

# Ljusterapi vid depression samt övrig behandling av årstidsbunden depression

---

## En systematisk litteraturöversikt

*Uppdatering av Kapitel 9 i SBU-rapporten  
Behandling av depressionssjukdomar (2004), nr 166/2*

*Juni 2007*



---

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](http://www.sbu.se).

SBU ger ut tre serier av rapporter. I den första serien presenteras utvärderingar som utförts av SBU:s projektgrupper. Dessa utvärderingar åtföljs alltid av en sammanfattning och slutsatser fastställda 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.

**Denna rapport (nr 186) är en uppdatering av Kapitel 9 i SBU-rapporten *Behandling av depressionssjukdomar (2004)*, nr 166/2. Publicerad endast i elektronisk version på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)**

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

Grafisk produktion av Ewalotte Ränzlöv, SBU  
Rapportnr: 186 • ISBN 978-91-85413-18-8 • ISSN 1400-1403

# Ljusterapi vid depression samt övrig behandling av årstidsbunden depression

---

## En systematisk litteraturöversikt

*Uppdatering av Kapitel 9 i SBU-rapporten  
Behandling av depressionssjukdomar (2004) nr 166/2*

### Projektgrupp

Bengt Brorsson	Björn Mårtensson
Lisa Ekselius	Agneta Pettersson
Ingrid Håkanson (projektassistent)	(projektledare)

### Externa granskare

Gunnar Kullgren  
Lil Träskman-Bendz



# Innehåll

---

<b>SBU:s sammanfattning och slutsatser</b>	<b>9</b>
<b>1. Inledning</b>	<b>15</b>
<b>2. Bakgrund</b>	<b>17</b>
<b>3. Metodik</b>	<b>21</b>
3.1 Litteraturgranskning	21
3.1.1 Urval	21
3.1.2 Kvalitetsgranskning	22
3.1.3 Evidensgradering	23
3.2 Metaanalys	24
3.3 Metodproblem	24
<b>4. Resultat av litteraturgranskningen</b>	<b>27</b>
4.1 Metaanalyser	28
4.2 Behandling vid årstidsrelaterade depressioner	30
4.2.1 Effekten av vitt ljus jämfört med placebo, negativa joner eller gryningssimulering	30
4.2.2 Effekt av en selektiv serotoninåterupptags-hämmare (SSRI) jämfört med placebo eller vitt ljus	40
4.3 Behandling av icke-årstidsbunden depression	43
4.3.1 Tillägg av vitt ljus till antidepressiva läkemedel	43
4.3.2 Ljusterapi som enda behandling	46
4.4 Sammanfattning av granskningen	47
<b>5. Omfattning av ljusbehandling i Sverige</b>	<b>67</b>
<b>6. Diskussion</b>	<b>69</b>
6.1 Hur tillförlitliga är resultaten?	69
6.1.1 Val av försökspersoner	69
6.1.2 Kontrollbehandling	69
6.1.3 Utvärderingsmätt	70

6.1.4	Behandlingstid	73
6.1.5	Databearbetning	74
6.2	Resultatdiskussion	75
<b>7.</b>	<b>Ljusterapins roll i Sverige</b>	<b>77</b>
<b>8.</b>	<b>Referenser</b>	<b>79</b>
<b>9.</b>	<b>Ordlista och förkortningar</b>	<b>85</b>
<b>10.</b>	<b>Projektgrupp och externa granskare</b>	<b>89</b>
10.1	Projektgrupp	89
10.2	Externa granskare	89
10.3	Bindningar och jäv	90
10.3.1	Projektgrupp	90
10.3.2	Externa granskare	91
<b>Bilaga 1.</b>	<b>Studier som inte inkluderades</b>	<b>93</b>
<b>Bilaga 2.</b>	<b>Granskningsmall för SBU:s psykiatriprojekt</b>	<b>97</b>

# SBU:s sammanfattning och slutsatser

---



---

SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering  
*The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*





