6 månaders stabilitet på litiumbehandling innan studiens början och frånvaro av andra psykiatriska diagnoser och beroendesjukdomar. Efter en 2 månaders enkelblindperiod randomiserades patienterna till två grupper med litiumdosen justerad så att serumkoncentrationen låg mellan 0,8 och 1,0 mEkv/l (median 0,83), respektive mellan 0,4 och 0,6 mEkv/l (median 0,54). Därefter följdes patienterna under drygt 150 veckor. I gruppen med hög litiumkoncentration återinsjuknade 6 av 47 (13 procent) och i gruppen med låg koncentration återinsjuknade 18 av 47 (38 procent). Risken för återfall var 2,6 gånger högre hos de patienter som hade låg litiumkoncentration. Dessutom var det genomsnittliga tidsintervallet till nästa episod hos låg- respektive högkoncentrationsgruppen, 24 versus 29 veckor. Däremot var frekvensen och graden av biverkningar signifikant lägre i gruppen med låg litiumkoncentration.

I en öppen studie från Danmark randomiserades 91 litiumbehandlade patienter med diagnosen egentlig depression enligt DSM-III till två

grupper med målet att åstadkomma antingen hög (0,8–1,0 mmol/l) eller låg (0,5–0,8) litiumkoncentration [98]. Patienterna följdes upp till 2 år. Inga skillnader sågs i profylaktisk effekt mellan de två grupperna. Emellertid är undersökningen svår att utvärdera då enbart 54 procent av deltagarna fullföljde studien och återfall och/eller litiumutsättning komplicerades av alkohol- och läkemedelsmissbruk.

Alla ovan refererade studier har gjort implicita antaganden att litiumkoncentrationerna i serum återspeglar koncentrationerna i hjärnan, samt att litium når alla hjärnregioner och i stort är jämnt fördelat i CNS. Då mätningar av litiumnivåer i hjärnan blev möjliga med hjälp av magnetresonansspektroskopi i slutet av 80-talet, visade det sig att litiumkoncentrationerna i CNS är ungefär hälften av de som mäts i serum och att det förekommer en betydande interindividuell variation i kvoten mellan hjärna och serum [46,47,49,71,83]. Således kan det i enskilda fall vara svårt att veta vilken som är den optimala litiumserumnivån när patienter inte svarar på litium. Hos en grupp försökspersoner som hade serumlitiumkoncentrationer i intervallet 0,6–1,0 mEqv/l var korrelationen mellan koncentration i CNS och serum endast 0,39 [83], och i en longitudinell studie på en enstaka patient var den 0,67 [49]. Dessutom kan korrelationen vara förändrad vid mani vilket gör det ännu svårare att dosera litium optimalt [46,47,83,86].

En annan faktor av vikt är hur ofta patienterna tar sitt litium. En betydande variation har förekommit; litium har administrerats 1, 2 eller 3 ggr/dygn och även en dos vartannat dygn. För närvarande tycks en överväldigande majoritet av patienterna ta litium 2 gånger per dag. Jensen och medarbetare gav i en dubbelblind randomiserad studie av patienter med både bipolära och unipolära tillstånd litium som en dos dagligen eller 1,5 dos vartannat dygn till vardera 25 patienter [42,43]. Ett år senare var biverkningarna identiska i bägge grupperna. Däremot hade 87 procent av de patienter som fick litium dagligen fortfarande normalt stämningsläge medan enbart 48 procent i den andra gruppen var symtomfria. Två år efter studiens början var skillnaderna ännu större och slutresultaten visade att risken för återfall var tre gånger högre då litium gavs varannan dag jämfört med dagligen. Ett möjligt antagande utifrån resultaten av dessa mycket varierande sätt att ge litium är att sta-

bila litiumkoncentrationer i serum, med hänsyn taget också till litiums korta halveringstid, inte är nödvändiga för dess verkan. Däremot spelar troligtvis maximalt uppnådda serumkoncentrationer roll för den profylaktiska effekten hos litium för graden och frekvensen av biverkningar.

Karbamazepin

Introduktion

Karbamazepin (KBZ) syntetiserades och började användas inom neurologin i slutet av 1950-talet. I början av 1970-talet rapporterade Dalby positiva effekter på det psykiska tillståndet hos patienter med psykomotorisk epilepsi [24]. Takahashi och Hanaoka [92] fann att KBZ hade effekt på maniska symtom och Okuma och medarbetare [68] demonstrerade i en öppen studie såväl dess akuta antimaniska som profylaktiska effekter.

Långtidsbehandling och profylax

Redan 1973 rapporterade Okuma och medarbetare i en öppen klinisk studie av 51 bipolära patienter att KBZ hade profylaktisk effekt mot både manier och depressioner [67,68]. Samma grupp genomförde senare den första kontrollerade dubbelblindstudien [66]. Tio patienter behandlades med placebo och tolv med KBZ, med en serumplasmanivå på 5,6 mg/ml, under 1 år. Av KBZ-patienterna var det 40 procent som fick återfall inom 1 år och behövde behandlas med antidepressiva och/eller antipsykosmedel [75]. Motsvarande andel hos de placebobehandlade patienterna var 78 procent.

Placidi och medarbetare gjorde en randomiserad dubbelblind undersökning av 83 inneliggande och polikliniska patienter med affektiv sjukdom som hade minst två sjukdomsperioder under loppet av 3 år före studiens början [70]. Efter 2 stabiliseringsmånader behandlades 29 patienter med KBZ, plasmakoncentration 7–12 mg/l och 27 patienter med litium, serumkoncentration 0,6–1,0 mEqv/l. Studien pågick i 36 månader. Patienterna bedömdes med skalorna BPRS och CGI. Man registrerade 12 återfall hos 8 KBZ-patienter och 9 återfall hos 7 litiumpatienter. Dessutom fanns inga signifikanta skillnader i BPRS- eller CGI-poäng.

Studien är dock svårbedömbär eftersom de flesta patienterna också fick andra psykofarmaka.

Watkins och medarbetare rapporterade en randomiserad dubbelblind studie av patienter med såväl unipolära som bipolära syndrom i vilken man jämförde 18 litiumbehandlade patienter, serumkoncentration 0,4–0,9 mEqv/l med 19 patienter med KBZ, plasmakoncentration 5–12 µg/ml [97]. Patienterna inkluderades medan de hade pågående mani- eller depressionssymtom och följdes under 18 månader. Ungefär två tredjedelar av patienterna fick dessutom antidepressiva och/eller antipsykosmedel. Förbättringen mätt med CGI var likadan med båda läkemedlen. Däremot var tiden utan återfall 7,1 månader före behandling och 16,0 månader under behandlingen med litium, jämfört med 6,3 respektive 9,4 månader för KBZ. Skillnaden var statistiskt signifikant.

Lusznat och medarbetare behandlade 54 akut maniska patienter i 6 veckor enligt en dubbelblind randomiserad design med antingen litium, serumkoncentration 0,6–1,4 mEqv/l, eller KBZ, plasmakoncentration 0,6–1,2 mg/100 ml [57]. Dessutom fick 52 av patienterna olika antipsykosmedel. KBZ och litium hade ungefär samma effekt på patienternas kliniska tillstånd. Sjukhusvistelsen var 30 och 32 dagar för KBZ respektive litium. I varje grupp följdes 20 patienter under 1 år på samma medicinering. Flertalet fick dessutom antipsykotika eller antidepressiv medicinering. Av de KBZ-behandlade patienterna fullföljde 16 studien och 9 var då symptomfria. För litium var motsvarande siffror 17 och 5. Resultaten är svåra att utvärdera eftersom de patienter som behandlades med KBZ behövde mer antipsykotisk medicinering, särskilt mellan första och fjärde veckan.

I en randomiserad dubbelblind studie av patienter med bipolär sjukdom som var stabiliserade på litium, jämförde Coxhead och medarbetare den profylaktiska effekten av KBZ, plasmakoncentration, 38–51 mmol/l, och litium, serumkoncentration 0,6–1,0 mEqv/l [23]. Under de 12 månader som studien pågick fick 6 av 15 KBZ- och 8 av 16 litiumbehandlade patienter återfall. Man drog slutsatsen att litium och KBZ har likvärdig profylaktisk effekt.

I en naturalistisk retrospektiv studie identifierade Okuma 215 patienter med bipolär sjukdom som haft minst två sjukdomsepisoder innan studiens början och som sedan behandlades i 2 år eller längre med KBZ (107 patienter) eller med litium (108 patienter) [65]. Av de som fick KBZ svarade 83 procent medan 51 procent svarade på litium. Inga uppgifter om randomisering eller om läkemedlens dosering/koncentrationer förekommer och således är studien svårbedömbär. Dock är undersökningen av intresse, bl a därför att analys av resultaten enligt indelning i patientkategorierna "huvudsakligen mani" och "huvudsakligen ej mani", visade att KBZ var effektivt i 79 procent av fallen i den första kategorin och 52 procent av fallen i den andra. Däremot var effekten hos litium ungefär densamma i båda grupperna. Effektanalys enligt ett annat gruppindelningskriterium, "rapid cycling" och "non-rapid cycling", visade att KBZ var effektivt i 39 respektive 78 procent av fallen, medan motsvarande procenttal för litium var 25 och 59.

Denicoff och medarbetare rapporterade en randomiserad dubbelblind studie där polikliniska patienter fick litium, medelvärde 0,84 mEqv/l, eller KBZ, medelvärde 7,7 mg/l, under 12 månader med överkorsning inför påföljande 12 månader och en kombination av litium och KBZ under det tredje året [26]. Resultatet blev att 33 procent av de litiumbehandlade, 31 procent av karbamazepinbehandlade och 55 procent av litium + karbamazepinbehandlade patienter visade signifikant förbättring mätt med CGI. Alla tre formerna av profylax var mycket effektiva jämfört med 1-årsperioden före studiens början. Litium och litium plus KBZ var effektivare som maniprofylax än enbart KBZ, mätt som antal episoder/år och med olika symtomskalor. Kombinationsterapi var effektivast vid behandling av patienter som haft "rapid cycling" i sin anamnes; 28 procent svarade på litium, 19 procent på KBZ och 56 procent på litium plus KBZ. Ett problem vid tolkningen av studieresultatet utgör det stora bortfallet; 52 personer började medan 33 fullbordade båda monoterapiåren (år 1 och 2) och enbart 29 fullföljde alla 3 åren. Dessutom var urvalet sådant att 61 procent av alla patienter hade perioder av "rapid cycling" i sin anamnes.

En randomiserad, men inte blind, multicenterstudie rapporterades av Greil och medarbetare [37]. Målet var att utröna den profylaktiska

effekten hos KBZ på ett mer definitivt sätt. Detta försökte man uppnå genom att studera tillräckligt många patienter (ett flera gånger större antal än i tidigare publicerade studier), att inte selektera materialet och att inte heller rekrytera patienter som redan var kända för att inte ha effekt på studiéläkemedlen och/eller ”rapid cyclers”. Observationstiden var 2,5 år, även detta längre än i tidigare publicerade studier. Studiepopulationen bestod av 74 patienter som fick litium, medelserumkoncentration 0,63 mEqv/l och 70 patienter som fick KBZ, medelserumvärde 6,4 µg/ml. Resultaten visade ingen skillnad med avseende på återinsjuknande och inläggning på sjukhus. När definitionen av dåligt terapi-svar emellertid ändrades från ”återinsjuknande” till ”återinsjuknande och/eller behov av antidepressiva eller antipsykotiska medel under en period av minst 6 månader” var litiumbehandling klart effektivare än KBZ-behandling. I senare rapporter av samma studie har man utökat antalet till 86 litium- och 85 KBZ-patienter [34,35]. Bortfallet var större för KBZ- än för litumpatienterna, 28 respektive 12. Då patienterna delades upp i två grupper: en ”klassisk”, dvs utan stämningsinkongruenta vanföreställningar och utan andra psykiatriska diagnoser och en ”icke klassisk”, som kunde inkludera stämningsinkongruenta vanföreställningar, blandepisoder, ångestsyndrom och missbruk, visade det sig att litiumbehandling hade signifikant bättre effekt (kriterier: återfall, intagning, behov av psykofarmaka) än KBZ på den ”klassiska” gruppen som bestod av 67 patienter. I den ”icke klassiska” gruppen bestående av 104 patienter hade KBZ något bättre effekt, dock ej tillräcklig för statistisk signifikans.

I en nyligen publicerad studie från Nederländerna har KBZ jämförts med litium på patienter som tidigare inte fått förebyggande behandling [39]. Studien var en RCT och patienterna behandlades under 2 år. Totalt 94 ingick i effektanalysen. Patienterna inkluderades antingen direkt efter en genomgången akut episod eller i ett neutralt stämningsläge men med behov av profylax. För ”profylaktiskt” randomiserade patienter var litium klart bättre än KBZ medan för ”akut” randomiserade återföll fler i litiumgruppen under de första 3 månaderna. De litumpatienter som ej återföll initialt klarade sig sedan minst lika bra som KBZ-patienterna. Som helhet blir bedömningen att litium har en bättre profylaktisk effekt än KBZ på patienter som tidigare inte behandlats profylaktiskt. Flera

andra jämförande studier lider av problemet att man inkluderat patienter som tidigare provat litium med mer eller mindre framgång.

Valproat

Introduktion

Valproinsyra syntetiserades i slutet av 1800-talet i USA och brukades som ett lösningsmedel fram till 1963 då det visade sig att medlet även hade antiepileptiska effekter [56]. Valproinsyra motverkar flera typer av epileptiska anfall och har sedan 1970-talet rutinmässigt använts vid behandling av epilepsi. Den första psykiatriska användningen rapporterades av Lambert och medarbetare då preparatet gavs i en öppen studie till melankoliskt deprimerade patienter [51–53]. Trots att patienterna stod på andra psykofarmaka kunde en viss antidepressiv effekt av valproat iakttas.

Långtidsbehandling och profylax

I en naturalistisk uppföljningsstudie av bipolära patienter fann Post och medarbetare att valproat förebyggde depression hos 9 av 18 patienter och mani hos 10 av 15 patienter [72]. Lambert och Venaoud studerade i en randomiserad prövning under 2 år 83 patienter med bipolär sjukdom diagnostiserade enligt DSM-III [54]. Patienterna fick antingen litium eller valproat. Antalet återfall per patient var 0,61 för litiumgruppen och 0,51 för valproatgruppen och båda medlen bedömdes som lika effektiva.

I en NIMH-studie behandlades polikliniska patienter under 3 år med antingen litium, KBZ eller kombinationen litium och KBZ [25]. Därefter fortsatte studien under ytterligare 1 år varvid 24 patienter gavs en kombination av litium och valproat. Av de 18 patienter som fullföljde denna del av studien visade 6 stycken förbättring mätt med olika skalor. Därefter behandlades 7 patienter som inte svarade med trippelkombinationen litium, valproat och KBZ och 3 blev förbättrade.

I en dubbelblind studie följdes 12 patienter med bipolär sjukdom av typ I under 1 år [88]. Av de 12 patienterna randomiserades 7 till behandling med litium plus placebo och 5 till litium plus valproat. Serumkoncentrationerna för litium var 0,8–1,0 mEqv/l och för valproat 50–125 mg/ml.

Av de patienter som fick litium plus placebo var 5 av 7 maniska och av de som fick litium plus valproat var 4 av 5 deprimerade vid studiens början. Under studiens gång återföll 5 av 7 av de patienter som fick litium plus placebo medan ingen av de som fick litium plus valproat återföll. Slutsatsen drogs att kombinationsbehandling har bättre förebyggande effekter. Med hänsyn taget till det ringa antalet patienter och den ojämna fördelningen av polaritet vid indexepisoden bör resultaten tolkas med stor försiktighet.

I en översiktsartikel har Solomon och medarbetare granskat publicerade studier av litium och valproat som kombinationsbehandling [87]. Tio arbeten redovisades, alla prospektiva eller retrospektiva journalgranskningar. Resultaten är svåra att tolka pga att studierna inte var dubbelblinda och randomiserade, kontrollgrupper saknades i vissa fall och dessutom saknades uppgifter om serumnivåerna (enbart dygnsdoser angivna). Kombinationen av litium och valproat föreföll dock inte vara mer effektiv än enbart litium. I en annan översikt baserad på publikationer som hittats i Medline granskades i stort sett samma arbeten [30]. Baserat framför allt på en publikation (Solomon och medarbetare 1997) drar författarna slutsatsen att litium och valproat troligen har synergiska effekter på stabiliseringen av affektiv sjukdom men samtidigt varnade man för additiva biverkningar.

