3. **Behandling av terapiresistenta depressioner och psykotiska depressioner**

Slutsatser

I förhållande till de stora problem som finns med terapiresistenta depressioner är det vetenskapliga underlaget mycket bristfälligt. Förutom för elektrokonvulsiv terapi (ECT), som behandlas i ett annat kapitel i rapporten, är det endast för potentiering med litium som det finns ett rimligt vetenskapligt stöd (Evidensstyrka 2).

Cirka hälften av de patienter som behandlas får en kliniskt relevant förbättring. Den lämpliga doseringen förefaller vara den som ger plasmakoncentrationer över 0,5 mmol/l. Behandlingstidens längd efter uppnådd förbättring är inte helt klarlagd, men enstaka välgjorda studier talar för att den ska vara densamma som för det antidepressiva läkemedlet som använts. Slutsatsens generaliserbarhet begränsas av att huvuddelen av studierna använt tricykliska antidepressiva medel, medan de få studierna med SSRI-preparat inte visat lika goda effekter.

Ett visst stöd finns för tillägg av mianserin eller mirtazepin till SSRI-preparat eller tricykliska antidepressiva medel när dessa först prövats utan effekt på depressionen (Evidensstyrka 2).

Frågan om risker med kombinationen genom interaktionsfenomen har inte klarlagts tillfredsställande, även om inga nya biverkningar rapporterades i studierna.

Ett begränsat stöd finns för byte mellan preparat med skilda effekter på noradrenalin och serotonin, men fler studier är angelägna (Evidensstyrka 3).

Den bäst dokumenterade behandlingen av psykotiska depressioner är ECT (Evidensstyrka 2). Äldre studier har visat bättre effekt av att kombinera tricykliska antidepressiva medel med neuroleptika än av att ge något av dessa preparat separat.

Syfte

Avsikten med denna genomgång är att redovisa de kontrollerade behandlingsstudierna som gjorts med substanser som finns på den svenska läkemedelsmarknaden. Studier med andra preparat redovisas endast kortfattat.

Genomgången omfattar förutom behandling med terapiresistenta depressioner, även behandling av psykotiska depressioner samt infusionsbehandling och kombinationsbehandlingar av icke-resistenta depressioner.

Bakgrund

Många patienter med depression förbättras inte av sin behandling eller får sådana biverkningar att behandlingen inte kan genomföras. I litteraturen anges denna andel till mellan 20 och 40 procent. Variationen torde bero på patienturvalet, behandlingens intensitet och varaktighet, samt på om man endast redovisat terapiresistens eller också tagit med biverkningskänsliga patienter [25,32,45,57]. Även den lägre siffran visar på problemets betydelse.

Sökstrategi

Medline har genomsökts från 1966 t o m juni 2003. Dessutom har ”Cochrane Database of Systematic Reviews”, och ”The Cochrane Controlled Trials Register” granskats (2003 Issue 3). ”Refractory” och ”resistant” har kombinerats med ”depression”, ”depressive disorder”, ”antidepressive agents”, ”lithium”, ”thyroxine”, ”ECT”, ”antipsychotic agents”, ”anticonvulsive agents” samt med ”meta-analysis”, ”review”,

”clinical trial” och ”randomized controlled trial”. Den ursprungliga sökningen genererade 3 400 studier. Av dessa var dock endast 65 kontrollerade studier och 5 metaanalyser. Det är dessa som utgör underlaget för granskningen.

Metodproblem

1. *Depressionstyp*. I många studier anges inte om enbart unipolära depressioner ingått, eller om man även tagit med patienter med bipolär sjukdom. I denna genomgång har även studier med blandade patientgrupper tagits med, men slutsatser från dessa har endast dragits när det varit möjligt att analysera behandlingsresultaten för vardera gruppen separat, eller det varit en så liten andel med bipolär sjukdom att resultaten inte kunnat påverkas. Studier som uteslutande omfattar depression hos patienter med bipolär sjukdom redovisas i Kapitel 2. Det är också ofta oklart om patienterna lidit av så kallad dubbel depression där den akuta depressionen är pålagrad en kronisk depressivitet.

2. *Varaktighet och svårighetsgrad*. Ofta anges inte hur länge den aktuella depressionsepisoden pågått. Två prognostiska faktorer som identifierats är att behandlingseffekten är sämre, eller uppträder långsammare, ju mer långvarig depressionen varit och ju djupare den är. Detta gäller redan vid första behandlingsförsöket.

3. *Tidigare depressionshistoria*. Det är relativt ovanligt att patientens tidigare sjukhistoria anges, och än mindre vanligt är uppgifter om hur patienterna tidigare svarat på olika behandlingar.

4. *Behandling före studien*. I den mån denna specificeras är det ganska ovanligt att behandlingstid och följsamhet redovisas.

5. *Definition av terapiresistens*. Denna varierar mycket mellan olika studier. Flera operationaliserade graderingar har publicerats, men dessa har nästan inte använts i de identifierade studierna.

6. *Behandlingseffekt*. Olika mått används, men vanligast är en minst 50-procentig reduktion på ett symtomskattningsinstrument. Oftast används Hamilton-skalan, men ibland anges inte vilken av de flera varianterna som använts. I några studier redovisas också andelen som blivit symtomfria.

7. *Behandlingstidens längd*. Denna är oftast 3–4 veckor, men vissa potentieringsstudier har bara varat några dygn.

8. *Uppföljning*. Det är ovanligt att patienterna följs upp efter det att den kontrollerade studien avslutats. Många har då fortfarande depressionssymtom och man vet inte om förbättringen sedan fortsätter. Inte heller får man någon uppfattning om hur länge behandlingen bör fortsätta.

9. *Studiedesign*. Med enstaka undantag är studierna små och metodologiskt otillfredsställande. Risken för publikationsbias med åtföljande överskattning av behandlingseffekter är betydande.