# SBU:s sammanfattning och slutsatser

---

## Slutsatser

- ❑ Det är inte möjligt att vare sig bekräfta eller förkasta värdet av behandling med så kallad ljusbox vid årstidsbunden depression (vinterdepression). Behandlingen är därför fortfarande att betrakta som experimentell. Detta gäller trots att flera studier har publicerats sedan SBU:s föregående granskning på området (2004). Det finns ingen signifikant skillnad mellan placebo och ljusbehandling avseende andel patienter som uppnår en minst 50-procentig förbättring. Resultaten är motstridiga när det gäller andel patienter som går i remission (dvs som återställs helt av behandling). SBU:s metaanalys av studier med ljusbox visar att behandlingen minskar depressionsgraden på en skattningsskala något mer än placebo under de första veckornas behandling, men att effekten är övergående (Evidensstyrka: otillräckligt vetenskapligt underlag).
- ❑ Det saknas tillräckligt underlag för att bedöma vilken effekt ljusterapi har på andra typer av depressioner än årstidsbunden depression. Detta gäller både ljusterapi som enda behandling och i kombination med antidepressiva läkemedel.
- ❑ Behandling i ljusterapirum har en stark position i Sverige men adekvata kontrollerade studier på denna specifika form av ljusbehandling har inte publicerats. Det finns därför ett stort behov av att sådana studier genomförs med tillräckligt många deltagare för att tillförlitliga slutsatser ska kunna dras. För att se en måttlig behandlingseffekt jämfört med placebo behövs cirka 100 deltagare i en studie. Studierna bör även ta hälsoekonomiska aspekter i beaktande.

# Sammanfattning

## Bakgrund

I mitten av 1980-talet beskrev den amerikanske forskaren Rosenthal ett tillstånd som han kallade Seasonal Affective Disorder (SAD eller årstidsbunden depression). Det handlade om personer som redan tidigare hade haft egentlig depression eller bipolär sjukdom, som under minst två år i följd drabbades av depressioner under höst eller vinter och som tillfrisknade under den ljusa delen av året. Numera omfattar SAD även säsongsbundna depressioner under vår och sommar. Epidemiologiska studier anger en förekomst mellan 1 och 10 procent med högre värden för Nordamerika. Många av studierna har dock använt en skattningsskala, SPAQ, som enligt nyare forskning tenderar att överskatta förekomsten [1].

Redan tidigt framkastades idén att eftersom SAD relaterade till den mörka årstiden borde exponering för ljus kunna lindra symtomen. Därefter har ett stort antal studier prövat effekten av ljusbehandling med olika typer av ljuskällor, olika exponeringstid och olika tidpunkter på dygnet för ljusbehandlingen. Ljusbehandling har också prövats på andra tillstånd, framför allt egentliga depressioner.

SBU har tidigare utvärderat litteraturen om ljusterapi i rapporten ”Behandling av depressionssjukdomar” [2]. På basis av studier som hade publicerats före sommaren 2003 drog SBU slutsatsen att effekten av ljusterapi inte överstiger den av placebo. Sedan dess har flera nya studier tillkommit vilket medfört ett behov av en översyn av slutsatserna. Samtidigt har Socialstyrelsen efterfrågat en uppdatering i samband med arbetet med nationella riktlinjer för ångestsyndrom och depressionssjukdomar.

SBU beslutade därför att göra en systematisk litteraturoversikt över behandling med ljusterapi vid depressioner. Dessutom skulle effekten av andra åtgärder vid SAD utvärderas.

Granskningen syftade till att besvara följande frågeställningar:

- Är ljusterapi effektivt vid behandling av årstidsbunden depression jämfört med placebo?
- Finns andra effektiva behandlingar vid årstidsbunden depression?
- Ger tillägg av ljusterapi till antidepressiva läkemedel en snabbare insatt effekt vid icke-årstidsbunden depression?
- Är ljusterapi effektiv som enda behandling av icke-årstidsbunden depression jämfört med placebo?