Bowden och medarbetare rapporterade år 2000 den hittills enda publicerade, randomiserade, dubbelblinda parallellstudien, en 52 veckor lång uppföljningsstudie på 372 patienter [9]. Studien förefaller vara en fortsättning och utvidgning av tidigare presenterade studier från samma forskningsgrupp [8,12,13]. Patienter med bipolär sjukdom vilka framgångsrikt behandlats för mani inom 3 månader före studiens början rekryterades. Behandlingen bestod av antingen divalproex (plasma-koncentration 71–125 mg/ml), litium (0,8–1,2 mmol/l), eller placebo. Vissa patienter fick dessutom ett bensodiazepin (lorazepam) och/eller haloperidol, upp till 10 mg/dygn. På grund av återfall eller av andra skäl, avbröt 116 av 187 divalproexpatienter, 69 av 91 litiumpatienter och 71 av 94 placebopatienter studien. Återfallsfrekvensen var 24, 31 och 38 procent i de respektive grupperna. Resultatet uttrycks som den tid det tog innan man återföll i en fullt utvecklad bipolär sjukdomsepisod. Denna

tid skilde sig inte mellan de tre grupperna. Däremot var mediantiden för att minst 50 procent av patienterna skulle klara sig utan återfall ("överlevnad") 40 veckor för divalproex, 24 för litium och 28 för placebo. Författarnas kommentar var att medan divalproex visade en bra profylaktisk effekt kan det dåliga resultatet för litiums del bero på att det förelåg ett stort bortfall pga biverkningar eller dålig compliance; 35, 22 och 12 procent för litium-, valproat- respektive placebogrupper. En förklaring till att placebogrupperna klarade sig så pass bra kan vara att rekryteringsprocessen ledde till att sjukare patienter avböjde att delta i den placebokontrollerade studiedelen; enbart 372 av de ursprungligen 572 akut behandlade patienterna deltog.

En Cochrananalys har också presenterats [58]. Analysen baserar sig endast på studien av Bowden och medarbetare [9]. Författarna påpekar att studien är för kort och har inkluderat måttligt sjuka patienter. Den preliminära analysen visar ingen statistiskt signifikant skillnad mot litium och placebo, men i vissa sekundära mått tycks divalproex skilja sig från placebo, vilket antyder att en profylaktisk effekt kan finnas. Författarna anser dock att man utifrån tillgängliga data inte kan dra slutsatser med någon större säkerhet och att litium bör väljas i första hand.

Lamotrigin

Lamotrigin, introducerat på 1990-talet, är ett effektivt antiepileptikum vars molekylära struktur liknar KBZ. I likhet med andra epileptika påverkar lamotrigin jonkanaler och frisättning av signalsubstanser.

I en öppen studie rekryterades 75 patienter med bipolär sjukdom med mani eller depression som indexepisod för en 48 veckors lång uppföljning [10,16]. Enbart 15 patienter fick lamotrigin, doserna varierade, maximalt var 700 mg/dygn medan 60 patienter fick litium, KBZ, valproat, anti-psykosmedel och/eller antidepressiva. För alla 40 patienter med refraktär depression förbättrades HDRS från 20,3 till 11,8 poäng. Motsvarande värden för de åtta patienter som fick enbart lamotrigin var 23,4 och 13,9. Medelvärden för Mania Rating Scale för de 31 maniska patienterna var 20,9 i början och 5,4 på slutet. För sex patienter på lamotrigin var

motsvarande poäng 22,5 och 5,0. Författarna konkluderade att denna preliminära öppna studie visar att lamotrigin har signifikanta effekter vid olika faser och former (exempelvis ”rapid cycling”, mixed mania) av bipolär sjukdom och att lamotrigin ensamt eller som tillägg var ungefär lika effektivt men att definitiva svar saknas. I samma studie hade lamotrigin en varierande och relativt hög frekvens biverkningar [10]. Potentiellt mest besvärande var hudutslag och 9 procent fick avbryta deltagandet [16].

I de tidigare nämnda dubbelblinda, 18 månader långa studierna [11a, 11b] i vilka man jämfört lamotrigin, litium och placebo, finner man att lamotrigin som helhet har en profylaktisk effekt vid bipolär sjukdom typ I (se avsnittet om litium). När man tittar närmare på effekten visavi olika typer av förstämningsepisoder uppvisar lamotrigin, jämfört med placebo, en signifikant bättre effekt att förhindra återkomst av depressiva episoder, men skiljer sig inte från placebo beträffande maniska episoder.

Referenser

1. Angst J, Weis P, Grof P, Baastrup PC, Schou M. Lithium prophylaxis in recurrent affective disorders. *Br J Psychiatry* 1970; 116:604-14.
2. Aulde J. The use of lithium bromide in combination with potassium citrate. *Medical Bulletin (Philadelphia)* 1887;9:35-39, 69-72, 228-233.
3. Baastrup PC. The use of lithium in manic-depressive psychosis. *Compr Psychiatry* 1964;5:396-408.
4. Baastrup PC, Poulsen JC, Schou M, Thomsen K, Amdisen A. Prophylactic lithium: double blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. *Lancet* 1970;2(7668):326-30.
5. Baastrup PC, Schou M. Lithium as a prophylactic agent. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1967;16: 162-72.
6. Baldessarini R, Tondo L, Floris G, Rudas N. Reduced morbidity after gradual discontinuation of lithium treatment for bipolar I and II disorders: a replication study. *Am J Psychiatry* 1997;154:551-3.
7. Baldessarini RJ, Tondo L, Faedda GL, Suppes TR, Floris G, Rudas N. Effects of the rate of discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 1996;57:441-8.
8. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group [published erratum appears in *JAMA* 1994 Jun 15; 271(23):1830] *JAMA* 1994;271:918-24.
9. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:481-9.
10. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Rhodes LJ, Keck PE, Jr, Cookson J, et al. The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:953-8.
- 11a. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:392-400.
- 11b. JR Calabrese, CL Bowden, G Sachs, LN Yatham, K Behnke, O-P Mehtonen, P Montgomery, J Asher, W Paska, N Earl, J DeVeaugh-Geiss, for the Lamictal 605 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1013-1024.
12. Bowden CL, Janicak PG, Orsulak P, Swann AC, Davis JM, Calabrese JR, et al. Relation of serum valproate concentration to response in mania. *Am J Psychiatry* 1996;153:765-70.
13. Bowden CL, Swann AC, Calabrese JR, McElroy SL, Morris D, Petty F, et al. Main-

- tenance clinical trials in bipolar disorder: design implications of the divalproex-lithium-placebo study. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:693-9.
14. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. ed: Update Software; 2003.
 15. Cade J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949; 2:349-53.
 16. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999;60: 79-88.
 17. Coppen A, Abou-Saleh M, Milln P, Bailey J, Wood K. Decreasing lithium dosage reduces morbidity and side-effects during prophylaxis. *J Affect Disord* 1983; 5:353-62.
 18. Coppen A, Noguera R, Bailey J, Burns BH, Swani MS, Hare EH, et al. Prophylactic lithium in affective disorders. Controlled trial. *Lancet* 1971;2(7719): 275-9.
 19. Coppen A, Peet M, Bailey J, Noguera R, Burns BH, Swani MS, et al. Double-blind and open prospective studies on lithium prophylaxis in affective disorders. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1973;76:501-10.
 20. Corcoran AC, Taylor RD, Page IH. Lithium poisoning from the use of salt substitutes. *JAMA* 1949;139:685-8.
 21. Coryell W, Solomon D, Leon A, Akiskal H, Keller M, Scheftner W, et al. Lithium discontinuation and subsequent effectiveness. *Am J Psychiatry* 1998;155: 895-98.
 22. Coryell W, Winokur G, Solomon D, Shea T, Leon A, Keller M. Lithium and recurrence in a long-term follow-up of bipolar affective disorder. *Psychol Med* 1997;27:281-9.
 23. Coxhead N, Silverstone T, Cookson J. Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:114-8.
 24. Dalby MA. Antiepileptic and psychotropic effect of carbamazepine (Tegretol) in the treatment of psychomotor epilepsy. *Epilepsia* 1971;12:325-34.
 25. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Bryan AL, Ali SO, Post RM. Valproate prophylaxis in a prospective clinical trial of refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:1456-8.
 26. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:470-8.
 27. Engstrom C, Astrom M, Nordqvist-Karlsson B, Adolfsson R, Nylander PO. Relationship between prophylactic effect of lithium therapy and family history of affective disorders. *Biol Psychiatry* 1997; 42:425-33.
 28. Faedda G, Tondo L, Baldessarini R, Suppes F, Tohen M. Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium

- treatment in bipolar disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:448-455.
29. Franchini L, Gasperini M, Smeraldi E. A 24-month follow-up study of unipolar subjects: a comparison between lithium and fluvoxamine. *J Affect Disord* 1994;32: 225-31.
 30. Freeman MP, Stoll AL. Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy. *Am J Psychiatry* 1998;155:12-21.
 31. Garrod AB. The nature and treatment of gout and rheumatic gout. London: Walton and Maberly; 1859.
 32. Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, Lavori P, Rosenbaum JF, Cole K, et al. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med* 1989; 32:1489-93.
 33. Goodnick PJ, Fieve RR, Schlegel A, Kaufman K. Lithium level and inter-episode symptoms in affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1987;75:601-3.
 34. Greil W, Kleindienst N. The comparative prophylactic efficacy of lithium and carbamazepine in patients with bipolar I disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14:277-81.
 35. Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Muller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:455-60.
 36. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Engel RR, Czernik A, Giedke H, et al. Comparative efficacy of lithium and amitriptyline in the maintenance treatment of recurrent unipolar depression: a randomised study. *J Affect Disord* 1996; 40:179-90.
 37. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Schochlin C, Schmidt S, Engel RR, et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders – a randomised study. *J Affect Disord* 1997;43:151-61.
 38. Hartigan GP. The use of lithium salts in affective disorders. *Br J Psychiatry* 1963; 109:810-814.
 39. Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA, Broekman TG, Nolen WA. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naïve bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64:144-51.
 40. Hullin RP. Minimum serum lithium levels for effective prophylaxis. In: Johnson N, editor. *Handbook of lithium therapy*. Lancaster: MTP Press; 1980. p. 243-47.
 41. Hullin RP, McDonald R, Allsopp MN. Prophylactic lithium in recurrent affective disorders. *Lancet* 1972;1(7759):1044-6.
 42. Jensen HV, Davidsen K, Toftegaard L, Mellerup ET, Plenge P, Aggernaes H, et al. Double-blind comparison of the side-effect profiles of daily versus alternate-day dosing schedules in lithium maintenance treatment of manic-depressive disorder. *J Affect Disord* 1996;36:89-93.
 43. Jensen HV, Plenge P, Mellerup ET, Davidsen K, Toftegaard L, Aggernaes H, et al. Lithium prophylaxis of manic-depressive disorder: daily lithium dosing schedule versus every second day. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:69-74.

44. Jerram TC, McDonald R. Plasma lithium control with particular reference to minimum effective levels. In: Johnson FN, Johnson S, editors. *Lithium in medical practice*. Lancaster: MTP Press; 1978. p. 407-13.
45. Johnstone EC, Owens DG, Lambert MT, Crow TJ, Frith CD, Done DJ. Combination tricyclic antidepressant and lithium maintenance medication in unipolar and bipolar depressed patients. *J Affect Disord* 1990;20:225-33.
46. Kato T, Inubushi T, Takahashi S. Relationship of lithium concentrations in the brain measured by lithium-7 magnetic resonance spectroscopy to treatment response in mania. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:330-5.
47. Kato T, Takahashi S, Inubushi T. Brain lithium concentration by ⁷Li- and ¹H-magnetic resonance spectroscopy in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 1992;45:53-63.
48. Keller MB, Lavori PW, Kane JM, Gelenberg AJ, Rosenbaum JF, Walzer EA, et al. Subsyndromal symptoms in bipolar disorder. A comparison of standard and low serum levels of lithium. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:371-6.
49. Komoroski RA, Newton JE, Walker E, Cardwell D, Jagannathan NR, Ramaprasad S, et al. In vivo NMR spectroscopy of lithium-7 in humans. *Magn Reson Med* 1990;15:347-56.
50. Koukopoulos A, Reginaldi D, Minnai G, Serra G, Pani L, Johnson FN. The long term prophylaxis of affective disorders. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1995;49:127-47.
51. Lambert PA, Borselli S, Midenet J, Baudrand C, Marcou G, Bouchardy M. L' action favorable du Dépamide sur l' evolution à long terme des psychoses maniaco-dépressives. In: *Congres de Psychiatrie et de Neurologie de langue Francaise*, 66eme session; 1968; 1968. p. 489-93.
52. Lambert PA, Carraz G, Borselli S, Bouchardy M. [Dipropylacetamide in the treatment of manic-depressive psychosis]. *Encephale* 1975;1:25-31.
53. Lambert PA, Carraz G, Borselli S, Carrel S. Action neuropsychotrope d'un nouvel antiépileptique: le Dépimade. *Ann Med Psychol* 1966;1:707-10.
54. Lambert PA, Venaoud G. Comparative study of valpromide versus lithium in treatment of affective disorders. *Nervure* 1992;5:57-65.
55. Lange C. Om periodiske depressionstillstande og deres patogenese. Köpenhamn: Jacob Lunds Forlag; 1886.
56. Levy RH, Dreifuss FE, Mattson RH, editors. *Antiepileptic drugs*. 3rd ed. New York: Raven Press; 1989.
57. Lusznat R, Murphy D, Nunn C. Carbamazepine vs lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *Br J Psychiatry* 1988;153:198-204.
58. Macritchie KA, Geddes JR, Scott J, Haslam DR, Goodwin GM. Valproic acid,

valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2): CD003196.

59. Maj M, Pirozzi R, Kemali D. Long-term outcome of lithium prophylaxis in patients initially classified as complete responders. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;98:535-8.

60. Maj M, Pirozzi R, Magliano L. Non-response to reinstituted lithium prophylaxis in previously responsive bipolar patients: prevalence and predictors. *Am J Psychiatry* 1995;152:1810-1.

61. Maj M, Pirozzi R, Magliano L. Late non-response to lithium prophylaxis in bipolar patients: prevalence and predictors. *J Affect Disord* 1996;39:39-42.

62. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. *Am J Psychiatry* 1998;155: 30-5.

63. Maj M, Starace F, Nolfi G, Kemali D. Minimum plasma lithium levels required for effective prophylaxis in DSM III bipolar disorder: a prospective study. *Pharmacopsychiatry* 1986;19:420-3.

64. Melia PI. Prophylactic lithium: a double-blind trial in recurrent affective disorders. *Br J Psychiatry* 1970;116:621-4.

65. Okuma T. Effects of carbamazepine and lithium on affective disorders. *Neuropsychobiology* 1993;27:138-45.

66. Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, Sarai K, Takahashi R, Hazama H, et al.

A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychopharmacology (Berl)* 1981;73:95-6.

67. Okuma T, Kishimoto A, Inoue K. Anti-manic and prophylactic effects of carbamazepine (Tegretol) on manic-depressive psychosis. *Seishin Igaku* 1975; 17:617-30.

68. Okuma T, Kishimoto A, Inoue K, Matsumoto H, Ogura A. Anti-manic and prophylactic effects of carbamazepine (Tegretol) on manic depressive psychosis. A preliminary report. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1973;27:283-97.

69. Peselow ED, Fieve RR, Difiglia C, Sanfilippo MP. Lithium prophylaxis of bipolar illness. The value of combination treatment. *Br J Psychiatry* 1994;164:208-14.

70. Placidi G, Lenzi A, Lazzerini F, Cassano G, Akiskal H. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry* 1986;47:490-494.

71. Plenge P, Stensgaard A, Jensen HV, Thomsen C, Mellerup ET, Henriksen O. 24-hour lithium concentration in human brain studied by Li-7 magnetic resonance spectroscopy. *Biol Psychiatry* 1994;36: 511-6.

72. Post RM, Ketter TA, Denicoff K, Pazzaglia PJ, Leverich GS, Marangell LB, et al. The place of anticonvulsant therapy in bipolar illness. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;128:115-29.

73. Post RM, Ketter TA, Pazzaglia PJ, George MS, Marangell L, Denicoff K.

New developments in the use of anti-convulsants as mood stabilizers. *Neuropsychobiology* 1993;27:132-7.

74. Post RM, Leverich GS, Denicoff KD, Frye MA, Kimbrell TA, Dunn R. Alternative approaches to refractory depression in bipolar illness. *Depress Anxiety* 1997;5:175-89.

75. Post RM, Uhde TW, Ballenger JC, Squillace KM. Prophylactic efficacy of carbamazepine in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1983;140:1602-4.

76. Post RM, Weiss SR, Chuang DM. Mechanisms of action of anticonvulsants in affective disorders: comparisons with lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(1 Suppl):23S-35S.

77. Prien RF, Caffey EM, Jr. Relationship between dosage and response to lithium prophylaxis in recurrent depression. *Am J Psychiatry* 1976;133:567-70.

78. Prien RF, Caffey EM, Jr., Klett CJ. Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28:337-41.

79. Prien RF, Caffey EM, Jr., Klett CJ. Factors associated with treatment success in lithium carbonate prophylaxis. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group. *Arch Gen Psychiatry* 1974;31:189-92.

80. Prien RF, Klett CJ, Caffey EM, Jr. Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. *Am J Psychiatry* 1974;131:198-203.

81. Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:1096-104.

82. Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV. Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar I patients. A double-blind study. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:902-7.