Behandlingsalternativ vid terapiresistent depression

Litiumpotentiering

Litium givet ensamt har en svag antidepressiv effekt vid unipolär depression.

Utifrån en teori om signalämnet serotonins centrala roll i depressionssjukdomen testades i början av 1980-talet tillägg av litium, som förstärker serotonineffekterna, till pågående antidepressiv behandling. De första, öppna studierna redovisade uttalade effekter redan efter något dygn.

Totalt har 12 placebokontrollerade studier påträffats, varav 2 inte är randomiserade. Två uteslöts pga att de bara pågick i 2 dygn [10,16], men de övriga 10 sammanfattas i Tabell 1.

Två metaanalyser har publicerats som båda visade en signifikant behandlingseffekt [4,6].

I en systematisk genomgång [67], där studier som även omfattade patienter med bipolära syndrom uteslöts, inkluderades endast 2 av ovanstående studier [28,77]. Man fann därför en obetydlig effekt av litiumpotentiering.

I en nyare studie undersöktes om fortsatt litiumpotentiering, sedan patienterna svarat akut på litium, skyddade mot återfall [5]. Dessa patienter hade en unipolär depression, och hade resultatlöst prövat tre olika behandlingar, innan de behandlades öppet med litium under 6 veckor. Av 75 patienter blev 41 (55 procent) återställda på mellan 6 och 10 veckor (patienter som förbättrats efter 6 veckor fortsatte 2–4 veckor med litium).

Studien omfattade 30 av dessa 41 patienter som randomiserades till 4 månaders fortsatt behandling med ett antidepressivt läkemedel och litium eller placebo. I gruppen som fortsatte med litium sågs inga återfall, medan 7 av 15 i placebogruppen återinsjuknade.

Med anledning av att ett omedelbart avbrott i litiumbehandlingen ökar risken för snara återfall trappades litium ut under 1 vecka. Detta är i kortaste laget, men återfallen inträffade efter i medeltal 4 veckors placebobehandling.

I en öppen uppföljning efter 1 år fann man att åtskilliga av de patienter som slutat med litium efter studien återföll [12]. Författarna drog slutsatsen att litiumpotentieringen borde fortsätta under 1 år.

Endast en placebokontrollerad studie har förutom litium också inkluderat en aktiv jämförelsebehandling [28]. I denna hade potentiering med tyreoideahormon likvärdig effekt med litium.

I en studie jämförde man doshöjning av fluoxetin, tillägg av desipramin till en oförändrad litiumdos, samt litiumtillägg till en oförändrad fluoxetindos [20]. Patienterna hade behandlats i 8 veckor med 20 mg

fluoxetin med ingen eller svag effekt. Man fann att litium föreföll effektivt i första hand vid fullständig fluoxetinresistens, medan doshöjning fungerade bättre för de som redan svarat något på fluoxetin. Skillnaderna var dock inte signifikanta.

Samma forskargrupp upprepade studien med ett större antal patienter [19]. Totalt randomiserades 49 patienter som haft otillräcklig effekt av 8 veckors fluoxetinbehandling, och 52 patienter utan terapeutisk effekt av samma behandling till 4 veckors fortsatt behandling i form av antingen ökning av fluoxetindosen till 40 eller 60 mg, tillägg av 25–50 mg desipramin eller 300–600 mg litium. Man fann inga signifikanta skillnader i effekt mellan de tre behandlingsalternativen, men litiumtillägget gav det numeriskt svagaste resultatet. Den använda litiumdosen gav en genomsnittlig litiumkoncentration på 0,37 mmol/l. Detta är sannolikt en otillräcklig nivå för terapeutisk effekt, även om man inte fann något samband mellan koncentration och effekt i denna studie.

I en annan studie med 59 patienter jämfördes 4 veckors tillägg av litium respektive karbamazepin, företrädesvis till SSRI-behandlade patienter [55]. Någon signifikant skillnad sågs inte, men fler i litiumgruppen hade en minst 50-procentig minskning av depressionsgraden. Cirka en tredjedel av patienterna hade bipolärt syndrom, men effekten var densamma oavsett polaritet.

Ytterligare en studie jämförde litium med brofaromin (selektiv MAO-A-hämmare) hos 51 patienter som inte svarat på maprotilin [26]. Man såg ingen skillnad i effekt mellan de båda tilläggsbehandlingarna, men litiumkombinationen orsakade mer biverkningar.

En studie jämförde litiumtillägg till antingen imipramin eller mirtazapin hos patienter som inte svarat på 4 veckors behandling under blinda förhållanden [11]. Litium gavs sedan öppet med bevarad blindning för de båda antidepressiva preparaten. Fler svarade på litiumpotentiering i imipramingruppen.

I en studie med 44 patienter som svarat ofullständigt på olika antidepressiva, randomiserades patienterna till tillägg av antingen litium eller kognitiv beteendeterapi under ytterligare 8 veckor [31]. Några signifikanta skillnader sågs inte, men litiumgruppen hade den största förbättringen i samtliga skalor. Skattningen skedde utan kännedom om vilken behandlingsgrupp patienterna tillhörde. Flertalet patienter kom upp i litiumnivåer över 0,6 mEq/l, men man fann inget samband mellan koncentration och effekt.

ECT betraktas allmänt som den effektivaste behandlingen vid terapiresistens [38]. I en studie med 30 patienter jämfördes effekten av litium i kombination med tricykliska antidepressiva mot ECT [17]. Man såg likvärdiga effekter, men tolkningen kompliceras av att många av patienterna hade en bipolär sjukdom vilket skulle kunna förklara den goda effekten av litiumtillägget.

Litium har också studerats som tillägg till olika antidepressiva för att påskynda eller förstärka behandlingseffekten vid icke-resistenta depressioner. Denna litteratur sammanfattas senare i kapitlet.