## Metodik

Litteratur söktes i databasen PubMed, kompletterat med kontroll av referenslistor i översiktsartiklar. Granskningen omfattade randomiserade, kontrollerade studier med minst tio deltagare i varje behandlingsgrupp. Ljuskällan skulle vara starkt vitt ljus. Studier som använde ljus som tillägg till så kallad vakenterapi exkluderades eftersom denna terapi inte används i Sverige. Utfallsmåttet skulle vara poäng på skattningsskalorna HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) eller SIGH-SAD (Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale Seasonal Affective Disorder Version).

Arbetet följde SBU:s process för litteraturgranskning. Samtliga studier som inkluderades granskades av de tre bedömarna i projektgruppen (oberoende av varandra) och bedömdes med hjälp av den kvalitetsmall som använts i SBU:s psykiatriprojekt. Studier som uppfyllde kraven för högt och medelhögt bevisvärde utgjorde det vetenskapliga underlaget för att dra slutsatser om behandlingseffekter. Slutsatserna evidensgraderades i enlighet med Faktaruta 1.

I projektet ingick också att göra metaanalyser där så var möjligt, för att kunna bedöma storleken av behandlingseffekterna, samt att göra en praxisundersökning.

## Faktaruta 1 Bevisvärde och evidensstyrka.

**Bevisvärdet** avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

**Evidensstyrkan** uttrycker det sammanlagda vetenskapliga underlaget för en slutsats.

### **Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag**

En slutsats med Evidensstyrka 1 stöds av minst två studier med högt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

### **Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag**

En slutsats med Evidensstyrka 2 stöds av minst en studie med högt bevisvärde och två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

### **Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag**

En slutsats med Evidensstyrka 3 stöds av minst två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

### **Otillräckligt vetenskapligt underlag**

När det saknas studier som uppfyller kraven på bevisvärde, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt för att dra slutsatser.

### **Motsägande vetenskapligt underlag**

När det finns olika studier som har samma bevisvärde men vilkas resultat går isär, anges det vetenskapliga underlaget som motsägande och inga slutsatser kan dras.

## Resultat av litteraturgranskningen

Totalt uppfyllde 18 studier inklusionskriterierna och de ligger till grund för slutsatserna. Två metaanalyser ingick också i granskningen men hade så stora metodologiska brister att de inte kunde användas som underlag.

### Frågeställning 1: Effekt av ljusterapi vid SAD?

Sex studier med medelhögt bevisvärde ingick i underlaget. Effekten av ljusbehandling var svårbedömd. Metaanalysen visade att mätt som skillnaden i depressionspoäng före och efter behandling sågs en liten men signifikant fördel för ljusterapi jämfört med placebo efter två och tre veckors behandling. Skillnaden försvann därefter. Om utfallsmåttet respons användes (minst halvering av depressionspoängen) sågs inga skillnader mellan grupperna. Det kliniskt mest relevanta måttet är remission som kräver en halvering av poängen i kombination med en definierad högsta poäng vid avslutad behandling. Mätt som remission (dvs andel patienter som helt återställts av behandlingen) var resultaten motstridiga.

### Frågeställning 2: Effekt av antidepressiva läkemedel vid SAD?

Fyra studier med medelhögt bevisvärde ingick i underlaget. Två av dem jämförde selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) med placebo men effekterna var inte entydiga. De andra båda jämförde SSRI-preparat med ljusterapi och fann en jämförbar effekt av båda behandlingarna. Eftersom placebogrupp saknades är resultaten svårvärderade och inga slutsatser kan dras.