83. Sachs GS, Renshaw PF, Lafer B, Stoll AL, Guimaraes AR, Rosenbaum JF, et al. Variability of brain lithium levels during maintenance treatment: a magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 1995;38:422-.

84. Schou M, Bastrup PC, Grof P, Weis P, Angst J. Pharmacological and clinical problems of lithium prophylaxis. *Br J Psychiatry* 1970;116:615-9.

85. Shapiro DR, Quitkin FM, Fleiss JL. Response to maintenance therapy in bipolar illness. Effect of index episode. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:401-5.

86. Soares JC, Keshavan MS, Boada F, Spencer S, Mallinger AG, E. F. Brain lithium concentration measured with ⁷Li MRS at 3T in bipolar disorder patients. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:S115.

87. Solomon DA, Keitner GI, Ryan CE, Miller IW. Lithium plus valproate as maintenance polypharmacy for patients with bipolar I disorder: a review. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:38-49.

88. Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Kazim A, et al. A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:95-9.
89. Souza FG, Mander AJ, Goodwin GM. The efficacy of lithium in prophylaxis of unipolar depression Evidence from its discontinuation. *Br J Psychiatry* 1990;157: 718-22.
90. Stallone F, Shelley E, Mendlewicz J, Fieve RR. The use of lithium in affective disorders. 3. A double-blind study of prophylaxis in bipolar illness. *Am J Psychiatry* 1973;130:1006-10.
91. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tondo L, Tohen M. Discontinuation of maintenance treatment in bipolar disorder: risks and implications. *Harv Rev Psychiatry* 1993;1:131-44.
92. Takahashi R, Hanaoka M. The use of carbamazepine (Tegretol) in the control of manic-depressive psychosis and other manic, depressive states. *Seishin Igaku* 1971;13:173.
93. Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G. Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *Br J Psychiatry* 2001; 178(Suppl 41):S184-90.
94. Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G, Rudas N. Effectiveness of restarting lithium treatment after its discontinuation in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 1997;154:548-50.
95. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G. Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 1998;155:638-45.
96. Waters B, Lapierre Y, Gagnon A, Cahudhry R, Tremblay A, Sarantidis D, et al. Determination of the optimal concentration of lithium for the prophylaxis of manic-depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1982;17:1323-9.
97. Watkins SE, Callender K, Thomas DR, Tidmarsh SF, Shaw DM. The effect of carbamazepine and lithium on remission from affective illness. *Br J Psychiatry* 1987;150: 180-2.
98. Vestergaard P, Wentzer Licht R, Brodersen A, Rasmussen N-A, Christensen H, Arngren T, et al. Outcome of lithium prophylaxis: a prospective follow-up of affective disorder patients assigned to high and low serum lithium levels. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98: 310-315.
99. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000;157:179-84.
100. Viguera AC, Tondo L, Baldessarini RJ. Sex differences in response to lithium treatment. *Am J Psychiatry* 2000;157:1509-11.

16. Hälsoekonomiska aspekter på depressionssjukdomen

Slutsatser

Depression ger upphov till avsevärda samhällskostnader (Evidensstyrka 1).

Dålig ordinationsföljsamhet och behandlingsavbrott ökar sannolikt de totala kostnaderna (Evidensstyrka 2).

Nyare generationer av läkemedel (t ex SSRI:s) förefaller vara mer kostnadseffektiva än äldre läkemedel för de flesta patientgrupper (Evidensstyrka 2).

Det finns begränsat stöd för att elektrokonvulsiv behandling (ECT) är kostnadseffektivt för vissa personer med svår depression (Evidensstyrka 3).

Det finns behov av hälsoekonomiska studier på svenska förhållanden, särskilt inom primärvården.

Inledning

Depression är en av de vanligaste diagnoserna i primärvården. Sjukdomens höga prevalens, dess kroniska eller återkommande natur och den höga andelen ej diagnostiserade fall medför stora samhällsekonomiska kostnader. De samhällsekonomiska kostnaderna för depression i Sverige har beräknats till 10,4 miljarder SEK¹ år 1997 [48]. Det faktum

¹ Svenska kronor.

att depression kostar samhället stora summor och att det finns ett flertal olika behandlingsmöjligheter, ger upphov till en rad hälsoekonomiska frågeställningar. Hur fördelas kostnaderna på olika patienter och behandlingar? Vem står för dessa kostnader? Vilka behandlingar är kostnadseffektiva?

Hälsoekonomiska utvärderingar kan vara till hjälp för att undersöka vilken behandling som är att föredra när hänsyn tas till såväl kostnader som konsekvenser. Denna översikt av hälsoekonomiska studier inom depressionsområdet är indelad i fem avsnitt: (a) studier av de samhälls-ekonomiska kostnaderna för depression, (b) kostnader för misslyckad behandling, (c) modellstudier baserade på metaanalyser av kliniska data, (d) prospektiva studier kopplade till kliniska försök och (e) retrospektiva studier. Först redovisas emellertid en kort beskrivning av hälsoekonomisk terminologi och metod samt sökstrategi och kapitlets huvudsakliga frågeställningar.

Hälsoekonomisk metod

Nationalekonomi handlar i grunden om hur individer i sociala system väljer att fördela knappa resurser. Knappa resurser och valmöjligheter leder till alternativkostnader och den ekonomiska vetenskapen har utvecklat teorier och metoder för att formulera dessa val och för att utvärdera olika alternativ. Den hälsoekonomiska vetenskapen applicerar dessa metoder på frågor som rör hälsa och vård. Det finns generellt två olika ansatser för hälsoekonomiska analyser av en viss sjukdom, t ex depression. Den första, "cost-of-illness", är deskriptiv och den totala samhällsekonomiska kostnaden för en sjukdom beräknas, fördelat på *direkta* och *indirekta* kostnader [28,56]. Direkta kostnader avser användningen av resurser inom eller utanför sjukvården för prevention, behandling, rehabilitering etc, medan indirekta kostnader avspeglar produktionsförluster pga sjukdomen.

Den andra ansatsen är den ekonomiska utvärderingen, som syftar till att jämföra olika interventioner med avseende på såväl kostnader som effekter. Det finns olika typer av ekonomiska utvärderingar beroende på hur konsekvenserna definieras [34]. I en *kostnadsminimeringsanalys*

jämförs endast kostnaderna för olika interventioner, medan effekterna förutsätts vara lika för de olika alternativen. *Kostnadseffektanalys* beskriver såväl kostnader som effekter av olika behandlingar och beräknar kostnadseffektkvoter, t ex i termer av kostnad per vunnet levnadsår. *Kostnadsnyttoanalys* är en form av kostnadseffektanalys, där ett nytto-mått (oftast kvalitetsjusterade levnadsår, QALYs), används som effektmått [70]. Ett kvalitetsjusterat levnadsår motsvarar ett levnadsår med full hälsa. I en *kostnadsintäktanalys* beskrivs konsekvenserna av olika behandlingsalternativ i monetära termer, vilket möjliggör direkt jämförelse med kostnaderna.

Sökstrategi

Publicerade studier har sökts i Medline och HEED (Health Economics Evaluation Database). Samtlig svensk- och engelskspråkig litteratur har ingått i sökningen. Databassökningen har också kompletterats med sökning utifrån referenslistor i original- och översiktsartiklar. Studier från 1975–2001 har inkluderats.

Vid sökningen i Medline och HEED användes följande sökord, enskilt eller i kombination: "depression", "depressive disorder", "economics", "health economics", "cost-of-illness", "economic evaluation", "cost-minimization", "cost-effectiveness", "cost-utility", "cost-benefit".

Cirka 150 studier som kunde klassificeras som hälsoekonomiska identifierades vid sökningen. Ett stort antal studier visade sig dock redan i abstraktform inte kunna svara på de frågeställningar som anges nedan. Kostnader och/eller effekter nämndes endast i förbigående eller studierna var av så undermålig kvalitet att de inte ansågs ge något kunskapsbidrag rörande ekonomiska aspekter på depressionssjukdomen. Sådana studier som beskriver utländska behandlingstraditioner som inte används i Sverige exkluderades också. Resten av studierna lästes i sin helhet och en särskild checklista användes som mall för att bedöma studiernas kvalitet [13]. För vissa studier, t ex "cost-of-illness"-studier, är checklistan endast delvis tillämpbar och det går därför inte att bortse från att bedömningen av vilka studier som var av tillräcklig god kvalitet

för att inkluderas i denna översikt till viss del bygger på författarnas egen uppfattning och erfarenhet.

Frågeställningar

Hur höga är de samhällsekonomiska kostnaderna för depressionssjukdomen och hur fördelar sig kostnaderna?

Vilka kostnader uppstår till följd av misslyckad behandling?

Finns det någon skillnad i kostnadseffektivitet mellan olika behandlingar av depression?

Vilka brister finns i den nuvarande dokumentationen och vilka framtida hälsoekonomiska studier är därför av särskilt värde?

Samhällsekonomiska kostnader för depression

I en studie beräknades den samhällsekonomiska kostnaden för depression i USA till 16 miljarder USD² 1980 [66]. En senare studie visade på högre kostnader, 44 miljarder USD år 1990, främst beroende på att även bipolär sjukdom och dystymi inkluderades i denna studie (se Tabell 1) [21]. Den senare siffran motsvarade det aktuella året cirka 1 procent av landets bruttonationalprodukt.

Båda studierna visade att de indirekta kostnaderna för produktionsbortfall till följd av sjuklighet och för tidig död var betydligt högre än de direkta vårdkostnaderna. De direkta kostnaderna utgjorde 13 respektive 28 procent av den totala kostnaden i de båda studierna och huvuddelen var slutenvårdskostnader. En annan amerikansk studie visade att patienter med diagnosen depression hade signifikant högre sjukvårdsutnyttjande och därmed högre kostnader både i öppenvård och i slutenvård än övriga individer [42]. Ytterligare en amerikansk studie visade att patien-

² Amerikanska dollar.

ter med depression hade högre sjukfrånvaro än övriga men framför allt att de var betydligt mindre produktiva på arbetet [9].

Det finns också ett antal studier av de direkta sjukvårdskostnaderna för depression i Storbritannien. West beräknade kostnaden till 333 miljoner GBP³ [73], Kind och Sorensen till 417 miljoner GBP [39] och Jönsson och Bebbington till 222 miljoner GBP [35], motsvarande 0,6–1,2 procent av landets bruttonationalprodukt. Studierna visade att slutenvård och primärvårdsläkarbesök utgjorde de största kostnadsposterna. Läkemedel svarade för cirka 20 procent av de totala direkta kostnaderna i Storbritannien jämfört med 10 procent i USA. Uppgifter om indirekta kostnader saknas i dessa studier. I en annan studie beräknades emellertid kostnaderna för produktionsbortfall till följd av neuroser till 5,6 miljarder GBP i Storbritannien 1985 [8].

Vad gäller produktionsbortfall så har flera studier visat att antidepressiv behandling med läkemedel minskat sjukfrånvaron och ökat produktiviteten i arbetet jämfört med hur situationen var innan behandlingen inleddes [7,17,38]. Såväl en amerikansk studie [76] som en fransk [3] visade att direkta sjukvårdskostnader kopplade till antidepressiv behandling mer än väl uppvägdes av minskade kostnader för produktionsbortfall till följd av sjukskrivning från arbetet.

En beräkning av de samhällsekonomiska kostnaderna för samtliga sjukdomar i Sverige år 1993, indelade enligt WHO:s sjukdomsklassifikation [47], visade att sjukdomsgruppen psykiska störningar hade den näst högsta samhällskostnaden, 42 miljarder SEK [26]. Huvuddelen av denna kostnad (cirka 66 procent) var indirekta kostnader. Någon särskild beräkning för diagnosen depression redovisades inte. Tabell 2 visar en uppskattning av de direkta kostnaderna för depression i Sverige åren 1987, 1991 och 1996⁴.

³ Brittiska pund.

⁴ Huvuddiagnos använd vid beräkning av kostnader. Följande ICD-koder inkluderades för diagnosen depression: 296B, 296D, 298A, 300E och 311.

Som framgår av tabellen ökade de direkta kostnaderna för depression från 799 MSEK år 1987 till 1 836 MSEK år 1996. Det motsvarade 1,4 procent av de totala hälso- och sjukvårdskostnaderna detta år. Det framgår också tydligt att en kostnadsförskjutning har skett från slutenvård till öppenvård och läkemedel. Läkemedelskostnadernas andel ökade från 7 procent år 1987 till 41 procent år 1996. Den minskade slutenvårdsandelen är delvis hänförlig till Ädelreformen. Kostnadsandelen för läkemedel i Sverige åren 1987 och 1991 var ungefär lika hög som i USA men lägre än i Storbritannien.

Norinder och medarbetare har redovisat en beräkning av de samhälls-ekonomiska kostnaderna för depression som visar på en total kostnad om cirka 10,4 miljarder SEK 1997 [48]. De direkta kostnaderna uppgick enligt denna beräkning till 2,1 miljarder SEK (20 procent) och de indirekta kostnaderna till 8,3 miljarder SEK (80 procent).

Till de "ekonomiska" kostnaderna som presenterats i ovanstående studier ska i princip läggas så kallade intangibla (psykosociala) kostnader. Dessa kostnader uppstår pga reducerad livskvalitet, t ex beroende på oro, smärta och sociala handikapp. Det är emellertid svårt att värdera dessa i monetära termer och därför brukar de istället beskrivas utifrån livskvalitetsstudier [71].

Kostnader för misslyckad behandling

En studie visade att ungefär en tredjedel av alla patienter som behandlas med ett antidepressivt läkemedel inte svarar på behandlingen och att cirka 11 procent av dessa behöver slutenvård [20]. Ett antal studier har undersökt hur misslyckad behandling påverkar kostnaderna. McCombs och medarbetare studerade 6 317 patienter i USA och visade att antidepressiv behandling med tricykliska läkemedel endast lyckades i cirka 10 procent av fallen, vilket är betydligt mindre än de 65–80 procent som brukar anges [44]. Kostnaden för misslyckad behandling beräknades till cirka 1 000 USD per fall året efter det att behandlingen inletts, huvudsakligen beroende på ökat behov av sjukhusvård. Revicki genomförde en prospektiv studie i USA 1990–1993 i syfte att jämföra slutenvårds- och öppenvårdskostnader kopplade till överdos av tricykliska- respektive

SSRI-preparat [54]. Studien visade att slutenvårdskostnaden för patienter som tagit överdos av fluoxetin var signifikant lägre (668 USD) än för dem som tagit överdos av någon tricyklicka (4 691 USD). Beträffande öppenvårdskostnader kunde dock inga signifikanta skillnader noteras.

I en amerikansk retrospektiv databasstudie undersöktes hur kostnaderna påverkades av behandlingsavbrott, behandlingsbyte och olika grader av ordinationsfölsamhet för 1 200 patienter behandlade med något av SSRI-preparaten [68]. Studien visar att kostnaderna under året efter behandlingsstart var högst för gruppen som tvingades byta behandling följt av dem som avbröt behandlingen. Lägst var kostnaderna för dem som fullföljde ordinerad behandling. Studiens resultat bör dock tolkas med försiktighet eftersom man inte korrigerade för eventuella olikheter i patientgrupperna.

Såväl svenska som internationella studier har visat att cirka två tredjedelar av alla självmordsförsök har depression som bakomliggande orsak [55]. En nyligen publicerad australiensisk studie visade på ett statistiskt säkerställt (negativt) samband mellan förskrivningsfrekvens av antidepressiva (främst SSRI-preparat) och självmordsfrekvens åren 1991–2000 [24]. Det var särskilt tydligt bland äldre personer.

Vissa studier har fokuserat på misslyckad behandling som slutligen lett till självmord och kostnaderna kopplade här till. I en studie vid Huddinge Universitetssjukhus beräknades kostnaden för ett självmordsförsök till i genomsnitt 36 000 SEK [57]. Om denna siffra extrapoleras till nationell nivå, skulle det innebära en total kostnad på 220 MSEK. I en tidigare studie beräknades kostnaderna för självmord i Sverige till cirka 450 MSEK år 1970 [32]. Denna siffra är i paritet med kostnaden för samtliga motorfordonsolyckor som uppgick till cirka 500 MSEK samma år. I USA har kostnaden för depressionsrelaterade självmord av unga (15–24 år) beräknats till 1,5 miljarder USD [27].

I en studie drogs slutsatsen att det inte är kostnadseffektivt att förskriva SSRI enbart med hänsyn till risken för självmord [19]. Kostnaden per vunnet levnadsår blir mycket hög. En annan studie kom fram till samma slutsats, nämligen att det är mycket dyrt att förskriva SSRI för

att förhindra självmord [30]. Författarna menade att risken för självmord trots allt är relativt låg och därför inte bör vara någon avgörande faktor vid förskrivningsbedömningen. I en svensk studie som utvärderade ett utbildningsprogram för primärvårdsläkare ansåg man sig dock kunna påvisa god kostnadseffektivitet, främst beroende på färre självmord bland patienter med depression [75]. I en artikel i Läkartidningen hävdades att den minskning i suicidfrekvens som noterats i Sverige under 1990-talet i stor utsträckning berodde på ökad användning av antidepressiva medel [33]. Frågan är dock komplicerad eftersom självmordstalen inte minskat i alla länder som haft en motsvarande ökning av förskrivningen av antidepressiva läkemedel.