Slutsats: Den systematiska översikt som endast tog med två av de placebokontrollerade litiumstudierna pga brister i metodik eller patientsammansättning har inte värderat den samlade kunskapen på området och därför hamnat i en överdrivet kritisk position [67]. Samtidigt är data inte entydiga och med tanke på att det finns risk för att studier som inte visar positiva effekter förblir opublicerade finns också risken att effekten av litium överskattas. En större randomiserad och placebokontrollerad studie genomförs för närvarande i Storbritannien. Tills vidare finns dock ett måttligt stöd för effekten av litium.

Potentiering med tyreoideahormon

De första försöken att förstärka effekten av antidepressiva med tyreoideahormon gjordes redan på 1960-talet. Ett skäl var det funna sambandet mellan underfunktion i tyreoidea och depressiva tillstånd.

Flera öppna studier visade på en snabbare antidepressiv effekt på icke-resistenta depressioner.

Fem randomiserade studier har påträffats av vilka tre är placebokontrollerade och den fjärde jämför T_3 och T_4 (se Tabell 2).

En metaanalys publicerades 1996 [3]. Medförfattare var samma forskare som gjort två av de fyra ingående randomiserade studierna. I metaanalysen inkluderades också flera okontrollerade studier vilket gjorde att effekten föreföll god. Baserar man sig bara på de tre placebokontrollerade studierna ses ingen signifikant effekt. Om en effekt likväl skulle finnas är det fortfarande oklart om T_3 är överlägset T_4.

Tyreoideahormon har också studerats som tillägg till olika antidepressiva för att påskynda eller förstärka behandlingseffekten vid icke-resistenta depressioner. Denna litteratur sammanfattas senare i kapitlet.

Doshöjning eller preparatbyte?

I de tidigare refererade studierna där doshöjning av fluoxetin jämfördes med imipramin och litiumtillägg föreföll litiumtillägg överlägset doshöjning i den undergrupp som inte alls svarat på 8 veckors fluoxetinbehandling [19,20].

I en annan välgjord studie jämfördes 20 och 40 mg fluoxetin respektive 75 och 150 mg maprotilin hos patienter som inte haft någon effekt av 3 veckors behandling med de lägre doserna [8]. Någon förbättrad effekt uppnåddes inte av den dubblerade dosen, men biverkningarna förvärrades.

I flera studier på patienter utan definierad terapiresistens har man funnit en ökad effekt av höga doser venlafaxin [61]. I en direkt jämförelse mellan paroxetin och venlafaxin bland terapiresistenta patienter var höga doser venlafaxin effektivare än paroxetin [52]. Studien redovisar dock patienternas tidigare behandlingshistoria bristfälligt, och det förefaller sannolikt att många patienter redan behandlats utan effekt med andra SSRI-preparat.

En nyligen publicerad studie jämförde tre alternativ när patienterna inte fått en tydlig förbättring (>50 procent reduktion av HRSD) efter 4 veckor på 50 mg och 2 veckor på 100 mg [35]. De totalt 295 patienterna randomiserades till fortsatt behandling med 100 mg, doshöjning till 200 mg eller tillägg av 30 mg mianserin. Man fann att drygt 2 av 3 svarade på fortsatt behandling med 100 mg respektive på kombinationsbehandling, medan effekten var signifikant lägre i gruppen som behandlades med 200 mg. Flertalet patienter visade förbättring under de 2 första veckorna efter randomiseringen.

En första överkorsningsstudie jämförde oxaprotilin (selektiv noradrenalinupptagshämmare) med fluvoxamin [48,49]. Något fler svarade på byte från oxaprotilin till fluvoxamin än tvärtom, men skillnaden var liten. I en andra studie med liknande uppläggning randomiserades 12 patienter som inte svarat på desipramin till fluvoxamin och av dessa svarade hälften på det nya preparatet [71].

En stor studie av patienter med kronisk depression, med eller utan dystymi jämförde imipramin med sertralin [30]. De patienter som inte svarat på något av dessa preparat efter 12 veckor randomiserades till ytterligare 12 veckors behandling med det andra medlet [69]. Mer än hälften av de 168 patienterna svarade på det andra preparatet, utan skillnad mellan de båda preparaten. Biverkningarna var mer uttalade av imipramin.

Kombination med två antidepressiva läkemedel

De mest skiftande kombinationer av både två och tre preparat finns redovisade i fallrapporter och behandlingsserier [33]. Endast sex kontrollerade undersökningar har emellertid identifierats.

I en studie behandlades patienter som inte svarat på tricykliska antidepressiva med mianserin som tilläggsbehandling [40]. De 37 patienter som randomiserades till antingen 30–60 mg mianserin eller placebo behandlades i 3 veckor. Man såg en signifikant större effekt i mianseringruppen, men andelen som svarat tillfredsställande redovisas inte.

En liknande studie jämförde tillägg av mianserin till fluoxetin, fortsatt fluoxetinbehandling, samt byte från fluoxetin till mianserin [21]. Patienterna som ingick i studien hade först behandlats med 20 mg fluoxetin utan märkbar effekt. Man fann att kombinationsbehandlingen var signifikant effektivare än fortsatt fluoxetinbehandling, medan skillnaden mot byte till mianserin inte var signifikant.

I den tredje studien jämfördes tillägg av mirtazepin med placebo hos patienter som inte svarat på i första hand SSRI-behandling [14]. Efter 4 veckor hade 7 av 11 på aktiv substans svarat, mot 3 av 15 i placebogruppen. Studien är liten, men välgjord, och skillnaden är signifikant.

Den fjärde studien redovisar tyvärr inte resultaten separat för terapiresistenta och icke-terapiresistenta patienter [36]. För gruppen som helhet, 31 patienter, fann man att tillägg av mianserin eller pindolol till fluoxetin förbättrade behandlingseffekten i förhållande till enbart fluoxetinbehandling.