### Frågeställning 3: Effekt av ljusterapi som tillägg till antidepressiva läkemedel vid icke-årstidsbunden depression?

Behandlingen grundar sig på hypotesen att ljusterapi kan lindra symtomen innan det antidepressiva läkemedlets effekt har satt in. Fyra studier med medelhögt bevisvärde ingick i underlaget, varav en undersökte effekten av att sätta ut ljusterapin. Studierna var mycket heterogena och resultaten var motstridiga. Det går därför inte att dra några slutsatser om effekten av ljusterapi som tilläggsbehandling.

## Frågeställning 4: Effekt av ljusterapi som enda behandling vid icke-årstidsbunden depression?

Fem studier identifierades men endast två hade medelhögt bevisvärde. Då de undersökte effekten på helt olika patientpopulationer och resultaten var motstridiga går det inte att dra några slutsatser från underlaget.

### Sammanvägd bedömning

Litteraturen visar att effekten av ljusterapi vid SAD är i bästa fall liten och övergående medan underlaget för icke-årstidsbunden depression är otillräckligt. Samtliga studier har utförts med ljusboxar, huvudsakligen för hemmabruk.

En enkät som riktades till verksamhetscheferna inom psykiatrien visade att ljusterapi är en etablerad behandling i Sverige. Behandlingen utförs dock oftast i enlighet med den metod som utarbetades i Stockholm på 1990-talet där behandlingen ges i ljusterapirum. Det saknas adekvata kontrollerade studier som stödjer effekten av ljusterapirum och behandlingen måste därför fortfarande anses vara experimentell.

En konsekvens för sjukvården skulle kunna vara att ställa resurser till förfogande för att klarlägga effekten av behandling i ljusterapirum under den mörka årstiden. En samordnad insats för att snarast få svar på frågeställningen är önskvärd. En sådan studie bör även ta hälsoekonomiska aspekter i beaktande.

Konsekvenserna för den enskilde patienten med årstidsbunden depression skulle därmed bli att välja mellan möjligheten att delta i en vetenskaplig studie med ljusterapi eller att erbjudas sedvanlig depressionsbehandling. Ett pilotförsök med kognitiv beteendeterapi har visat positiv och långvarig effekt men flera studier behövs för att klarlägga metodens värde vid SAD.

# 1. Inledning

---

SBU kom i sin rapport om behandling av depressionssjukdomar fram till att det saknades evidens för att ljusterapi har en effekt som överstiger placebo [2]. Sedan dess har två metaanalyser och åtskilliga studier publicerats. Efter förfrågan från Socialstyrelsen, som behövde aktuella uppgifter för arbetet med nationella riktlinjer för depressionssjukdomar och ångestsyndrom, beslutade SBU att granska nytillkommen litteratur för att bedöma om kunskapsläget förändrats. För att få en fullständig bild av behandlingen av säsongsbunden depression, så kallad Seasonal Affective Disorder (SAD), ingick även utvärdering av andra behandlingsalternativ som t ex läkemedel.

Huvudfrågeställningarna var:

- Är ljusterapi effektivt vid behandling av årstidsbunden depression jämfört med placebo?
- Finns andra effektiva behandlingar vid årstidsbunden depression?
- Är ljusterapi effektiv som enda behandling av icke-årstidsbunden depression jämfört med placebo?
- Ger tillägg av ljusterapi till antidepressiva läkemedel en snabbare insatt effekt av läkemedlet?





## 2. Bakgrund

---

Årstidsbunden depression (SAD) uppmärksammades under 1980-talet framför allt genom Rosenthal och medarbetares forskning. SAD definierades ursprungligen som ett syndrom där depression utvecklades under höst och vinter med tillfrisknande på våren under minst två år i följd. Patienten skulle dessutom ha tidigare kända episoder av egentlig depression eller bipolär sjukdom. Senare kunde man visa att den årstidsbundna depressionen även kunde inträffa under sommarhalvåret.

Från och med 1987 ställs diagnosen med hjälp av DSM- eller ICD-kriterier.