Modellstudier baserade på metaanalyser av kliniska data

Simuleringsmodeller, såsom beslutsträdsmodeller och Markovmodeller, har alltmer börjat användas vid ekonomiska utvärderingar och ett stort antal modellstudier avseende kostnadseffektiviteten för olika behandlingar finns publicerade. En fördel med modeller är flexibilitet, dvs att alternativa scenarier kan undersökas i känslighetsanalyser samt att dessa studier kan genomföras relativt snabbt och till en jämförelsevis låg kostnad. Det ökande användandet av modeller har dock varit föremål för kritik [62]. Kritiken har bl a gällt brister i datakvalitet, tvivelaktiga antaganden, bristande transparens etc.

De flesta modellstudier jämför läkemedelsbehandling med SSRI- och tricykliska preparat. Tabell 3 visar resultaten från fem europeiska modellstudier.

Jönsson och Bebbington beräknade de direkta kostnaderna för behandling med paroxetin eller imipramin [35,36]. Kliniska data hämtades från randomiserade kliniska försök och resursutnyttjande från en Delhipanel. En "cost-of-illness"-beräkning genomfördes för att validera panelens uppskattning av behandlingskostnaderna. Ett beslutsträd användes för att beräkna direkta hälso- och sjukvårdskostnader år 1990. Förväntad genomsnittskostnad per patient var relativt likartad, 430 GBP för paroxetin och 424 GBP för imipramin, medan kostnaden per färdig-

behandlad patient var 824 GBP för paroxetin och 1 024 GBP för imipramin. Författarna menar att SSRI-preparat trots betydligt högre pris generellt sett inte är mindre kostnadseffektiva än tricykliska.

En studie visade på en extra kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår för sertralin jämfört med dothiepin på 2 172 GBP, vilket tyder på god kostnadseffektivitet för sertralin [25]. Stewart som utgick från samma modell som Jönsson och Bebbington, är den enda av modellstudierna i Tabell 3 som visar att tricykliska läkemedel är mer kostnadseffektiva än SSRI-preparat [65]. Kostnadsskillnaden mellan preparaten var emellertid liten. Le Pen och medarbetare som genomförde sin studie i Frankrike, fann att behandling med fluoxetin gav upphov till en kostnad av 4 500 USD per vunnet levnadsår [41]. I en tysk studie jämfördes såväl direkta som indirekta kostnader för behandling med antingen citalopram eller olika tricykliska [48]. Man fann att citalopram dominerade tricykliska, dvs att kostnaderna var lägre och effekterna av behandlingen bättre med citalopram.

Tabell 4 visar sex modellstudier från USA och Kanada, som också utvärderar behandling med antingen tricykliska antidepressiva eller selektiva serotoninåterupptagshämmare.

Bentkover och Feighner visade att de totala direkta kostnaderna per patient och år var lägre för paroxetin (2 348 USD) än för imipramin (2 448 USD) [2]. Detta berodde främst på färre behandlingsavbrott med paroxetin och därmed mindre efterföljande slutenvårdskonsumtion.

Hylan jämförde direkta sjukvårdskostnader i relation till effektmåttet ”framgångsrikt behandlad patient” för fluoxetin och imipramin under 6 månader i en amerikansk vårdorganisation (HMO) [31]. Resultatet från modellanalysen visade att fluoxetin var kostnadsbesparande (USD 92) räknat per patient som uppnår remission (kortvarig förbättring).

En studie fann att tricykliska och SSRI-preparat var närmast identiska vad gäller effektivitet, men att tricykliska medförde cirka 20 procent lägre kostnader [59]. En annan studie drog slutsatsen att fluoxetin är

en kostnadseffektiv behandling av egentlig depression trots högre pris än amitriptylin [72]. Woods och Rizzo fann att tricykliska preparat i de flesta fall är minst lika kostnadseffektiva som SSRI [74]. Den kanadensiska myndigheten för utvärdering av medicinsk teknologi (CCOHTA) presenterade år 1997 en omfattande översikt av medicinska och ekonomiska aspekter på tricykliska och SSRI-behandling i Kanada [6]. De ekonomiska resultaten visade att SSRI är mer kostnadseffektiva än tricykliska.

De flesta av ovanstående modellstudier (8 stycken av 11) visar alltså att SSRI-preparat är mer kostnadseffektiva än tricykliska läkemedel och bör väljas före tricykliska vid läkemedelsbehandling av depression.

Revicki och medarbetare fann att nefazodon dominerar både imipramin och fluoxetin räknat på återstående livstid, dvs att kostnaderna är lägre och effekterna (mätta i QALYs) är bättre (Tabell 5) [53].

Studien av O'Brien och medarbetare är något annorlunda jämfört med övriga i Tabell 5, eftersom detta inte är någon modellstudie utan en kostnadsintäktsanalys, som bygger på betalningsviljeansatsen [50]. Syftet med studien var att finna det maximala beloppet ett antal respondenter var villiga att betala för det nya läkemedlet moklobemid och med detta som grund genomföra en kostnadsintäktsanalys och jämföra med fyra tricykliska läkemedel. Inga entydiga slutsatser kunde dras beträffande moklobemid och tricykliska.

Montgomery och medarbetare jämförde kostnader och kostnadseffektivitet för nefazodon och imipramin [46]. Förväntad kostnad per färdigbehandlad patient beräknades till 242 GBP respektive 323 GBP. Författarna drar slutsatsen att nefazodon är mer kostnadseffektiv än imipramin.

Kanadensiska data användes i en studie för att genomföra en kostnadseffektanalys på de tre läkemedelsgrupperna SNRI, SSRI och tricykliska [16]. Studien visar dels att venlafaxin (SNRI) är mer kostnadseffektiv än såväl SSRIs som tricykliska, dels att SSRIs i sin tur är mer kostnadseffektiva än tricykliska.

Brown och medarbetare använde dels en metaanalys som jämförde mirtazapin och amitriptylin, dels en 6-veckors randomiserad kontrollerad studie där mirtazapin jämfördes med fluoxetin [5]. Data om resursutnyttjande och sjukskrivning erhöles från en Delhipanel innehållande psykiatrer och primärvårdsläkare. När kliniska och ekonomiska data kombinerades i ett beslutsträd visade sig mirtazapin vara kostnadseffektivt i förhållande till såväl amitriptylin som fluoxetin.

Norinder och medarbetare [48] använde samma beslutsträd som Brown, men anpassade det till att innefatta behandlingsrutiner och resursutnyttjande i Sverige [5]. Kostnadseffektanalysen visade att mirtazapin dominerade amitriptylin, dvs att kostnaderna var lägre och effekterna (andel friska patienter) bättre med mirtazapin. Jämförelsen med fluoxetin visade att den tillkommande (inkrementella) kostnaden för mirtazapin var cirka 17 200 SEK per tillfrisknad patient, vilket ansågs som kostnadseffektivt. Man bör emellertid notera att den kliniska studie som ligger till grund för jämförelsen endast pågick 6 veckor, vilket torde innebära att mirtazapin gynnas beroende på snabbare anslag än fluoxetin.

I en studie genomfördes en internationell hälsoekonomisk analys i syfte att undersöka kostnadseffektiviteten för venlafaxin jämfört med SSRIs och tricyklika [11]. En beslutsträdsmodell konstruerades och anpassades till tio olika länders (inklusive Sverige) behandlingspraxis och resursutnyttjande i öppenvård respektive slutenvård. Kostnader innefattade "direkta sjukvårdskostnader" och som utfallsmått "framgångsrikt behandlade patienter" respektive "symtomfria dagar". I Sverige liksom i flertalet av de andra länderna visade modellanalysen att venlafaxin var det mest kostnadseffektiva alternativet både i öppen- och slutenvård.

Tabell 6 visar resultaten från några modellstudier inkluderande också andra interventioner än läkemedel.

Kamlet och medarbetare använde en Markovmodell som bas för att utvärdera imipramin och interpersonell terapi med kostnadsnyttoanalys [37]. Läkemedelsbehandling med imipramin visade sig ge såväl

lägre direkta sjukvårdskostnader som bättre förväntad hälsa (mätt som QALYs) jämfört med interpersonell terapi.

Russo och medarbetare utvärderade inte bara tricykliska i jämförelse med SSRI utan även med psykoterapi [59]. Enligt modellanalysen kan psykoterapi väljas om en behandling som kostar USD 56 637 per QALY bedöms som kostnadseffektiv. I annat fall är tricykliska läkemedel att föredra.

Syftet med studien av Valenstein och medarbetare var att studera kostnadseffektiviteten av screening för en hypotetisk kohort av öppenvårdspatienter i 40-årsåldern [69]. Data från publicerade studier användes för att genomföra en kostnadsnyttoanalys med hjälp av en Markovmodell. Screeningen innebar att ett frågeformulär till patienterna ifylldes i samband med läkarbesök och sedan utvärderades av sköterska eller läkare. Modellen omfattar direkta och indirekta kostnader samt QALYs som effektmått. Resultaten visar att screening varje år eller vart femte år leder till en betydande merkostnad per vunnen QALY. Screening vid ett tillfälle leder däremot till en ökad kostnad på cirka 32 000 USD per vunnen QALY, vilket ligger under vanligen tillämpade gränsvärden. Resultaten enligt modellberäkningarna är känsliga för vilka antaganden som görs beträffande kostnaderna för själva screeningen samt den anti-depressiva behandlingens effektivitet.

Det ska slutligen nämnas att de modeller som använts inom depressionsområdet i allmänhet inte är särskilt robusta för förändringar i de inkluderade variablerna. Små förändringar i nyckelvariabler, t ex ”drop-outs” (bortfall), kan förändra resultaten och därmed rekommendationerna om kostnadseffektiv behandling. Detta beror på att det generellt föreligger små skillnader i nyckelvariablerna mellan olika preparat. Många modellstudier innehåller dock känslighetsanalys, där alternativa scenarier prövats för att undersöka resultatens känslighet för alternativa modellantaganden.

Prospektiva studier kopplade till kliniska försök

Information om direkta och indirekta kostnader för olika interventioner kan också inhämtas i samband med kliniska försök. Utformningen av kliniska försök är emellertid sällan optimal för ekonomisk analys. Försöken pågår under begränsad tid och effekten av olika behandlingar mäts ofta på ett sätt som gör det svårt att relatera till kostnader. Till exempel mäts och jämförs vanligen de patienter som kvarstår i studien med ett instrument som mäter graden av depression (Hamiltonskalan). Det kan vidare vara vanskligt att generalisera resultat av kliniska försök till "normala" förhållanden i t ex primärvården [12]. Såväl resursanvändningen som följsamheten av behandlingen kan skilja sig åt.

Endast ett fåtal ekonomiska utvärderingar kopplade till kliniska försök har genomförts inom depressionsområdet. De viktigaste resultaten av fem sådana studier återfinns i Tabell 7.

En fransk studie undersökte 231 patienter, varav 116 tog sertralin och 115 fluoxetin [4]. En kostnadsminimeringsanalys inkluderande både direkta och indirekta kostnader genomfördes. Sertralingruppen visade på både lägre direkta och indirekta kostnader, främst beroende på färre läkar-konsultationer och mindre frånvaro från arbetet.

Sintonen och medarbetare använde data som insamlats vid ett 6-veckors dubbelblindförsök och som jämförde fluoxetin och moklobemid [64]. Resultaten visade på lägre direkta, högre indirekta och lägre totala kostnader för moklobemid. Olika effektmått, såsom patienternas livskvalitet, visade på bättre värden för moklobemid. Flertalet skillnader avseende såväl kostnader som effekter var emellertid inte signifikanta. När författarna relaterade direkta kostnader till de olika effektmåtten drog de slutsatsen att moklobemid var att föredra.

Simon och medarbetare genomförde sin studie i en amerikansk HMO (Health Maintenance Organization) mellan åren 1992–1994 [63]. I studien ingick 536 vuxna patienter med egentlig depression. De forskrevs slumpvis antingen fluoxetin, desipramin eller imipramin. Livskvaliteten skiljde sig inte åt mellan de tre grupperna efter 6 månader. De totala sjukvårdskostnaderna var likartade, med högre läkemedelskostnader

men lägre kostnader för slutenvård och öppenvård för fluoxetingruppen. Författarna gav därför inga förskrivningsrekommendationer.

Studien av Guthrie och medarbetare är en randomiserad kontrollerad studie, där patienterna (n=110) randomiserades till två behandlingsstrategier: Psykodynamisk–Interpersonell terapi (PI) och vanlig behandling, dvs den behandling de tidigare haft (vanligtvis besök hos psykiater) [23]. Behandlingarna pågick under 8 veckor och därefter följdes patienterna upp under 6 månader. Patienter behandlade med PI hade högre kostnader under själva interventionstiden, men dessa högre kostnader komparerades mer än väl av lägre kostnader under uppföljningstiden. Dessutom uppvisade PI-gruppen större förbättringar både vad gällde psykisk sjukdom och social förmåga. Resultaten är svåra att generalisera eftersom de studerade patienterna hade kroniska och ovanligt svårbehandlade depressioner.

Nittio medelålders patienter med egentlig depression randomiserades till behandling med antingen amitriptylin (n=31), citalopram (n=29) eller fluoxetin (n=30) i en tjeckisk studie [29]. Studien inkluderade direkta sjukvårdskostnader och hade en "intention-to-treat" (ITT)-design. Resultaten visar att kostnaden för själva den antidepressiva behandlingen var högre för fluoxetin- och citalopramgruppen men att de totala direkta sjukvårdskostnaderna inte skilde sig åt mellan de tre grupperna.

Retrospektiva studier

Ekonomiska utvärderingar baserade på data från offentliga patientdatabaser är viktiga komplement till utvärderingar kopplade till kliniska försök och simuleringsmodeller. Eftersom dessa offentliga databaser bygger på faktisk sjukvårdskonsumtion undviks de problem man möter när man generaliserar från kliniska studier. Vissa problem finns dock; data avseende indirekta kostnader saknas generellt, kostnaderna kan behöva beräknas utifrån patientavgifter och vissa kroniska sjukdomar kan vara underrapporterade.

Forder och medarbetare använde retrospektiva data avseende behandlingsskostnad och behandlingseffekt för sertralin och för tre tricykliska

preparat (dothiepin, amitriptylin och lofepramin) [18]. Patienter behandlade med sertralin hade lägre genomsnittskostnad huvudsakligen beroende på färre besök hos psykiater. När ett effektmått – minskade depressionssymtom – inkluderades, visade sertralinpatienterna på både lägre kostnader och bättre effekter (se Tabell 8).

I en studie användes data från en amerikansk databas innehållande uppgifter om 3 439 öppenvårdspatienter [10]. Syftet var att utvärdera om de totala årliga hälso- och sjukvårdskostnaderna är olika för patienter behandlade med tricykliska läkemedel (vilken som helst) eller SSRI:s (fluoxetin, sertralin eller paroxetin). Resultaten blev att kostnaderna var betydligt lägre för de patienter som påbörjade behandling med någon SSRI.

I en retrospektiv studie användes 12-månaders data för att utföra en kostnadsminimeringsanalys av paroxetin- respektive imipraminbehandling av öppenvårdspatienter i USA [45]. Resultaten av studien framgår av Tabell 9.

Författarna menar att analysen inte visade på några större skillnader mellan de totala direkta kostnaderna för de båda patientgrupperna, men att kostnadsstrukturen var något olika. Det bör dock noteras att studien baserades på ett litet antal patienter.

I en studie undersöktes de totala direkta kostnaderna för de tre SSRI-preparaten fluoxetin, paroxetin och sertralin under första behandlingsåret för 774 patienter med egentlig depression i en HMO i USA [60]. Kostnaderna för primärvårdsläkarkonsultationer, specialistkonsultationer, laborietester, slutenvård och läkemedel var lägre för fluoxetin, huvudsakligen beroende på att rekommenderade läkemedelsdoser kunde följas. I en studie genomfördes också en analys där man retrospektivt studerade direkta sjukvårdskostnader under en 6-månadersperiod för patienter behandlade med amitriptylin (n=237), citalopram (n=71), fluoxetin (n=411), paroxetin (n=334) eller sertralin (n=286) [61]. Patienter behandlade med citalopram hade signifikant lägre direkta kostnader än patienter behandlade med amitriptylin eller sertralin. Vid jämförelse

mellan citalopram och fluoxetin respektive paroxetin fann man dock inga signifikanta kostnadsskillnader.

Russell och medarbetare använde data från åren 1995 och 1996 på nydiagnostiserade vuxna (n=2 342) behandlade i amerikansk öppenvård (HMO) [58]. Syftet med studien var att studera direkta sjukvårdskostnader under en 6-månadersperiod för patienter behandlade med SSRI-preparaten fluoxetin, paroxetin och sertralín. Ingen kostnadsskillnad kunde påvisas mellan de tre grupperna.