Således finns fyra studier där tillägg av mianserin, eller det med mianserin besläktade preparatet mirtazepin, visat på signifikant symtomförbättring då inte en första behandling med SSRI-preparat eller tricykliska antidepressiva haft effekt. Man har inte systematiskt studerat interaktionen mellan de olika preparaten vilket är en svaghet.

I den femte studien randomiserades 17 patienter till antingen kombinationen amitriptylin och fenelzin, eller till ECT [15]. Oavsett om patienterna var psykotiska eller inte så var ECT-behandlingen överlägsen läkemedelskombinationen.

Slutligen har en studie undersökt om kombinationen av SSRI-preparatet fluvoxamin och moklobemid ger ökad effekt [18]. Studien använde matchning och inte randomisering för att fördela behandlingsalternativen. Samtliga 36 patienter hade en egentlig depression pålagrad på en dystymi. Patienturvalet är inte typiskt eftersom flertalet var män. De hade inte svarat på behandling i 8 veckor med ett tricykliskt preparat och därefter 6 veckor med fluvoxamin i maximal dos. Hälften av

patienterna behandlades under 6 veckor med tillägg av 600 mg moklobemid, medan den andra hälften fortsatte med 300 mg fluvoxamin. Minskningen i depressionssymtom var signifikant större i gruppen som fick kombinationsbehandling, men skillnaden var av tveksam klinisk betydelse, och den genomsnittliga nivån på de kvarvarande depressionssymtomen var fortfarande betydande. Man anger att 8 patienter svarade på kombinationsbehandling och 4 på fluvoxamin, men redovisar inte vad detta innebär i symtomreduktion.

Studien är därför inte möjlig att dra några tillförlitliga slutsatser från.

Monoterapi med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

Den icke-selektiva generationen MAO-hämmare finns endast tillgänglig på licens, och först sedan en resistens eller intolerans mot godkända läkemedel dokumenterats. Preparaten hindrar nerbrytningen av vissa ämnen i födan vilket kan orsaka kraftig blodtrycksstegring. En förutsättning för behandling är därför kostomläggning.

Litteraturen ger ett svagt stöd för effekt av MAO-hämmare i behandlingen av refraktära unipolära depressioner. Flera öppna studier uppvisar visserligen effekt hos hälften av de behandlade, men endast fem kontrollerade studier har påträffats, och ingen av dessa innehöll någon placebojämförelse.

Den första studien är oklart redovisad, använder överkorsningsmetodik, och det är tveksamt om någon äkta randomisering eller fungerande blindning genomförts [39]. Det framgår inte ens klart hur många patienter som ingick i studien.

I en studie av patienter med atypisk depression som inte svarat på behandling med antingen imipramin eller fenelzin, randomiserades 46 patienter som inte svarat på imipramin till fenelzin varvid 31 av dessa svarade på behandlingen [39]. Av 22 patienter som inte svarat på fenelzin hade 9 effekt av imipramin.

De två andra studierna jämför tranylcypromin med brofaromin [47,72]. Det senare var en intressant substans som tillverkaren valde att inte utveckla vidare. Cirka hälften svarade på bägge behandlingarna i den första studien, mot närmare 70 procent i den andra. Studien omfattade även måttligt deprimerade patienter, och det förefaller sannolikt att en del snarare var inadekvat behandlade än terapiresistenta. Åtskilliga hade också bipolär sjukdom.

En liten studie undersökte effekten av höga doser selegilin på terapiresistent depression hos gamla [68]. Endast 13 patienter jämfördes med placebo i en överkorsningsdesign. Selegilin var effektivare än placebo, men effekten var måttlig. I Sverige är selegelin godkänt för behandling av Parkinsons sjukdom, men i lägre doser än de som användes i studien. I högre doser har selegilin samma farmakologiska egenskaper som de gamla MAO-hämmarna.

Selegilinplåster har prövats på deprimerade patienter utan terapiresistens i två stora studier [1,9]. Effekten visades vara signifikant större än placebo, men förbättringen var måttlig och även efter 8 veckor var flertalet patienter fortsatt deprimerade. Biverkningarna var inte mer uttalande än av placebo, men förutsättningen var en diet utan aminosyran tyramin.

Inga studier där selegilin kombineras med andra antidepressiva medel har identifierats.

Tillägg av buspiron

Även buspiron, som är godkänt för att behandla generaliserat ångestsyndrom, påverkar serotoninsystemet, och har prövats vid terapiresistent depression i två kontrollerade studier [2,34].

Den första studien från Sverige fann ingen effekt av buspirontillägget i förhållande till placebo [34]. Inte heller i den andra, finska, studien, fann man någon effekt [2]. I en analys i efterhand såg man dock en effekt bland de patienter som hade den djupaste depressionen.

Eftersom detta inte var en frågeställning som formulerades före studiens genomförande är ett sådant resultat inte pålitligt.

Det finns därför inget stöd för användningen av buspiron på denna indikation.

Tillägg av pindolol

Pindolol är en betareceptorblockerare som används mot hjärtsjukdomar. Preparatet har också en blockerande effekt på en typ av serotoninreceptorer i hjärnan (5-HT_{1A}). Öppna studier och vissa, men inte alla, kontrollerade studier av icke-resistenta depressioner har visat att den antidepressiva effekten inträder snabbare då pindolol läggs till [37,50].

Två randomiserade studier av terapirefraktär depression har identifierats [43,51].

Den första studien omfattade bara 10 patienter och visade ingen effekt av 2 veckors pindololtillägg [43].

I den andra studien randomiserades 80 patienter som inte svarat på klomipramin, eller olika SSRI-preparat, till antingen tillägg av 7,5 mg pindolol eller placebo under 10 dagar [51]. Inte heller här sågs någon effekt av tillägget.