Croghan och medarbetare genomförde en 6-månaders retrospektiv analys av de fyra behandlingskohorterna fluoxetin (n=799), trazodon (n=89), amitriptylin och imipramin (n=104) och disipramin och nortriptylin (n=250) [9]. Inga signifikanta skillnader i totala direkta kostnader kunde påvisas.

Griffiths och medarbetare använde dataarkiv i USA, som omfattade en underliggande population på 1,1 miljoner individer, för att undersöka kostnaderna för sekundärbehandling av depression med antingen venlafaxin (n=188) eller olika tricykliska (n=172) [22]. Kostnadsstrukturen under en 1-årig behandlingstid varierade mellan de två grupperna, men korregerat för olikheter mellan patientgrupperna förelåg inga signifikanta kostnadsskillnader. En uppföljningsstudie inkluderade även patienter behandlade med någon SSRI samt patienter behandlade med något annat antidepressivt preparat än de ovan angivna [67]. Korregerat för olikheter i patientpopulationerna fann man ingen signifikant kostnadsskillnad mellan grupperna.

I en modellstudie försökte man jämföra kostnadseffektiviteten av fluoxetin och kognitiv terapi [1]. Urvalet av studier som modellen baseras på är dock subjektivt. Risken för återinsjuknande under fortsatt läkemedelsbehandling är i de ingående studierna mycket högre än de som ses i en metaanalys av samtliga långtidsstudier med antidepressiva. Prissättningen på fluoxetin avspeglar inte dagens pris som är 3–4 SEK för en 20 mg tablett i jämförelse med studiens antagande om ett pris på 20 SEK. Således är modellens underlag subjektivt och prisjämförelser

inte rättvisande varför någon slutsats om relativ kostnadseffektivitet inte kan dras.

Edgell och kollegor använde amerikanska HMO-data för att studera kostnaderna för patienter som inlett behandling med antingen psykoterapi, något antidepressivt läkemedel, kombinationsbehandling eller ingen behandling alls [15]. Författarna använde en tvåstegs ekonomisk modell för att justera för olikheter i de olika grupperna. Analysen visade att psykoterapigruppen hade högre depressionsrelaterade kostnader men att de totala direkta sjukvårdskostnaderna ändå var lägst för denna grupp.

Kutcher och Robertson genomförde en retrospektiv översikt av 22 ungdomar med akut bipolär sjukdom [40]. Av dessa behandlades 16 med elektrokonvulsiv behandling (ECT) medan 6 fortsatte sin behandling med läkemedel. Tabell 10 visar resultaten av studien.

Baserat på dessa resultat hävdar författarna att ECT-behandling kan vara en lämplig, ändamålsenlig och kostnadseffektiv behandling för ungdomar med svårbehandlad bipolär sjukdom.

En retrospektiv studie genomfördes i USA där totalt 74 patienter behandlades med antingen ECT, olika tricykliska, eller båda [43]. Samtliga patienter svarade på ECT men endast 49 procent svarade på tricykliskabehandling. Dessutom hade ECT-behandlade patienter i genomsnitt 13 färre dagar i slutenvård än tricykliskabehandlade, innebärande en besparing på 6 400 USD per patient. Författarna menar att ECT borde övervägas oftare, speciellt för svårt deprimerade patienter (t ex de med hög självmordsrisk), gamla patienter eller patienter som inte tål biverkningarna av tricykliska läkemedel. Även en annan studie visade att ECT-behandlade patienter hade signifikant lägre slutenvårdskonsumtion än icke ECT-behandlade patienter [51].

Diskussion

Depression ger upphov till betydande samhällsekonomiska kostnader. De indirekta kostnaderna avseende produktionsbortfall är – liksom

för de flesta sjukdomar – högre än de direkta kostnaderna, vilka i regel domineras av slutenvårdskostnader. Det bör påpekas att de verkliga samhällsekonomiska kostnaderna sannolikt är betydligt högre än de siffror som presenteras i ”cost-of-illness”-studier, beroende på att depressions-sjukdomen i hög grad är underdiagnostiserad.

Misslyckad behandling påverkar den totala kostnaden för depression väsentligt och studier har visat att behandlingsavbrott är vanligare vid behandling med tricyklika än med SSRI. Huruvida SSRI bör förskrivas framför tricyklika som ett sätt att minska risken för självmord är omtvistat och litteraturen ger inget entydigt svar på den frågan.

Ett antal europeiska och nordamerikanska modellstudier jämför kostnadseffektiviteten av SSRI-läkemedel och tricykliska läkemedel. Flertalet av dessa studier visar att SSRI är mer kostnadseffektiva än tricyklika. Några studier fann att behandling med nefazodon är kostnadseffektivt jämfört med både SSRI- och tricyklikabehandling. Det bör emellertid noteras att situationen har förändrats sedan dessa studier genomfördes i mitten på 1990-talet. Nefazodon ledde till några fall av leversvikt och sedan dess har förskrivningen av läkemedlet minskat dramatiskt. Två studier kom fram till att läkemedlet venlafaxin var kostnadseffektivt jämfört med både SSRI och tricyklika. Ett par modellstudier visade att mirtazapin är kostnadseffektivt i jämförelse med såväl amitriptylin som fluoxetin. Slutligen visade två modellstudier att psyko-terapi kostade mer än läkemedelsbehandling och en studie att engångs-screening av depression kunde vara kostnadseffektiv.

Endast fem prospektiva studier kopplade till kliniska försök har påträffats. En studie visade att sertralin var mindre kostsamt än fluoxetin och en annan att moklobemid var mindre kostsamt än fluoxetin. Två studier fann inga signifikanta kostnadsskillnader mellan fluoxetin, desipramin och imipramin. En studie visade på god kostnadseffektivitet för psyko-dynamisk–interpersonell terapi. Det är en brist att de prospektiva studierna inom området är så få.

Av de retrospektiva studier som jämfört SSRIs och tricykliska läkemedel, visade två studier att SSRI är mer kostnadseffektiva än tricyklika,

medan tre inte fann några signifikanta skillnader. En studie som jämförde tre SSRI-preparat påvisade att fluoxetin var det minst kostsamma, beroende på att rekommenderade doser kunde följas i större utsträckning. Ytterligare en studie visade att fluoxetinanvändare i större utsträckning kunde följa gällande behandlingsriktlinjer jämfört med patienter behandlade med andra SSRI och med tricykliska. Det finns endast en retrospektiv studie på citalopram och i denna drogs slutsatsen att patienter behandlade med citalopram hade signifikant lägre kostnader än patienter behandlade med amitriptylin eller sertralin. Vid jämförelse med fluoxetin och paroxetin hittades emellertid inga signifikanta skillnader. Ett par studier jämförde venlafaxin med tricykliska och SSRIs men fann ingen skillnad i kostnadseffektivitet. En systematisk litteratursgranskning baserad på sju studier jämförde psykologisk behandling med läkemedelsbehandling. Den psykologiska behandlingen medförde lägst kostnad. Även en amerikansk studie baserad på HMO-data visade på lägre kostnader för psykoterapi jämfört med läkemedelsbehandling. ECT-behandling och läkemedelsbehandling för svårt deprimerade patienter jämfördes i tre studier med få patienter. Resultaten visade att ECT-behandling hade god effekt och innebar kortare slutenvårdsvistelser, med lägre kostnader som följd.

Sammanfattningsvis kan man konstatera att flera modellstudier visar att behandling med SSRI är kostnadseffektiv trots att de har högre pris än tricykliska. Denna slutsats kan däremot inte dras av tillgängliga prospektiva studier, vilka måste anses ha högre bevisvärde. Relativt få studier finns av andra interventioner än läkemedel. Några studier på ECT visar att denna behandling bör övervägas oftare på svårt deprimerade patienter, både av medicinska och ekonomiska skäl. Kostnadseffektiviteten för psykologisk behandling kontra läkemedelsbehandling är svår att uttala sig om då de få studier som finns kommer fram till olika slutsatser.

Slutligen bör det nämnas att hälsoekonomiska data från svensk primärvård saknas nästan helt. Detta gäller exempelvis läkemedlen sertralin och citalopram, som är de mest förskrivna antidepressiva läkemedlen i Sverige. Flertalet studier är amerikanska och amerikansk sjukvård är organiserad och finansierad på ett annat sätt än den svenska. Därtill kommer skillnader i båda absoluta och relativa priser mellan USA och

Sverige. Dessa skillnader gör det vanskligt att överföra resultaten till svensk sjukvård. Det finns således ett behov av hälsoekonomiska studier grundade på svenska förhållanden innan definitiva förskrivningsrekommendationer kan ges.

Tabell 1 Kostnaden för depression i USA (miljarder USD).

	1980 (Stoudemire m fl)	1990 (Greenberg m fl)
Direkta kostnader	2,1	12,4
slutenvård	1,3	8,3
öppenvård	0,6	2,8
läkemedel	0,13	1,2
övrigt	0,05	0,1
Indirekta kostnader	14,2	31,3
dödlighet	10,0	11,7
för tidig död	4,2	7,5
produktionsbortfall på arbetet	–	12,1
Totalt	16,3	43,7

Tabell 2 Direkta kostnader för depression i Sverige 1987, 1991 och 1996 (MSEK, löpande priser och %).

	1987	1991	1991*	1996
Slutenvård	588 (73%)	851 (73%)	491 (60%)	599 (32%)
Öppenvård	157 (20%)	218 (18%)	218 (27%)	489 (27%)
Läkemedel	54 (7%)	103 (9%)	103 (13%)	748 (41%)
Totalt	799 (100%)	1 172 (100%)	812 (100%)	1 836 (100%)

* I denna kolumn har kostnaderna för långvård exkluderats från slutenvårdskostnaden år 1991. Detta för att möjliggöra korrekt jämförelse mellan 1991 och 1996. Genom Ädelreformen 1992 överfördes ansvaret för långvården från landstingen till kommunerna. Kommunernas långvårdskostnader ingår inte i 1996 års siffror.

Källa: Egna beräkningar.

Tabell 3 Resultat från några europeiska modellstudier inom depression.

Författare År, referens	Utvärderade SSRIs	Utvärderade tricyklika	Tidsperiod
Jönsson 1993, 1994 [35,36]	Paroxetin	Imipramin	1 år
Hatziandreu 1994 [25]	Sertralin	Dotiepin	Livstid (från 35)
Stewart 1994 [65]	Sertralin Paroxetin	Imipramin Amitriptylin	1 år
Le Pen 1994 [41]	Fluoxetin	Tricyklika	1 år
Nuijten 1995 [49]	Citalopram	Doxepin Trimipramin Amitriptylin	1 år

Tabell 4 Resultat från några amerikanska och kanadensiska modellstudier inom depression.

Författare År, referens	Utvärderade SSRIs	Utvärderade tricyklika	Tidsperiod
Bentkover 1995 [2]	Paroxetin	Imipramin	1 år
Hylan 1996 [31]	Fluoxetin	Imipramin	6 månader
Russo 1997 [59]	SSRIs	Tricyklika	96 veckor
Venturini 1997 [72]	Fluoxetin	Amitriptylin	9 månader
Woods 1997 [74]	Paroxetin	Imipramin	Ingen tidsangivelse
CCOHTA 1997 [6]	SSRIs	Tricyklika	9 månader

Utvärderings- metod	Modellerings- teknik	Byta till SSRI?	Finansiär
CEA	Beslutsträd	Ja	SmithKline Beecham Ltd
CUA	Markovmodell	Ja	Pfizer International
CMA, CEA	Beslutsträd	Nej	Ej angivet
CMA, CEA	Beslutsträd	Ja	Ej angivet
CEA	Markovmodell	Ja	Lundbeck A/S

Utvärderings- metod	Modellerings- teknik	Byta till SSRI?	Finansiär
CMA	Beslutsträd	Ja	SmithKline Beecham Ltd
CEA	Beslutsträd	Ja	Lilly
CUA	Markovmodell	Nej	Ej angivet
CEA	Beslutsträd	Ja	Ej angivet
CEA	Beslutsträd	Nej	United States Public Health Service
CMA, CEA, CUA	Markovmodell	Ja	Statliga medel

Tabell 5 Resultat från några modellstudier som jämför nyare läkemedel med SSRIs och/eller tricyklika.

Författare År, referens	Utvärderade läkemedel	Tids- period
Revicki 1995 [53]	Nefazodon Fluoxetin (SSRI) Imipramin (tricyklika)	Livstid
O'Brien 1995 [50]	Moklobemid (RIMA) Tricyklika	1 månad
Montgomery 1996 [46]	Nefazodon Imipramin (tricyklika)	1 år
Einarson 1997 [16]	Venlafaxin vs SSRIs vs tricyklika	6 månader
Brown 1999 [5]	Mirtazapin vs dels amitriptylin och dels fluoxetin	6 månader
Norinder 2000 [48]	Mirtazapin vs dels amitriptylin och dels fluoxetin	6 månader
Doyle 2001 [11]	Venlafaxin vs SSRIs vs tricyklika	6 månader

Utvärderings- metod	Modellerings- teknik	Resultat	Finansiär
CUA	Markovmodell	Nefazodon > både fluoxetin och imipramin	Bristol-Myers Squibb
CBA baserad på betalningsvilja		Tvetydigt	Hoffman LaRoche Ltd
CMA, CEA	Beslutsträd	Byt tricyklika mot nefazodon	Bristol-Myers Squibb
CEA	Beslutsträd	Venlafaxin > SSRIs > tricyklika	Wyeth-Ayerst Lab
CEA	Beslutsträd	Mirtazapin bättre än både amitriptylin och fluoxetin	Organon
CEA	Beslutsträd	Mirtazapin bättre än både amitriptylin och fluoxetin	Organon
CEA	Beslutsträd	Venlafaxin > SSRIs och tricyklika	Wyeth-Ayerst Lab

Tabell 6 Resultat från några modellstudier som jämför också andra interventioner än läkemedel.

Författare År, referens	Utvärderade interventioner	Tidsperiod
Kamlet 1995 [37]	Interpersonell terapi Imipramin	Livstid
Russo 1997 [59]	Psykoterapi Tricyklika	96 veckor
Valenstein 2001 [69]	Screening Ingen screening	Livslångt

Tabell 7 Resultat från fem prospektiva studier rörande behandling av depression.

Författare År, referens	Utvärderad terapi	Tidsperiod
Boyer 1998 [4]	Sertralin Fluoxetin	6 månader
Sintonen 1994 [64]	Fluoxetin Moklobemid	6 veckor
Simon 1996 [63]	Fluoxetin Desipramin Imipramin	6 månader
Guthrie 1999 [23]	Psykodynamisk–interpersonell terapi (PI) "Usual care"	8 månader
Hosak 2000 [29]	Amitriptylin Citalopram Fluoxetin	6 månader

Utvärderingsmetod	Modellerings-teknik	Resultat	Finansiär
CUA	Markovmodell	Imipramin > Interpersonell terapi	National Institute of Mental Health
CUA	Markovmodell	Om bet viljan > US \$ 56 637/QALY välj psykoterapi	Ej angivet
CUA	Markovmodell	Screening varje år eller vart 5:e blir mycket dyrt. Engångsscreening kostnadseffektivt	Statliga medel

Utvärderingsmetod	Resultat	Finansiär
CMA	Sertralin > fluoxetin	Pfizer
CEA, CUA	Moklobemid > fluoxetin	Ej angivet
CMA (QoL-värden presenterade separat)	Likartade kostnader Inga förskrivningsrekommendationer	Lilly
CMA (QoL-värden presenterade separat)	PI terapi > "Usual care"	Statliga medel
CMA	Likartade direkta sjukvårds-kostnader	Ej angivet

Tabell 8 Kostnaden per färdigbehandlad patient (patientens tillstånd mycket förbättrat) enligt Forder och medarbetare [18] (1993/94 års priser, GBP).

Kostnadspost	Sertralin ("intention to treat")	Tricyklika
Läkemedel	634	176
Läkemedel, hälso- och sjukvård och social service	1 882	2 490
Total kostnad (exkl informell vård)	23 493	32 760
Total kostnad (inkl informell vård)	24 286	34 419

Tabell 9 Resultat från en retrospektiv studie rörande behandling av depression [45]. Genomsnittskostnad per patient och år (USD).

	Paroxetin (n=8)	Imipramin (n=8)
Läkemedel	630,44	80,16
Besök hos psykiatriker	984,38	987,19
Blodtester	–	94,50
Slutenvård	–	339,68
Total direkt kostnad	1 614,82	1 501,53

Tabell 10 Resultat från en retrospektiv studie rörande behandling av depression jämförande ECT och läkemedelsbehandling [40].

	ECT	Läkemedels- behandling
Genomsnittlig slutenvårdstid/ patient	73,8 dagar	176 dagar
Genomsnittlig slutenvårdskostnad/ patient	Can\$ 58 608	Can\$ 143 264
Genomsnittligt BPRS-värde vid utskrivning*	12,9	20
Biverkningar, incidens	28% (huvudvärk, förvirring)	Uppgift saknas

* BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)-värdet var ungefär lika för de båda grupperna vid intagning. Ett lägre värde indikerar färre depressionssymtom och vice versa.

Referenser

1. Antonuccio DO, Thomas M, Danton WG. A cost-effectiveness analysis of cognitive behaviour therapy and fluoxetine (Prozak) in the treatment of depression. *Behavior Therapy* 1997;28:187-210.
2. Bentkover JD, Feighner J. Cost Analysis of Paroxetine versus Imipramine in Major Depression. *Pharmacoeconomics* 1995;8: 223-32.
3. Beuzen JN, Ravily VF, Souetre EJ, Thomander L. Impact of fluoxetine on work loss in depression. *International Clinical Psychopharmacology* 1993;8: 319-21.
4. Boyer P, Danion JM, Bisserbe JC, et al. Clinical and Economic Comparison of Sertraline and Fluoxetine in the Treatment of Depression. A 6-month Double-Blind Study in a Primary-Care Setting in France. *Pharmacoeconomics* 1998;13:157-69.
5. Brown MCJ, Nimmerichter AA, Guest JF. Cost-effectiveness of mirtazapine compared to amitriptylin and fluoxetin in the treatment of moderate and severe depression in Austria. *Eur Psychiatry* 1999;14:230-44.
6. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. A Clinical and Economic Evaluation of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Major Depression. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 1997.
7. Claxton AJ, Chawla AJ, Kennedy S. Absenteeism among employees treated for depression. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 1999;41:605-611.
8. Croft-Jeffreys C, Wilkinson G. Estimated costs of neurotic disorder in the UK General Practice, 1985. *Psychological Medicine* 1989;9:337-353.
9. Croghan TW, Lair TJ, Engelhart L, Crown, et al. Effect of Antidepressant Therapy on Health Care Utilization and Costs in Primary Care. *Psychiatric Services* 1997;48:1420-6.
10. Crown WH, Hylan TR, Meneades L. Antidepressant Selection and Use and Healthcare Expenditures – An Empirical Approach. *Pharmacoeconomics* 1998;13: 435-48.
11. Doyle JJ, Casciano J, Arikian S, Tarride J-E, Gonzalez MA, Casciano R. A Multinational Pharmacoeconomic Evaluation of Acute Major Disorder (MDD): a Comparison of Cost-Effectiveness Between Velafaxine, SSRIs and TCAs. *Value in Health* 2001;4(1):16-31.
12. Drummond MF, Stoddart GL. *Economic Analysis and Clinical Trials. Controlled Clinical Trials* 1984;5:115-28.
13. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, et al., *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Second ed. 1997, New York: Oxford University Press. 305.
14. Druss BG, Schlesinger M, Allen HM. Depressive symptoms, satisfaction with health care, and 2-year work outcomes in an employer population. *American Journal of Psychiatry* 2001;158(5):731-734.
15. Edgell ET, Hylan TR, Draugalis JR, Coons SJ. Initial treatment choice in

depression: impact on medical expenditures. *Pharmacoeconomics* 2000;17(4): 371-372.

16. Einarson TR, Addis A, Iskudjian M, Shane L. Pharmacoeconomic Analysis of Venlafaxine in Depression. *The American Journal of Managed Care* 1997;3(3, suppl): S52.

17. Finkelstein SN, Berndt ER, Greenberg PE, et al. Improvement in subjective work performance after treatment of chronic depression: some preliminary results. *Psychopharmacol Bull* 1996;32: 33-40.

18. Forder J, Kavanagh S, Fenyo A. A comparison of the cost-effectiveness of sertraline versus tricyclic antidepressants in primary care. *Journal of Affective Disorders* 1996;38:97-111.

19. Freemantle N, House A, Song J, Mason JM, Sheldon TA. Prescribing selective serotonin reuptake inhibitors as strategy for prevention of suicide. *BMJ* 1994;39:249-53.

20. Gerner R, Estabrook W, Steuer J, et al. Treatment of geriatric depression with trazodone, imipramine and placebo: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1980;41:216-20.

21. Greenberg PE, Stiglin LE, Finkelstein SN, Berndt ER. The Economic Burden of Depression in 1990. *J Clin Psychiatry* 1993;54:405-18.

22. Griffiths RI, Sullivan EM, Frank RG, Strauss MJ, Herbert RJ, et al. Medical resource use and cost of venlafaxin or tricyclic antidepressant therapy following selective serotonin reuptake inhibitor

therapy for depression. *Pharmacoeconomics* 1999;15(5):495-505.

23. Guthrie E, Moorey J, Margison F, Barker J, Palmer S, et al. Cost-effectiveness of Brief Psychodynamic-Interpersonal Therapy in High Utilizers of Psychiatric Services. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56: 519-26.

24. Hall WD, Mant A, Mitchell PB, Rendle VA, Hickie IB, McManus. Association between antidepressant prescribing and suicide in Australia, 1991-2000: trend analysis. *BMJ* 2003;326:1008-1011.

25. Hatzianandreu EJ, Brown RE, Revicki DA, et al. Cost Utility Maintenance Treatment of Recurrent Depression with Sertraline Versus Episodic Treatment with Dothiepin. *Pharmacoeconomics* 1994;5:249-64.

26. Henriksson F, Hjortsberg C, Rehnberg C, Ödegaard K. Läkemedlen och sjukvårdskostnaderna – några utvecklingslinjer. IHE Working Paper 1997:6.

27. Henry JA, Rivas CA. Constraints on Antidepressant Prescribing and Principles of Cost-Effective Antidepressant Use. Part 1: Depression and its Treatment. *Pharmacoeconomics* 1997;11:419-443.

28. Hodgson TA, Meiners MR. Cost-of-illness methodology: A guide to assessment practices and procedures. *Milbank Memorial Fund Quarterly/Health and Society* 1982;60:429-91.

29. Hosak L, Tuma I, Hanus H, et al. Costs and outcomes of use of amitriptyline, citalopram and fluoxetine in major depression: exploratory study. *Acta Medica* 2000;43:133-137.

30. Hotopf M, Lewis G. Suicide and the cost-effectiveness of antidepressants. *British Journal of Psychiatry* 1997;170: 88-91.
31. Hylan TR, Kotsonos JG, Andersen JS, et al. Comparison of a decision analytic model with results from a naturalistic economic trial: an application to evaluating alternative antidepressants. *Am J Manag Care* 1996;2:1211-23.
32. Hörte L-G, Johannsson P-A. Själv-mordens samhällskostnader i jämförelse med trafikolyckorna. *Läkartidningen* 1975;72:715-718.
33. Isacson G. Själv-mordsfrekvensen ner med 25 procent. Ökad användning av antidepressiva medel sannolikt främsta orsaken. *Läkartidningen* 2000;97:1644-1650.
34. Johannesson M. *Theory and Methods of Economic Evaluation of Health Care*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, 1996.
35. Jönsson B, Bebbington P. Economic studies of the treatment of depressive illness. In *Health Economics of Depression*, edited by Jönsson B and Rosenbaum J. John Wiley and Sons Ltd, Chichester, 1993:35-48.
36. Jönsson B, Bebbington PE. What Price Depression? The Cost of Depression and the Cost-Effectiveness of Pharmacological Treatment. *British Journal of Psychiatry* 1994;164:665-73.
37. Kamlet MS, Paul N, Greenhouse J, et al. Cost Utility Analysis of Maintenance Treatment for Recurrent Depression. *Controlled Clinical Trials* 1995;16:17-40.
38. Katzelnick DJ, Kobak KA, Greist JH, et al. Effect of primary care treatment of depression on service use by patients with high medical expenditures. *Psychiatric Services* 1997;48:59-64.
39. Kind P, Sorensen J. The cost of depression. *International Clinical Psychopharmacology* 1993a;7:191-95.
40. Kutcher S, Robertson H. Electroconvulsive Therapy in Treatment-Resistant Bipolar Youth. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 1995;5: 167-75.
41. Le Pen C, Levy E, Ravily V, Beuzen JN, Meurgey F. The cost of treatment dropout in depression. A cost-benefit analysis of fluoxetine vs. tricyclics. *Journal of Affective Disorders* 1994;31:1-18.
42. Luber MP, Hollenburg JP, Williams-Russo P, DiDomenico TN, Meyers BS, et al. Diagnosis, treatment, comorbidity and resource utilization of depressed patients in a general medical practice. *Int J Psychiatry in Medicine* 2000;30(1):1-13.
43. Markowitz J, Brown R, Sweeney J, Mann JJ. Reduced Length and Cost of Hospital Stay for Major Depression in Patients Treated with ECT. *Am J Psychiatry* 1987;144:1025-28.
44. McCombs, Nichol MB, Stimmel GL, et al. The Cost of Antidepressant Drug Therapy Failure: A Study of Antidepressant Use Patterns in a Medicaid Population. *J Clin Psychiatry* 1990;51: 60-9.
45. Melton ST, Kirkwood CK, Farrar TW, Brink DD, Carroll NV. Economic Evaluation of Paroxetine and

- Imipramine in Depressed Outpatients. *Psychopharmacology Bulletin* 1997;33: 93-100.
46. Montgomery SA, Brown RE, Clark M. Economic Analysis of Treating Depression with Nefazodone v Imipramine. *British Journal of Psychiatry* 1996;168:768-71.
47. National Board of Health and Welfare. Klassifikation av sjukdomar 1987. Systematisk förteckning, ISBN 91-38-09347-2, Liber Förlag, Stockholm, 1986.
48. Norinder A, Nordling S, Häggström L. Depressionsbehandling och kostnadseffektivitet. Priset per tablett dålig indikator i ett samhällsekoniskt perspektiv. *Läkartidningen* 2000;97:1693-1700.
49. Nuijten MJC, Hardens M, Souetre E. A Markov Process Analysis Comparing the Cost Effectiveness of Maintenance Therapy with Citalopram versus Standard Therapy in Major Depression. *Pharmacoeconomics* 1995;8:159-68.
50. O'Brien BJ, Novosel S, Torrance G, Streiner D. Assessing the Economic Value of a New Antidepressant. *Pharmacoeconomics* 1995;8:34-45.
51. Olfson M, Marcus S, Sackeim HA, et al. Use of ECT for the Inpatient Treatment of Recurrent Major Depression. *Am J Psychiatry* 1998;155:22-9.
52. Panzarino PJ, Nash DB. Cost-effective treatment of depression with selective serotonin reuptake inhibitors. *American Journal of Managed Care* 2001;7(2):173-184.
53. Revicki DA, Brown RE, Palmer W, et al. Modelling the Cost Effectiveness of Antidepressant Treatment in Primary Care. *Pharmacoeconomics* 1995;8:524-40.
54. Revicki DA, Palmer CS, Phillips DS, et al. Acute Medical Costs for Fluoxetine versus Tricyclic Antidepressants: A Prospective Multicentre Study on Antidepressant Drug Overdoses. *Pharmacoeconomics* 1997;11:48-55.
55. Rihmer Z, Rutz W, Barsi J. Suicide rate, prevalence of diagnosed depression and prevalence of working physicians in Hungary. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1993;88:391-394.
56. Rice DP. Estimating the cost of illness. *Health Economics Series No.6, Public Health Service*. Washington DC: US Government Printing Office, 1966.
57. Runeson B, Wasserman D. Management of Suicide Attempters: What are the Routines and the Costs? *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1994;90:222-8.
58. Russell JM, Berndt ER, Miceli R, et al. Course and cost of treatment for depression with fluoxetine, paroxetine, and sertraline. *Am J Manag Care* 1999;5(5): 597-606.
59. Russo L, Curley C, Yuan Z, Singer M. Cost Effectiveness of Drugs vs Psychotherapy for Moderate Depression in the Primary Care Setting. *The American Journal of Managed Care* 1997; 3(3, suppl):S25.
60. Sclar DA, Robinson LM, Skaer T, et al. Antidepressant pharmacotherapy: economic evaluation of fluoxetine, paroxetine and sertraline in a health maintenance organization. *J Int Med Res* 1995;23: 395-412.
61. Sclar DA, Skaer TL, Robinson LM, Galin RS. Economic Appraisal of Citalopram in the Management of

- Single-Episode Depression. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(5):47S-54S.
62. Sheldon TA. Problems of using modeling in the economic evaluation of health care. *Health Economics* 1996;5:1-11.
63. Simon GE, VonKorff M, Heiligenstein JH, et al. Initial Antidepressant Choice in Primary Care. *JAMA* 1996; 275:1897-1902.
64. Sintonen H, Lönnqvist J, Kiviruusu O. Cost-effectiveness/utility analysis of two drug regimes in the treatment of depression. Working Paper 37, National Centre for Health Program Evaluation, Melbourne, 1994.
65. Stewart A. Antidepressant pharmacotherapy: cost comparison of SSRIs and TCAs. *British Journal of Medical Economics* 1994;7:67-79.
66. Stoudemire A, Frank R, Hedemark N, Kamlet M, Blazer D. The Economic Burden of Depression. *General Hospital Psychiatry* 1986;8:387-94.
67. Sullivan EM, Griffiths RI, Frank RG, Strauss MJ, Herbert RJ, et al. One-Year Costs of Second-Line Therapies for Depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61: 290-298.
68. Thompson D, Buesching D, Gregor KJ, Oster G. Patterns of antidepressant use and their relation to costs of care. *Am J Managed Care* 1996;2:1239-1246.
69. Valenstein M, Vijan S, Zeber JE, Boehm K, Buttar A. The Cost-Utility of Screening for Depression in Primary Care. *Ann Intern Med* 2001;134:345-360.
70. Weinstein MC, Stason WB. *Hypertension: a policy perspective*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1976.
71. Wells KB, Stewart A, Hays RD, et al. The Functioning and Well-being of Depressed Patients – Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989; 262:914-19.
72. Venturini F, Hay JW. Cost-Effectiveness Analysis of Fluoxetine versus Amitriptyline as Initial Treatment of a Major Depressive Episode in Primary Care. *The American Journal of Managed Care* 1997;3(3, suppl):S25.
73. West R. *Depression*. Office of Health Economics. London 1992.
74. Woods SW, Rizzo JA. Cost-effectiveness of antidepressant treatment reassessed. *British Journal of Psychiatry* 1997;170: 257-63.
75. Wålinder J, Carlsson P, Rutz W. The economic impact of an educational programme on diagnosis and treatment of depression in Sweden. In *Health Economics of Depression*, edited by Jönsson B and Rosenbaum J. John Wiley and Sons Ltd, Chichester, 1993:97-110.
76. Zhang M, Rost KM, Fortney JC, Smith GR. A Community Study of Depression Treatment and Employment Earnings. *Psychiatric Services* 1999;50: 1209-13.

Presentation av projektgruppen och externa granskare

Projektgrupp

Marie Åsberg

Professor, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Finn Bengtsson

Professor, Institutionen för Klinisk Farmakologi, Hälsouniversitetet, Linköping

Bo Hagberg

Professor, Avdelningen för Gerontologi och Äldrevård, Lunds universitet, Lund

Freddie Henriksson

Civilekonom, medicine doktor, Pfizer AB, Stockholm

Ingrid Håkanson

Projektassistent, SBU, Stockholm

Ingvar Karlsson

Docent, Verksamhet för Neuropsykiatri, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Mölndal

Siv Kimbré

Fd avdelningschef, Stockholm

Anne-Liis von Knorring

Professor, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Ingvar Krakau

Docent, universitetslektor, Allmänmedicinska enheten, Karolinska Universitetssjukhuset

Aleksander Mathé

Professor, Farmakologiska institutionen, Karolinska Institutet,
Stockholm

Björn Mårtensson

Universitetslektor, Psykiatri Centrum Karolinska,
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Håkan Ornander

Psykolog, Lund

Sten Thelander

Projektledare, sakkunnig i psykiatri, SBU, Stockholm

Externa granskare

Bengt-Åke Armelius

Professor i psykologi, Institutionen för Psykologi, Umeå universitet,
Umeå

Per Bech

Professor, dr med, Psykiatrisk Forskningsenhed, Frederiksborg Amt,
Hillerød, Danmark

Lars F Gram

Professor Emeritus i Klinisk Farmakologi, dr med, Institut for sundheds-
tjenesteforskning, Syddansk Universitet, Odense, Danmark

Bengt Mattsson

Professor i allmänmedicin, Avdelningen för Allmänmedicin,
Sahlgrenska Akademien, Göteborgs universitet, Göteborg

Lil Träskman-Bendz

Professor, Psykiatriska kliniken, Lunds Universitetssjukhus, Lund

Bindningar och jäv

SBU kräver att alla som deltar i projektgrupper lämnar skriftliga deklarationer avseende potentiella bindningar eller jäv. Sådana intressekonflikter kan föreligga om medlem i gruppen får ekonomisk ersättning från part som kan ha intresse i de frågor gruppen studerar. Gruppens ordförande och SBU tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle kunna försvåra en objektiv värdering av kunskapsunderlaget och ger vid behov förslag till åtgärder.

Inom projektgruppen har följande medlemmar deklarerat någon form av arvoderade samband med frågeställningar och depression.