En studie där man använt PET-teknik för att mäta pindolols bindning till serotoninreceptorer i hjärnan fann att de doser som använts i kliniska prövningar gav en låg bindningsgrad [53]. Om högre doser skulle gett bättre effekt, eller endast hade orsakat mer biverkningar, är för närvarande okänt.

Således finns inget stöd för användningen av pindolol på denna indikation.

Behandling med antipsykotiska medel vid icke-psykotisk depression

Endast två studier har publicerats där ett antipsykotiskt medel kombinerats med antidepressiva substanser [60,64].

Den första studien gjordes på 78 sjukhusvårdade patienter som inte svarat på minst två olika slags läkemedelsbehandlingar [64]. Endast 2 av dessa var psykotiska. Patienterna randomiserades till 4 veckors behandling med antingen 450 mg moklobemid plus placebo eller samma dos moklobemid plus 100 mg av antipsykosmedlet tioridazin. Svarsfrekvensen var hög och likartad i de båda grupperna. Studien har inte upprepats och det får anses anmärkningsvärt att hela 75 procent av patienterna fick en minst halverad depressionsnivå av den givna behandlingen.

Den andra studien använder det nyare antipsykosmedlet olanzapin som tillägg till fluoxetin[60]. Studien omfattade endast 28 patienter med terapiresistent, icke-psykotisk depression. Patienterna randomiserades till antingen fluoxetin (medeldos 50 mg), olanzapin (medeldos 12 mg) eller en kombination av båda medlen. Studien pågick i 8 veckor, och kombinationen var signifikant effektivare än de enskilda preparaten. I kombinationsgruppen svarade 6 patienter, i fluoxetingruppen 1 och i olanzapingruppen ingen. Med tanke på att studien är liten, och att en större studie inte visat på någon kombinationseffekt saknas idag tillräckligt stöd för att behandla icke-psykotiska depressioner med antipsykotiska medel.

Behandling av psykotiska depressioner

Tillägg av antipsykotiska medel

Vid behandling av depressioner med psykotiska inslag har flertalet studier visat en svag effekt av tricykliska antidepressiva. En studie fann att amitriptylin i kombination med perfenazin gav en bättre effekt än amitriptylin ensamt [62].

En välgjord studie på gamla med psykotisk depression fann däremot ingen tilläggseffekt av kombinationen nortriptylin och perfenazin, men däremot starkt ökad risk för biverkningar [41].

I en studie av en blandad grupp patienter med schizoaffektiv psykos, psykotisk depression och schizofreni med depression jämfördes risperidon med kombinationen haloperidol och amitriptylin [44]. I gruppen med psykotisk depression var kombinationsbehandlingen överlägsen risperidon.

Kombinationen SSRI-preparat och antipsykotiska medel har inte studerats i kontrollerade undersökningar [70].

Flera mindre studier från samma italienska centrum har visat god effekt av SSRI-preparat utan samtidigt neuroleptikatillägg [22,56,74,76].

I en ytterligare studie från samma forskargrupp jämfördes 300 mg fluvoxamin med samma dos fluvoxamin plus 7,5 mg pindolol [73]. Studien omfattade 72 patienter och pågick i 5 veckor. Hela 80 procent av patienterna i båda grupperna svarade, men behandlingseffekten kom signifikant snabbare i gruppen som fick pindololtillägg.

Det är angeläget att se om dessa resultat kan upprepas vid andra forskningscentra. Om det verkligen rör sig om samma slags psykotiska depressioner som diagnossystemen kräver har ifrågasatts [54], men försvaras av författarna [75]. Det är onekligen egendomligt att denna forskargrupp på ett fåtal år lyckats rekrytera flera hundra patienter med psykotiska depressioner, när denna depressionstyp inte är särskilt vanlig och tillståndet inte sällan sådant att informerat samtycke kan vara svårt att få.

Övriga behandlingsalternativ

Ett flertal ytterligare behandlingsprinciper har prövats i kontrollerade studier, men har inte reproducerats, använt metoder som inte är allmänt tillgängliga, eller haft sådana brister i metodik eller tillämpbarhet att de inte refereras ytterligare.

Diskussion

De flesta studier som gjorts av terapiresistent depression är små och/eller har metodologiska brister. I förhållande till problemets vanlighet och allvarlighetsgrad är kunskapsläget djupt otillfredsställande. Många översiktsartiklar blandar resultat från öppna studier och randomiserade undersökningar utan att göra nämnvärd skillnad på bevisvärdet. Flera till synes sofistikerade beslutsträd har publicerats som vid närmare granskning inte förefaller vara mer än konsensusprodukter. Trots försök till standardisering av begreppsapparat och definitioner är det fortfarande stor skillnad mellan de publicerade studiernas patientgrupper. Stora undersökningar, omfattande tusentals patienter, pågår just nu i USA och England av dels värdet med tillägg av litium eller tyreoideahormon, dels av olika behandlingsstrategier när en första behandling med SSRI-preparat inte haft effekt. Resultat av dessa kliniska undersökningar kan tyvärr inte förväntas förrän om 4–5 år.