Marie Åsberg

Forskningsprojekt med försäkringsbolaget AFA
(ägt av arbetsmarknadens parter)

Freddie Henriksson

Anställd av Pfizer sedan 2002-09-01

Ingvar Karlsson

Konsultuppdrag åt Orgonon, H Lundbeck AB

Anne-Liis von Knorring

Konsultuppdrag åt Celltech AB

Ingvar Krakau

Forskningsprojekt med finansiering från Astra Zeneca

Björn Mårtensson

Medlem i stipendiekommitté på Ratiopharm AB

Vetenskaplig rådgivare åt Bristol-Myers Squibb AB vid ett tillfälle

Konsultuppdrag åt Bristol-Myers Squibb AB, Eli Lilly Sweden AB och Pfizer AB

Forskningsprojekt med finansiering från Astra Zeneca Sverige AB, Pfizer AB, Wyeth Lederle Nordiska AB och H Lundbeck AB

Övriga i gruppen har inte angivit några potentiella intressekonflikter.

Ordlista

ACTH	Adrenocorticotropt hormon – hormon från hypofysen som stimulerar binjurebarkens utsöndring av kortisol
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder (uppmärksamhetsstörning och/eller hyperaktivitetssyndrom). Tillstånd som debuterar i barndomen, men som också kan kvarstå i vuxen ålder
Alexitymi	Oförmåga att uttrycka känslor i ord och benägenhet att istället beskriva dessa i kroppsliga symtom
Amygdala	Mandelformad grupp nervceller under tinningsloben i hjärnan. Central roll i varseblivning och reglering av känslor
Anabola steroider	En grupp hormoner som har det manliga könshormonet testosterons funktion att öka muskelmassan
Anestesia dolorosa	Ansiktssensation som beskrivs som samtidig känslolöshet och likväl svår brännande smärta. Kan uppstå efter kirurgi, efter vissa tandingrepp eller som komplikation till Hortons ansiktsvärk
Anhedoni	Smärtsam oförmåga att uppleva känslor (till skillnad från alexitymi där man inte är medveten om denna oförmåga)
Anticipation	Förväntan
Antagonist	I farmakologisk terminologi en kroppsegen eller syntetisk substans som blockerar en viss slags mottagarmolekyl (receptor) i cellväggen

Antikonvulsiva läkemedel	Medel mot epilepsi, i växande utsträckning använda för att behandla bipolär sjukdom
Autonomi	Självständighet
Bensodiazepiner	En grupp läkemedel som är kramphämmande, ångstdämpande och ofta sömngivande
Bias	Förutfattad mening. I forskningssammanhang ett metodproblem som ökar risken för systematiska tolkningsfel
Bimodal	”Tvåpucklad”. När en fördelning av mätningar ger intryck av att avbilda två skilda grupper
Biopsi	En grupp metoder för att ta ett vävnadsprov från en levande individ
Bipolär	Ordagrant tvåpolig. Syftar på den grupp depressions-sjukdomar som har episoder med både sänkt och förhöjt stämningsläge. Kallades tidigare manodepressiv sjukdom
Cerebrovaskulär	Hjärnans blodkärssystem
Coping	Anpassningsförmåga
Cut-off-punkter	I förväg bestämd gräns på ett mätinstrument
Cyklotymi	En mildare form av bipolär sjukdom, där svängningarna inte är lika stora
Delirium acutum	Sällsynt akut förvirringstillstånd, förenat med feber, elektrolyttrubbning och hög mortalitet. Orsaken är okänd
DST	Dexamethasone Supression Test. Ett laboratorietest för att undersöka i vilken utsträckningen hjärnans normala reglering av cortisolinsöndringen från binjurarna fungerar. Inte sällan patologiskt vid svårare depressioner
Duration	Varaktighet

ECA	The Epidemiologic Catchment Area Study. Den första stora befolkningsstudien av psykisk ohälsa i USA
Ecstasy	En amfetaminliknande kemisk substans som används mycket i klubb- och musikmiljöer
ECT	Elektroconvulsive Therapy. Behandling av djupa depressioner där en elektrisk ström genom hjärnan utlöser ett epileptiskt anfall, men under narkos och med musklerna avslappnade
Endogenicitet	Något som orsakas av inre (biologiska) faktorer
Epidemiologisk	Kommer av epidemiologi – vetenskapen om sjukdomars utbredning och förhållande till olika risk- och häls faktorer
Etiologi	Orsak
Heritabilitet	Ärftlighet
Hypomani	Måttligt förhöjt stämningsläge som inte har manins svårighetsgrad
Incidens	Antalet nya fall av en viss sjukdom under en viss tidsperiod, ofta 1 år
Ischemisk	Syrefattig, oftast i samband med hjärt-kärlsjukdomar
Item	Enskild fråga i frågeformulär eller skala
Kardiovaskulär	Hjärt-kärlrelaterad
Kindlingfenomen	Ett neurofysiologiskt begrepp som syftar på att en nervcell som stimuleras upprepade gånger, utan att hinna återhämta sig efter urladdning, aktiveras av allt svagare impulser. Vissa psykiatriska forskare har försökt applicera detta fenomen på iakttagelsen att episoder av depressions sjukdomar ibland verkar inträffa med allt kortare friska mellanperioder

Kognitiv	Relaterat till oftast medvetna eller potentiellt medvetna tankeverksamheter
Komorbiditet	Samsjuklighet, ofta syftande på förekomsten av mer än en psykiatrisk störning hos samma person
Kortikosteroider	Samlingsnamn för två slags hormoner som bildas i binjurarna. Glukokortikosteroider är förhöjda vid vissa stresstillstånd, och ibland vid depressioner, särskilt av svårare natur
Kotymi	Ett begrepp som inte är allmänt accepterat, men som syftar på den samtidiga förekomsten av depressiva symtom och ångeststörning utan att dessa var för sig uppfyller kriterier för en formell diagnos
Kronicitet	Långdraget sjukdomsförlopp utan tillfrisknande
Maladaptivitet	Anpassningsstörning
Melankoli	En särskild depressionsform med framträdande kroppsliga symtom, ofta mätbara biokemiska förändringar och svag effekt av ospecifika stödåtgärder
Multiaxial	Flerdimensionell – i psykologi och psykiatri syftande på hur en individs problem och starka sidor måste beskrivas i flera dimensioner (eller utefter flera axlar om man tänker sig ett koordinatsystem)
Narcissistisk	Självcentrerad och med en orealistiskt hög, men samtidigt bräcklig självuppskattning. I svårare former en slags personlighetsstörning
NEMESIS	Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. En stor holländsk studie av förekomsten av psykiska störningar i befolkningen
Neuroleptika	En grupp läkemedel som används främst för att behandla schizofreni och andra psykotiska sjukdomar

NIMH	National Institute of Mental Health. USA:s federala psykiatriska forskningsinstitut som finansierar både laborativ och klinisk forskning med mycket stora belopp
Partiell	Delvis
Patofysiologisk	Mekanismer bakom sjukdomsutveckling
Patoplastisk	Hur egenskaper hos individen påverkar hur en sjukdom yttrar sig
Personår	Risktid för en befolkningsgrupp, dvs den sammanlagda tid som gruppen utsatts för en viss risk
Postpartum	Tiden omedelbart efter förlossningen
Prediktor	Faktor av betydelse för en sjukdoms förlopp eller en behandlings effekt
Prevalens	Den totala förekomsten av sjukdomsfall i en viss befolkning vid en viss tidpunkt
Prodromal-stadium	Tidig sjukdomsfas då bara få eller milda symtom är märkbara
Prospektiv	Framåtriktad – ofta om undersökningar där man följer en grupp över tid
Psykometrisk	Egenskaper hos ett psykologiskt mätinstrument
Puerperalpsykos	En psykos som uppträder veckorna efter förlossningen. Drabbar ungefär 1/1 000 och är oftast uttryck för en underliggande psykisk sjukdom, oftast bipolärt syndrom
Rapid cycling	Bra svensk översättning saknas, men syftar på den grupp personer med bipolär sjukdom som har minst fyra sjukdomsepisoder under 1 år

Recidiv	Återfall (omfattar båda de engelska begreppen ”relapse” och ”recurrence” där det första syftar på återinsjuknande i en pågående sjukdomsepisod och det senare på insjuknande i en ny episod)
Recurrent brief depression	En nu etablerad diagnos som gäller personer som har täta depressionsepisoder som har svårighetsgrad, men inte varaktighet, för att uppfylla kriterierna för egentlig depression
Remission	Tillfrisknande från en sjukdomsepisod
Score	Poängsumman på en eller samtliga frågor i ett psykologiskt instrument
Screening	Samlingsterm för alla metoder att upptäcka sjukdomar tidigt, eller innan de blivit kliniskt märkbara
Sedation	Trötthets- eller lugnframkallande egenskap
Serotonin	Tillsammans med noradrenalin och dopamin de tre klassiska signalämnena som visats vara inblandade i de flesta psykiska störningar
Sociotropi	Personlighetsdrag som kännetecknas av starkt behov av social närhet och bekräftelse
Somatisering	Att omedvetet uttrycka psykiska problem i kroppsliga symtom
Somatiserings-syndrom	En psykisk störning som domineras av ett flertal somatiseringsområden
Somatoforma	Ett samlande namn för olika tillstånd som präglas av somatisering
Submissiv	Undergiven
Suicid	Själv mord

Traumatisera	Orsaka skada (kroppslig eller psykisk)
Unipolär	Depressivt tillstånd som enbart ger symtom i den depressiva eller den maniska riktningen. Enbart maniska syndrom är mycket sällsynta
Vulnerabilitet	Sårbarhet

Appendix 1. Kvalitetsmall

Baserad på olika publicerade mallar och i viss utsträckning anpassad till studier där dubbelblindning inte är möjlig (organisatoriska interventioner, psykoterapi, TMS, VNS). Projektgruppen utarbetade i samarbete med projektgrupperna för ångestbehandling och behandling av beroendeproblem en mall för värdering av såväl intern validitet (minimerad risk för systematiska fel) och extern validitet (grad av generaliserbarhet). Eftersom det inte finns några empiriskt säkerställda samband mellan summan av kvalitetspoäng och studiens trovärdighet användes inte summapoängen som en grund för att utesluta studier. Mallen testades genom att hela projektgruppen läste ett slumpurval av studier och kvalitetsskattade dessa. Interbedömarreliabiliteten var tillfredsställande. På flera områden upprepades bedömningen av samstämmighet i kvalitetsbedömning efter en tids arbete med litteraturgranskning. Även då var överensstämmelsen god.

Eftersom många centrala studier genomförts innan införandet av operationella diagnossystem i mitten av 1970-talet har dessa likväl tagits med. I varje fall i de tidigare europeiska studierna av läkemedel och ECT överensstämmer diagnostiken väl med moderna kriterier. Vissa psykoterapistudier från 1970- och 1980-talen har dock patienter med tveksam klinisk depressionsnivå och dessa redovisas mer för att de beskriver terapeutiska tekniker än för att de ger något tyngre bidrag till effektvärderingen.

Kvalitetsskala, med kriterier

		Helt adekvat = 3	Vissa brister = 2	Oaccep- tabel = 1
Metaanalyser	A. Artikelurval, sökmetod B. Diagnostik C. Behandlings- beskrivning D. Effektmått			
Randomiserade kontrollerade studier	A. Randomiserings- metod B. Blindning C. Patientrekrytering, urval D. Diagnostik E. Kontrollbehandling effektkalkyl F. Underlag för effektkalkyl G. Effektmått H. Multicenterstudie I. Behandlings- genomförande J. Totala behandlings- situationen K. Biverknings- registrering L. Statistisk metod			
Kohortstudier	Hantering av bias			
Fall-kontroll- studier	Hantering av bias			

Metaanalyser

A. Urval. Sökstrategi. Diskussion av publiceringsbias

Högsta poäng får en metaanalys där man angivit sökstrategi och där man även efterfrågat och fått kompletterande data från författare till inkluderade

studier. Man har också redovisat inklusions- och exklusionskriterier. Det ska framgå hur man gjort kvalitetsbedömningen av inkluderade studier. Lägsta betyg ges om inga uppgifter lämnas om sökstrategi och urvalsprinciper, eller om studier av låg kvalitet inkluderats utan särskild diskussion.

B. Diagnostiska överväganden. Heterogenitetsvärdering

Högsta betyg sätts om man gjort separata analyser på subgrupper av studier med samma diagnostiska system. Beräkningar ska också ha gjorts om exklusion av studier med extremt avvikande resultat påverkar analysen. Ej acceptabelt, en 1:a, ges om man slagit samman studier av mycket varierande patientmaterial utan att ens diskutera problem med detta.

C. Behandlingsbeskrivning

Högsta betyg sätts om det antingen kvantitativt eller kvalitativt är visat om variation i behandling påverkar effektstorleken, eller att sådan variation inte förekommer. Det är ett uttryck för dålig kvalitet och ger en 1:a, om man utan diskussion slår samman studier med varierande behandlingsformer och behandlingsintensitet.

D. Effektmått

Högsta betyg ges om man kunnat standardisera effektmått mellan studier eller gjort subgruppsanalyser baserade på valt effektmått. Lägsta poäng ges om man inte diskuterat problemet med val av primärt effektmått i studier med multipla sådana.

Randomiserade kontrollerade studier

A. Randomisering

För en 3:a krävs att det av artikeln framgår att randomiseringen har gjorts på sådant sätt att behandlaren ej kan påverka proceduren. En 1:a ges om patientfördelningen gjorts på basen av besöksdag, födelsedag eller liknande.

B. Blindning

För 3:a krävs att blindningsproceduren beskrivs tydligt och adekvat. När behandlare eller patient inte kan vara ovetande om behandlingstyp (kirurgi, psykoterapi, ECT) krävs istället att behandlingseffekt och biverkningar registreras av en oberoende bedömare utan kännedom om använd behandling. En 1:a ges om blindningen missköts (t ex att placebo och aktiv substans förpackats i olika förpackningar, haft olika storlek etc).

C. Patientrekrytering och urval

För en 3:a krävs att den totala patientpopulationen (t ex alla med den aktuella diagnosen under en viss tidsperiod på en öppenvårdsmottagning) redovisas och vilka skäl som gjort att inte alla potentiellt inkluderbara patienter faktiskt inkluderats. Tiden under vilken patienterna rekryteras ska också vara angiven. En 2:a ges om populationen är adekvat men bara mycket få randomiseras (problem med extern validitet). En 1:a ges till studier där det inte anges hur patienterna rekryterats, eller man inte kan utesluta att det rör sig om friska frivilliga.

D. Kriterier för diagnos och urval

För en 3:a krävs att ett operationellt diagnossystem använts, att man även systematiskt skattat förekomsten av andra psykiska störningar än den behandlade (t ex med speciellt instrument som SCID, eller åtminstone med checklistor för de vanliga axel I- och axel II-diagnoserna), samt att man haft en rimlig lägsta svårighetsgrad på en etablerad skattningsskala som krav för inklusion. En 1:a ges om författarna t ex skriver "patienter som bedömdes behöva behandling med ..." eller enbart använder någon globalskattning som inte närmare redovisas (ses faktiskt inte sällan i studier från 1960- och 70-talen).

E. Typ av kontrollbehandling

För en 3:a krävs att jämförelsebehandlingen är placebo eller att jämförelsen görs med en standardbehandling och att patientantalet är sådant att slutsatser om likhet eller skillnad kan dras (Jones B, Jarvis P, Lewis J, Ebbutt A. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *BMJ* 313;36-39,550: 1996). En 1:a får studier som använt inadekvata doser av kontrollterapin, eller vad gäller psykologiska behandlingar har använt väntelistepatienter som kon-

troller. Skälet till detta är att man i praktiken inte alls vet vilken behandling som väntelistepatienterna faktiskt får.

F. Bortfallsanalys. Underlag för effektberäkning

För en 3:a krävs att effektberäkningen baserats på samtliga patienter som randomiserats och fått minst en dos av behandlingen (ITT, intention to treat). Dessutom ska en separat effektberäkning göras på den population som fullföljer behandlingen (completers). Skäl till varje bortfall ska redovisas (Gillings D, Koch G. The application of the principle of intention-to-treat to the analysis of clinical trials. Drug Information Journal 25;411-24:1991). För en 3:a krävs också att ett primärt effektmått definierats och legat till grund för de huvudsakliga slutsatserna. En 1:a får en studie med stort bortfall, bristfällig redovisning av bortfall eller stark snedfördelning av detta, samt effektanalys enbart som ITT, eller enbart på de som fullföljer, förutsatt att bortfallet skulle kunna påverka resultatet.

G. Effektmått

För en 3:a krävs att använda effektmått baseras på skalor eller metoder som publicerats, inklusive belägg för tillfredsställande reliabilitet och validitet. En 2:a ges om bra skalor använts men inga data om samskattningsresultat, eller att det inte framgår om flera skattat. En 1:a ges om enbart dåligt definierade skalor använts.

H. Multicenterstudie

För en 3:a krävs samma som för F samt att variationen mellan olika centra redovisas och att om något centrum avviker kraftigt med avseende på antal rekryterade patienter eller behandlingseffekt detta diskuteras och separata analyser med detta centrum exkluderat redovisas. Om inga uppgifter redovisas motiverar detta en 1:a.