Tabell 1 *Placebokontrollerade studier med litium.*

Författare År, referens	**Patient- antal**	**Beh- tid**	**Anti- depressiv behandling**	**Dosering av litium**
Heninger 1983 [24]	Li 8 Pbo 7	12 d	TCA	0,5–1,1 mEq/l
Zusky 1988 [77]	Li 8 Pbo 8	2 v	TCA	300–900 mg/dag
Schöpf 1989, 1994 [58,59]	Li 14 Pbo 13	7 d	TCA	400–800 mg/d (0,6–0,8 mEq/l)
Joffe 1993 [28]	Li 19 T_3 17 Pbo 16	2 v	TCA	Li ca 0,7 mEq/l
Stein 1993 [65]	Li 16 Pbo 18	3 v	TCA	Li 250 mg
Katona 1995 [29]	Li 29 Pbo 33	6 v	TCA eller SSRI	400–800 mg
Baumann 1996 [7]	Li 10 Pbo 14	1 v	SSRI citalopram	800 mg
Miljkovic 1997 [42]	Li 6 Pbo 6	4 v	SSRI Fluvoxamin	
Cappiello 1998 [13]		4 v	Desipramin	
Nierenberg 2003 [46]	Li 18 Pbo 17	6 v	Nortriptylin	Li ca 0,6 mEq/l

Effekt av behandling Minst 50% symtom-reduktion	Bortfall	Kvalitet	Kommentarer
Li 5/8 Pbo 0/7	0	Låg, ej randomiserad heterogen grupp, få pat	Flertalet i pbo-gruppen svarade sedan på litium
Li 3/8 Pbo 2/8	0	Låg, heterogen grupp, få pat	
Li 9/14 Pbo 0/13	0	Medel	Svårtydd design, alla i pbo-gruppen fick sedan litium, men då med sämre effekt
Li 10/8 T_3 9/17 Pbo 3/16	1 på li	Hög	
Li 6/16 Pbo 4/18	0	Medel	Låg dos litium. Studien fortsatte i 6 v, men då fick båda grupperna litium, men i olika doser
Li 15/29 Pbo 14/32	0	Hög	Bara drygt hälften hade litium >0,4 mmol/l. Även bipolära pat ingick
Li 6/10 Pbo 2/14	0	Hög	Liten studie, kort beh tid, likväl sign effekt
Ingen signifikant skillnad		Låg	Ej randomiserad
Li > pbo (andel ”responders”) Li = pbo (genomsnittlig symtomreduktion)		Medel	
Ingen signifikant skillnad		Hög	Kronisk depression med flera misslyckade beh försök

Tabell 2 *Behandling med tyreoideahormon.*

Författare År, referens	**Patient- antal**	**Behandlingstid**	**Dosering**
Steiner 1978 [66]	T_3 4 Pbo 4	5 v	25 µg
Gitlin 1987 [23]	16	2 + 2 v	25 µg
Joffe 1990 [27]	T_3 19 T_4 21	3 v	37,5 µg T_3 150 µg T_4
Joffe 1993 [28]	Li 19 T_3 17 Pbo 16	2 v	Li ca 0,7 mEq/l 37,5 µg T_3
Spoov 1998 [63]	22	4 + 4 v	Li Tyroxin (T_4)

	Effekt av behandling Minst 50% symtom-reduktion	Bortfall	Kvalitet	Kommentarer
	T_3 3/4 Pbo 3/4		Låg	
	T_3 0/7 Pbo 4/9		Medel	Överkorsningsstudie
	T_3 9/19 T_4 4/21	2 i T_3 grupp	Låg	Ingen pbo-grupp
	Li 10/8 T_3 9/17 Pbo 3/16	1 i li grupp	Hög	
	Tyroxin > li		Medel	Överkorsningsstudie. Låga litiumdoser

Referenser

1. Amsterdam JD. A double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of selegiline transdermal system without dietary restrictions in patients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64(2):208-14.

2. Appelberg BG, Syvalahti EK, Koskinen TE, Mehtonen OP, Muhonen TT, Naukkarinen HH. Patients with severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: results from a placebo-controlled, randomized, double-blind, placebo wash-in study. J Clin Psychiatry 2001;62(6):448-52.

3. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. Arch Gen Psychiatry 1996;53(9):842-8.

4. Austin M-P, Souza F, Goodwin G. Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients – a quantitative analysis. Br J Psychiatry 1991;159:510-14.

5. Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghofer A, Strohle A, Muller-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(9): 1429-35.

6. Bauer M, Döpfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. J Clin Psychopharmacol 1999;19:427-434.

7. Baumann P, Nil R, Souche A, Montaldi S, Baettig D, Lambert S, et al. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic and pharmacogenetic investigation. J Clin Psychopharmacol 1996;16(4):307-14.

8. Benkert O, Szegedi A, Wetzel H, Staab H, Meister W, Philipp M. Dose escalation vs. continued doses of paroxetine and maprotiline: a prospective study in depressed out-patients with inadequate treatment response. Acta Psychiatr Scand 1997;95:288-296.

9. Bodkin JA, Amsterdam JD. Transdermal selegiline in major depression: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in outpatients. Am J Psychiatry 2002;159(11):1869-75.

10. Browne M, Lapierre YD, Hrdina PD, Horn E. Lithium as an adjunct in the treatment of major depression. Int Clin Psychopharmacol 1990;5(2):103-10.

11. Bruijn J, Moleman P, Mulder P, van den Broek W. Comparison of 2 treatment strategies for depressed inpatients: imipramine and lithium addition or mirtazepine and lthium addition. J Clin Psychiatry 1998;59:657-663.

12. Bschor T, Berghofer A, Strohle A, Kunz D, Adli M, Muller-Oerlinghausen B, et al. How long should the lithium augmentation strategy be maintained? A 1-year follow-up of a placebo-controlled study in unipolar refractory major depression. J Clin Psychopharmacol 2002;22(4):427-30.

13. Cappiello A, McDougle CJ, Delgado PL, Malison RT, Jatlow P, Charney DS, et al. Lithium and desipra-

mine versus desipramine alone in the treatment of severe major depression: a preliminary study. Int Clin Psychopharmacol 1998;13(5):191-8.

14. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. Biol Psychiatry 2002;51(2): 183-8.

15. Davidson J, McLeod M, Law-Yone B, Linnoila M. A comparison of electroconvulsive therapy and combined phenelzine-amitriptyline in refractory depression. Arch Gen Psychiatry 1978;35(5):639-42.