I. Behandlingens genomförande

För en 3:a krävs att dosering och tid för dositering är rimlig för både test-behandling och referensbehandling. För en 3:a krävs också att följsamhet med

behandling kontrollerats genom koncentrationsbestämning i kroppsvätskor, för en 2:a genom tableträkning. För att en psykologisk behandling ska ges en 3:a krävs att behandlingen utförs av i tekniken utbildade terapeuter med hjälp av manual och att följsamheten med denna kontrolleras genom oberoende analys av inspelade terapisessioner. En 1:a får t ex en studie som pågått under för kort tid, eller använt inadekvata doser av kontrollterapin, eller inte angivit att man försökt uppskatta följsamhet med behandlingen.

J. Redovisning av den totala behandlingssituationen

För en 3:a krävs att man har en god kontroll över behandlingssituationen, att de deltagande patienterna inte får andra behandlingar än de som studien tillåter och att man redovisar i vilket forum behandlingen sker (vissa testinstitut i USA ger mycket torftig information om ramen för behandlingen). En 1:a får en studie som inte uppger om patienterna får annan behandling än den studerade och om man inte ens diskuterar frågan.

K. Biverkningsregistrering

För en 3:a krävs att man aktivt frågat efter biverkningar med hjälp av en strukturerad skala. En 2:a ges om man frågat ostrukturerat om patienten haft några obehag av behandlingen. En 1:a ges om inget skrivs om biverkningar, eller om det bara skrivs att ”behandlingen tolererades väl”. Psykoterapier har tidigare inte antagits kunna orsaka specifika biverkningar utan enbart kunnat vara utan effekt. Därför är det inte meningsfullt att skatta denna punkt i psykoterapistudier.

L. Statistisk metodik

Även punkt F kan sägas avse dataanalys. Här värderas om eventuella resultat av studien baseras på en rimlig statistisk metodik. För att en 3:a ska ges krävs att använda metoder är adekvata, en bedömning som ibland kan kräva samråd med personer med särskild kompetens i medicinsk statistik. Om man efter det att studien genomförts börjar göra subgruppsanalyser, på basen av kön, ålder, svårighetsgrad, dosering etc, kan dessa ge uppslag till nya studier, men sällan i sig vara någon grund för säkra slutsatser. En 1:a ges om inget skrivs om val

av statistisk metod, eller det är uppenbart att valet av metod är olämpligt eller dess tillämpning felaktigt.

Epidemiologiska studier

Såväl kohort- som fall–kontrollstudier kan vara relevanta att inkludera i arbetet (enkla riktlinjer för bedömning finns i Crombie I. The pocket guide to critical appraisal. British Medical Journal Publishing Group, London 1996). Moderna observationsstudier använder dock ofta sofistikerade metoder för att reducera risken för bias och värdering av dessa kan kräva epidemiologisk specialkompetens.

Regler för inklusion och exklusion av studier

I vissa kvalitetsgranskningar anges regler för exklusion. På basen av publicerade metodologiska studier har beslutats att även inkludera studier av låg kvalitet, men att tillmäta dessa begränsad betydelse och göra speciella beräkningar av i vilken utsträckning medtagande av dessa studier påverkar den samlade effektstorleken.

Appendix 2. Psykiatriska skalor och diagnossystem

BDI Beck Depression Inventory

Ett självskattningsformulär för depression. Finns i en kortare version för primärvård, samt i en ny version BDI-II [32].

Bech-Rafaelsen Melancholia Scale

En delskala baserad på HDRS, men där de specifika depressiva frågorna renodlats [4].

CATEGO

Ett dataprogram för att ställa diagnos enligt PSE (se denna term) [3].

CDI

Childrens Depression Inventory. Intervjuinstrument med 27 frågor för att identifiera depression i åldrarna 7–17 år [24,35].

CES-D

Center for Epidemiologic Studies Depression Scale. Ett självskattningsinstrument med 20 frågor för att screena efter psykisk ohälsa. Det är inte specifikt för depression utan måste kompletteras med en diagnostisk intervju.

CID

Clinical Interview for Depression [29].

CIDI

The Composite International Diagnostic Interview. Ett diagnostiskt intervjuinstrument som ger diagnoser både enligt PSE och DIS (se dessa båda termer) [34].

CIS

The Clinical Interview Schedule. Ett brittiskt intervjuinstrument avsett för lekmannaintervjuare. Används nu i en reviderad version [25].

CODS

Cronholm – Ottosson Depression Scale [9].

CPRS

Comprehensive Psychiatric Rating Scale utvecklad på Karolinska sjukhuset för att mäta ett stort antal psykiska symtom [2]. En delskala för depression MADRS utvecklades samtidigt.

DDES

Duke Depression Evaluation Schedule [40]. En kombination av olika skattningssinstrument som främst används i forskning kring depression hos äldre.

DDI

Depth of Depression Inventory [5].

DIS

Diagnostic Interview Scale. Strukturerat intervjuinstrument från NIMH för att generera diagnoser enligt DSM-III, men adapterat till senare versioner av DSM [33].

DSM

Diagnostic and Statistical Manual. Diagnostisk handbok från American Psychiatric Association. Från och med DSM-III som kom 1980 finns detaljerade regler för hur olika diagnoser ska ställas. Senaste utgåvan är DSM-IV som kom 1994 (en lätt reviderad version DSM-IVTR finns också, men används sällan i studier). Arbetet med DSM-V har påbörjats.

EPDS

Edinburgh Postnatal Depression Scale. En kort självskattningsskala för att värdera depression efter förlossning [8].

Feighnerkriterierna

Ett tidigt försök i USA att ge operationaliserade kriterier för ett begränsat antal psykiatriska diagnoser [15]. En föregångare till RDC och DSM-III.

GAS

Global Assessment of Severity. Global skattning av sjukdomens svårighetsgrad från 100 (perfekt funktion) till 0 (död) [14]. Kallas i lätt modifierad form nu GAF – Global Assessment of Functioning, och är en av de fem axlarna i DSM-systemet.

GDS

Geriatric Depression Scale. Klinikeradministrerat screeninginstrument med 30 frågor [47].

GHQ

General Health Questionnaire. Screeninginstrument för psykisk ohälsa som finns i flera versioner, den mest använda med 12 frågor GHQ-12 [17].

HADS

Hospital Anxiety and Depression Rating Scale. Ett självskattningsinstrument som ursprungligen var tänkt att användas av inlagda patienter, men som sedan visats fungera väl såväl i primärvård som i befolkningsstudier [6].

HDRS

Hamilton Depression Rating Scale, också förkortad HRSD (Hamilton Rating Scale for Depression) och HAM-D. En klinikerskala som ursprungligen bestod av 17 items, men som sedan modifierats i ett stort antal längre och kortare versioner [18,19,43].

HSCL

Hopkins Symptom Check List [11]. Självskattningsinstrument. Finns även som delskala för depression, HSCL-D-20.

ICD

International Classification of Diseases, på svenska Klassifikation av sjukdomar. Världshälsoorganisationens (WHO:s) officiella diagnossystem. Sedan 1992 gäller ICD-10, som för psykiatriska diagnoser liknar, men inte helt överensstämmer med DSM-IV.

KABOSS

Skala för bedömning av personlighetsstörning, utvecklad på Karolinska sjukhuset.

Klein

Amerikansk psykiater som beskrivit en viss typ av depression [23].

K-SADS

Barnversion av SADS [7].

MADRS

Montgomery Åsberg Depression Rating Scale. Depressionsskala med 10 frågor utvecklad i syfte att kunna användas i behandlingsstudier [28]. Finns också som självskattningsskala – då med 9 frågor, MADRS-S.

MDD

Major depressive disorder. På svenska egentlig depression.

MFQ

The Mood and Feelings Questionnaire [21]. Screeninginstrument för depression hos barn och ungdomar.

MINI-Mental State Examination

Enkelt screeningtest av kognitiv funktion [16,26].

MMPI

Minnesota Multiphasic Personality Inventory. Ett mycket omfattande och komplicerat instrument för att mäta personlighetsdimensioner. Finns som många delskalor, även för depressionsbedömning (MMPI-D).

NCS

National Comorbidity Study. Mycket stor befolkningsstudie av förekomsten av psykiska störningar i USA. Nyligen upprepad [22,42].

PRIME-MD

Ett DSM-IV baserat screeninginstrument avsett att användas i primärvården [39].

PHQ

Patient Health Questionnaire. Ett självskattningsinstrument med samma syfte som PRIME-MD [37].

POMS

Profile of Mood States. Självskattningsskala med 65 frågor [27].

PSE

Present State Examination. Ett brittiskt system utvecklat redan på 1950-talet för att öka tillförlitligheten i psykiatriska diagnoser [45].

Raskin

Three-Area Severity of Depression (Raskin) Scale. Observatorsskala som användes mycket i tidigare studier [30].

RDC

Research Diagnostic Criteria. En utveckling av Feigner-kriterierna från St Louis med revideringar och beskrivningar av flera diagnoser [36].

RADS

Reynolds Adolescent Depression Scale [31].

SADS

Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. Ett strukturerat intervju-instrument för att ge diagnoser enligt RDC [13].

SAICA

The Social Adjustment Inventory for Children and Adolescents [20].

SCAN

Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. En utveckling av PSE i syfte att även kunna generera ICD-10 diagnoser [46].

SCL-90-R

Symptom Check List Revised. Självadministrerat skattningsinstrument med 90 frågor som täcker ett flertal psykologiska dimensioner [10,12].

SCID

The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID) [38,44].

SOC

Sense of Coherence Scale. En skala som mäter individens känsla av sammanhang och mening, vilket är en viktig faktor för förloppet av många sjukdomar [1].

van Praag

Diagnoskriterier utvecklade av en psykiater med detta namn [41].

Referenser

1. Antonovsky A. The structure and properties of the sense of coherence scale. *Soc Sci Med* 1993;36:725-33.
2. Asberg M, Montgomery SA, Perris C, Schalling D, Sedvall G. A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1978(271):5-27.
3. Bebbington P, Sturt E, Kumakura N. The study of depressive disorders using the PSE-ID-CATEGO system. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1983;310:55-64.
4. Bech P. The Bech-Rafaelsen Melancholia Scale (MES) in clinical trials of therapies in depressive disorders: a 20-year review of its use as outcome measure. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:252-64.
5. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-71.
6. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 2002;52:69-77.
7. Chambers WJ, Puig-Antich J, Hirsch M, Paez P, Ambrosini PJ, Tàbrizi MA, et al. The assessment of affective disorders in children and adolescents by semistructured interview. Test-retest reliability of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children, present episode version. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42: 696-702.
8. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1987;150:782-6.
9. Cronholm B, Ottosson JO. Experimental studies of the therapeutic action of electroconvulsive therapy in endogenous depression. The role of the electrical stimulation and of the seizure studied by variation of stimulus intensity and modification by lidocaine of seizure discharge. *Acta Psychiatr Scand* 1960;35(Suppl 145):69-101.
10. Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale – preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1973;9:13-28.
11. Derogatis LR, Lipman RS, Rickels K, Uhlenhuth EH, Covi L. The Hopkins Symptom Checklist (HSCL): a self-report symptom inventory. *Behav Sci* 1974;19: 1-15.
12. Derogatis LR, Melisaratos N. The Brief Symptom Inventory: an introductory report. *Psychol Med* 1983;13:595-605.
13. Endicott J, Spitzer RL. Use of the Research Diagnostic Criteria and the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia to study affective disorders. *Am J Psychiatry* 1979;136:52-6.
14. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:766-71.
15. Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA, Jr, Winokur G, Munoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 1972;26: 57-63.

16. Folstein MF, Robins LN, Helzer JE. The Mini-Mental State Examination. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:812.
17. Goldberg DP, Gater R, Sartorius N, Ustun TB, Piccinelli M, Gureje O, et al. The validity of two versions of the GHQ in the WHO study of mental illness in general health care. *Psychol Med* 1997;27:191-7.
18. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
19. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6:278-96.
20. John K, Gammon GD, Prusoff BA, Warner V. The Social Adjustment Inventory for Children and Adolescents (SAICA): testing of a new semistructured interview. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987;26:898-911.
21. Kent L, Vostanis P, Feehan C. Detection of major and minor depression in children and adolescents: evaluation of the Mood and Feelings Questionnaire. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:565-73.
22. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
23. Klein DF. Psychiatric Diagnosis and a typology of clinical drug effects. *Psychopharmacologia* 1968;13:359-386.
24. Kovacs M. The Children's Depression, Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull* 1985;21:995-8.
25. Lewis G, Pelosi AJ, Araya R, Dunn G. Measuring psychiatric disorder in the community: a standardized assessment for use by lay interviewers. *Psychol Med* 1992;22:465-86.
26. Lorentz WJ, Scanlan JM, Borson S. Brief screening tests for dementia. *Can J Psychiatry* 2002;47:723-33.
27. McNair D. Self-evaluation of antidepressants. *Psychopharmacology* 1974;37:281-302.
28. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
29. Paykel ES. The clinical interview for depression. Development, reliability and validity. *J Affect Disord* 1985;9:85-96.
30. Raskin A, Schulerbrandt J, Reatig N. Factors of psychopathology in interview, ward behavior, and self-report ratings of hospitalized depressives. *J Consult Psychol* 1967;31:270-8.
31. Reynolds WM, Miller KL. Depression and learned helplessness in mentally retarded and nonmentally retarded adolescents: an initial investigation. *Appl Res Ment Retard* 1985;6:295-306.
32. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology* 1998;31:160-8.
33. Robins LN, Helzer JE, Croughan J, Ratcliff KS. National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule. Its history, characteristics, and validity. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:381-9.

34. Robins LN, Wing J, Wittchen HU, Helzer JE, et al. The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic Instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1069-77.
35. Smucker MR, Craighead WE, Craighead LW, Green BJ. Normative and reliability data for the Children's Depression Inventory. *J Abnorm Child Psychol* 1986; 14:25-39.
36. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35: 773-82.
37. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA* 1999;282:1737-44.
38. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:624-9.
39. Spitzer RL, Williams JB, Kroenke K, Linzer M, et al. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *JAMA* 1994;272:1749-56.
40. Steffens DC, O'Connor CM, Jiang WJ, Pieper CF, Kuchibhatla MN, Arias RM, et al. The effect of major depression on functional status in patients with coronary artery disease. *J Am Geriatr Soc* 1999;47: 319-22.
41. van Praag HM, Uleman A.M, Spitz JC. The vital syndrome interview, a structured standard interview for the recognition and registration of the vital depressive symptom complex. *Psychiatr Neurol Neurochir (Amst.)* 1965;68: 329-346.
42. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996;276:293-9.
43. Williams JB. Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251 Suppl 2:II6-12.
44. Williams JB, Gibbon M, First MB, Spitzer RL, et al. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). II. Multisite test-retest reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:630-6.
45. Wing JK. At the research front – standardizing clinical diagnostic judgements the PSE-CATEGO System. *Aust N Z J Psychiatry* 1980;14:17-20.
46. Wing JK, Babor T, Brugha T, Burke J, et al. SCAN. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:589-93.
47. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982;17:37-49.

Innehåll, Volym 1

SBU:s sammanfattning och slutsatser

- 1. Depressionssjukdomar – historik, diagnostik och epidemiologi**
- 2. Antidepressiva läkemedels effekt vid depressionsbehandling i akut fas**
- 3. Behandling av terapiresistenta depressioner och psykotiska depressioner**
- 4. Kombinationsbehandlingar och mer experimentella behandlingar av egentliga depressioner**

Presentation av projektgruppen och externa granskare

Bindningar och jäv

Ordlista

Appendix 1. Kvalitetsmall

Appendix 2. Psykiatriska skalor och diagnossystem

Innehåll, Volym 3

Psykologisk behandling

SBU:s sammanfattning och slutsatser

17. Effekt av psykologisk behandling vid depression

Presentation av projektgruppen och externa granskare

Bindningar och jäv

Ordlista

Appendix 1. Kvalitetsmall

Appendix 2. Psykiatriska skalor och diagnossystem

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
Att förebygga karies (2002), nr 161
Fetma – problem och åtgärder (2002), nr 160
Behandling med östrogen (2002), nr 159
Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism (2002), tre volymer, nr 158/1+2+3
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), 129/2
Mätning av bentäthet (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
Benmärgstransplantation (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 102
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med nackbesvär (1999), nr 101
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

Alertrapporter

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

Rapporter på engelska

Treating and Preventing Obesity (2003), no 160e
Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156e
Radiotherapy for Cancer – A Systematic Literature Review (2003), no 162/2
Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4e
Chemotherapy for Cancer (2001), no 155/2
CABG/PTCA or Medical Therapy in Anginal Pain (1998), no 141e

Bone Density Measurement, Journal of Internal Medicine, Volume 241
 Suppl 739 (1997), 127/suppl
 Critical Issues in Radiotherapy (1996), no 130e
 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
 Mass Screening for Prostate Cancer, International Journal of Cancer,
 Suppl 9 (1996), 126/suppl
 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), 116ee
 The Role of PTCA (1992), 115e
 The Problem of Back Pain – Conference Report (1989), 107e
 Preoperative Routines (1989), 101e

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

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.