16. de Montigny C, Cournoyer G, Morissette R, Langlois R, Caille G. Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression. Correlations with the neurobiologic actions of tricyclic antidepressant drugs and lithium ion on the serotonin system. Arch Gen Psychiatry 1983;40(12):1327-34.

17. Dinan TG, Barry S. A comparison of electroconvulsive therapy with a combined lithium and tricyclic combination among depressed tricyclic nonresponders. Acta Psychiatr Scand 1989;80(1):97-100.

18. Ebert D, Albert R, May A, Stosiek I, Kaschka W. Combined SSRI-RIMA treatment in refractory depression. Safety data and efficacy. Psychopharmacology (Berl) 1995;119(3):342-4.

19. Fava M, Alpert J, Nierenberg A, Lagomasino I, Sonawalla S, Tedlow J, et al. Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. J Clin Psychopharmacol 2002;22(4):379-87.

20. Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, Stewart JW, Amsterdam JD, Quitkin FM. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study [see comments]. Am J Psychiatry 1994;151(9):1372-4.

21. Ferreri M, lavergne F, Berlin I, Payan C, Puech A. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression nonresponders to fluoxetine alone. Acta Psychiatr Scand 2001;103:66-72.

22. Gatti F, Bellini L, Gasperini M, Perez J, Zanardi R, Smeraldi E. Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression. Am J Psychiatry 1996; 153(3):414-6.

23. Gitlin M, Weiner H, Fairbanks L. Failure of T3 to potentiate tricyclic antidepressant response. J Affective Disorders 1987;13:267-72.

24. Heninger GR, Charney DS, Sternberg DE. Lithium carbonate augmentation of antidepressant treatment. An effective prescription for treatment-refractory depression. Arch Gen Psychiatry 1983;40(12):1335-42.

25. Hirschfeld RM, Montgomery SA, Aguglia E, Amore M, Delgado PL, Gastpar M, et al. Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: current approaches and treatment options. J Clin Psychiatry 2002;63(9):826-37.

26. Hoencamp E, Haffmans PM, Dijken WA, Hoogduin CA, Nolen WA, van Dyck R. Brofaromine versus lithium addition to maprotiline. A double-blind study in maprotiline refractory depressed

outpatients. J Affect Disord 1994;30(3): 219-27.

27. Joffe RT, Singer W. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. Psychiatry Res 1990;32(3):241-51.

28. Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. Arch Gen Psychiatry 1993;50(5):387-93.

29. Katona CL, Abou-Saleh MT, Harrison DA, Nairac BA, Edwards DR, Lock T, et al. Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. Br J Psychiatry 1995;166(1): 80-6.

30. 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.

31. Kennedy SH, Segal ZV, Cohen NL, Levitan RD, Gemar M, Bagby RM. Lithium carbonate versus cognitive therapy as sequential combination treatment strategies in partial responders to antidepressant medication: an exploratory trial. J Clin Psychiatry 2003;64(4):439-44.

32. Kornstein SG, Schneider RK. Clinical features of treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry 2001;62 Suppl 16:18-25.

33. Lam RW, Wan DD, Cohen NL, Kennedy SH. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. J Clin Psychiatry 2002;63(8): 685-93.

34. Landen M, Bjorling G, Agren H, Fahlen T. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression. J Clin Psychiatry 1998;59(12):664-8.

35. Licht RW, Qvitzau S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. Psychopharmacology (Berl) 2002;161(2): 143-51.

36. Maes M, Libbrecht I, van Hunsel F, Campens D, Meltzer HY. Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients, including those with treatment resistance. J Clin Psychopharmacol 1999;19(2):177-82.

37. McAskill R, Mir S, Taylor D. Pindolol augmentation of antidepressant therapy. Br J Psychiatry 1998;173:203-8.

38. McCall WV. Electroconvulsive therapy in the era of modern psychopharmacology. Int J Neuropsychopharmacol 2001;4(3): 315-24.

39. McGrath PJ, Stewart JW, Nunes EV, Ocepek-Welikson K, Rabkin JG, Quitkin FM, et al. A double-blind crossover trial of imipramine and phenelzine for outpatients with treatment-refractory depression. Am J Psychiatry 1993;150(1): 118-23.

40. Medhus A, Heskestad S, Tjemsland L. Mianserin added to tricyclic antidepressants in depressed patients not responding to a tricyclic antidepressant alone. Nord J Psychiatry 1994;48:355-358.

41. 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.

42. Miljkovic BR, Pokrajac M, Timotijevic I, Varagic V. The influence of lithium on fluvoxamine therapeutic efficacy and pharmacokinetics in depressed patients on combined fluvoxamine-lithium therapy. Int Clin Psychopharmacol 1997; 12(4):207-12.

43. Moreno FA, Gelenberg AJ, Bachar K, Delgado PL. Pindolol augmentation of treatment-resistant depressed patients. J Clin Psychiatry 1997;58(10):437-9.

44. Muller-Siecheneder F, Muller MJ, Hillert A, Szegedi A, Wetzel H, Benkert O. Risperidone versus haloperidol and amitriptyline in the treatment of patients with a combined psychotic and depressive syndrome. J Clin Psychopharmacol 1998;18(2):111-20.

45. Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry 2001;62 Suppl 16:5-9.

46. Nierenberg AA, Papakostas GI, Petersen T, Montoya HD, Worthington JJ, Tedlow J, et al. Lithium augmentation of nortriptyline for subjects resistant to multiple antidepressants. J Clin Psychopharmacol 2003;23(1):92-5.

47. Nolen WA, Haffmans PM, Bouvy PF, Duivenvoorden HJ. Monoamine oxidase inhibitors in resistant major depression. A double-blind comparison of brofaromine and tranylcypromine in patients resistant to tricyclic antidepressants. J Affect Disord 1993;28(3):189-97.

48. Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, Kamp JS, Blansjaar BA, Kramer HJ, et al. Treatment strategy in depression. I. Non-tricyclic and selective reuptake inhibitors in resistant depression: a double-blind partial crossover study on the effects of oxaprotiline and fluvoxamine. Acta Psychiatr Scand 1988;78(6): 668-75.

49. Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, Kamp JS, Blansjaar BA, Kramer HJ, et al. Treatment strategy in depression. II. MAO inhibitors in depression resistant to cyclic antidepressants: two controlled crossover studies with tranylcypromine versus L-5-hydroxytryptophan and nomifensine. Acta Psychiatr Scand 1988;78(6):676-83.

50. Olver JS, Cryan JF, Burrows GD, Norman TR. Pindolol augmentation of antidepressants: a review and rationale. Aust N Z J Psychiatry 2000;34(1):71-9.

51. Perez V, Soler J, Puigdemont D, Alvarez E, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. Grup de Recerca en Trastorns Afectius. Arch Gen Psychiatry 1999;56(4):375-9.

52. Poirier MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. Br J Psychiatry 1999;175:12-6.

53. Rabiner EA, Bhagwagar Z, Gunn RN, Sargent PA, Bench CJ, Cowen PJ, et al. Pindolol augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: PET evidence that the dose used in clinical trials is too

low. PG - 2080-2. Am J Psychiatry 2001; 158(12).

54. Rothschild AJ, Phillips KA. Selective serotonin reuptake inhibitors and delusional depression. Am J Psychiatry 1999; 156(6):977-8.

55. Rybakowski JK, Suwalska A, Chlopocka-Wozniak M. Potentiation of antidepressants with lithium or carbamazepine in treatment-resistant depression. Neuropsychobiology 1999;40(3): 134-9.

56. Sacchetti E, Conte G, Guarneri L, Calzeroni A, Bertini M. Effectiveness of fluvoxamine and paroxetine in depressives with psychotic features. Human Psychopharmacology 1997;12:277-8.

57. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry 2001;62 Suppl 16:10-7.

58. Schöpf J, Baumann P, Lemarchand T, Rey M. Treatment of endogenous depressions resistant to tricyclic antidepressants or related drugs by lithium addition. Results of a placebo-controlled double-blind study. Pharmacopsychiatry 1989; 22(5):183-7.

59. Schöpf J, Lemarchand T. Lithium addition in endogenous depressions resistant to tricyclic antidepressants or related drugs: Relation to the status of the pituitary-thyroid axis. Pharmacopsychiatry 1994;27(5): 198-201.

60. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. Am J Psychiatry 2001;158(1):131-4.

61. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. PG. Br J Psychiatry 2002;180.

62. Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS, Griffin SJ, Hanin I, Neil JF, et al. The pharmacological treatment of delusional depression. Am J Psychiatry 1985;142(4): 430-6.

63. Spoov J, Lahdelma L. Should thyroid augmentation precede lithium augmentation – a pilot study. J Affect Disord 1998; 49(3):235-9.

64. Stabl M, Kasas A, Blajev B, Bajetta G, Zochling R, Holsboer-Trachsler E, et al. A double-blind comparison of moclobemide and thioridazine versus moclobemide and placebo in the treatment of refractory, severe depression. J Clin Psychopharmacol 1995;15 (4 Suppl 2): 41S-45S.

65. Stein G, Bernadt M. Lithium augmentation therapy in tricyclic-resistant depression. A controlled trial using lithium in low and normal doses. Br J Psychiatry 1993;162:634-40.

66. Steiner M, Radwan M, Elizur A, Blum I, Atsmon A, Davidson S. Failure of L-triiodothyronine to potentiate tricyclic antidepressant response. Curr Ther Res 1978;23:655-9.

67. Stimpson N, Agrawal N, Lewis G. Randomised controlled trials investigating pharmacological and psychological interventions for treatment-refractory depression. Systematic review. Br J Psychiatry 2002;181:284-94.

68. Sunderland T, Cohen RM, Molchan S, Lawlor BA, Mellow AM, Newhouse PA, et al. High-dose selegiline in treatment-resistant older depressive patients. Arch Gen Psychiatry 1994;51(8):607-15.

69. Thase ME, Rush AJ, Howland RH, Kornstein SG, Kocsis JH, Gelenberg AJ, et al. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. Arch Gen Psychiatry 2002;59(3):233-9.

70. Weimer E, Braus DF, Cavus I, Thome J. [Augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) with atypical antipsychotics in the treatment of depression]. Fortschr Neurol Psychiatr 2002;70(4):210-7.

71. White K, Wykoff W, Tynes LL, Schneider L, Zemansky M. Fluvoxamine in the treatment of tricyclic-resistant depression. Psychiatr J Univ Ott 1990; 15(3):156-8.

72. Volz HP, Faltus F, Magyar I, Moller HJ. Brofaromine in treatment-resistant depressed patients – a comparative trial versus tranylcypromine. J Affect Disord 1994;30(3):209-17.

73. Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, Lucca A, Smeraldi E, Perez J. Faster onset of action of fluvoxamine in combination with pindolol in the treatment of delusional depression: a controlled study. J Clin Psychopharmacol 1998;18(6):441-6.

74. Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E. Double-blind controlled trial of sertraline versus paroxetine in the treatment of delusional depression. PG - 1631-3. Am J Psychiatry 1996; 153(12).

75. Zanardi R, Franchini L, Perez J, Gasparini M, Smeraldi E. Reply to Rothschild 1998. Am J Psychiatry 1998; 156:978.

76. Zanardi R, Franchini L, Serretti A, Perez J, Smeraldi E. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study. J Clin Psychiatry 2000;61:26-29.

77. Zusky PM, Biederman J, Rosenbaum JF, Manschreck TC, Gross CC, Weilberg JB, et al. Adjunct low dose lithium carbonate in treatment-resistant depression: a placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 1988;8(2):120-4.