Det vanligaste symtomet vid SAD är nedstämdhet men SAD inbegriper även ett antal så kallade atypiska symtom som t ex ökat sömnbehov, ökad aptit och viktuppgång. Svårighetsgraden av symtomen kan bedömas med en skattningsskala. En modifiering av den så kallade Hamiltonskalan (HDRS), är Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale Seasonal Affective Disorder Version (SIGH-SAD) och den som mest används i studier.

Prevalensen av SAD varierar i olika studier mellan mindre än 1 procent och mer än 10 procent [1]. En hypotes som inte kunnat bekräftas eller förkastas är att prevalensen är beroende på vilken breddgrad man bor på, dvs att tillståndet blir vanligare ju längre norrut mätningen görs. Magnusson och medarbetare har t ex undersökt förekomsten av SAD på Island och fann en mycket låg förekomst [3]. De genomförde också en isländsk tvärsnittsundersökning och fann inga årstidsvariationer i stämningsläge mellan årstiderna [4].

Ett antal olika teorier om verkningsmekanismer bakom SAD har presenterats under åren men ingen har kunnat beläggas i studier. SAD antas t ex ofta vara en följd av att en individs biologiska klocka går i otakt under den mörka delen av halvåret. I analogi med det skulle symtomen

kunna förbättras om den biologiska klockan synkroniserades genom extra tillförsel av ljus.

Under de senaste 30 åren har ett stort antal studier redovisats där personer med SAD exponerats för ljus av olika våglängder, vid olika tidpunkter på dygnet och med varierande exponeringstid. Redan tidigt framkom att ljus inom det röda våglängdsområdet var mindre verkningsfullt än grönt, blått och vitt ljus. Ljusintensiteten har ökat allt eftersom, från cirka 2 500 lux till 10 000 lux, samtidigt som exponeringstiden minskats från tre timmar per tillfälle till 30 minuter. I huvudsak har ljusbehandlingen getts med så kallade ljusboxar. Ljusboxen utgjordes av en rad lysrör, innefattade i en ram, med filter för valfri färg på ljuset och en diffusor som sprider ljuset jämnt. Ljusboxen placerades på ett bord och studiedeltagarna satt framför bordet. Avståndet mellan ljuskälla och försöksperson har varierat mellan studierna liksom instruktioner för vad deltagarna skulle göra under behandlingstiden. I några studier uppmanades deltagarna att titta in i ljuskällan med jämna mellanrum, i andra att fördriva tiden med läsning.

Biverkningar är mindre vanliga vid ljusbehandling. Symtom som redovisas i litteraturen är bl a huvudvärk, irritation i ögonen och agitation.

**Faktaruta 2** Behandlingar som prövats vid SAD  
(exklusive antidepressiva läkemedel).

**”Bright light”**: Vitt ljus, med intensitet vanligen motsvarande 2 500–10 000 lux (även blått och grönt ljus har testats).

**”Dim red light”**: Svagt rött ljus används som kontrollbetingelse (placebo), vanligen med en intensitet upp till 500 lux.

**”Dawn simulation”**: Gryningssimulering är en teknik som avser att imitera den naturliga soluppgången och starta uppvaknandet medan personen fortfarande sover. Ljusexponeringen ökas långsamt, vanligen under 90 minuter, till en maximal intensitet av 250 lux.

**”Dawn placebo”**: Den sovande individen exponeras för ett svagt rött ljus som långsamt ökar till en maximal intensitet av 0,5 lux.

**”Dawn light pulse”**: Försökspersonen utsätts för en kortvarig ljuspuls med gradvis ökande intensitet upp till cirka 250 lux före uppvaknandet.

**”Negative air ionization”**: Försökspersonen exponeras för en generator som ökar antalet negativa joner i luften, en teknik som primärt utvecklats för att rena luften. Beroende på jongeneratorns flödes hastighet kan behandlingen ges som högdos (”high-density ion exposure”) eller lågdos (”low-density ion exposure”).

**”Total sleep deprivation”**: Vakenterapi som innebär att försökspersonen inte sover under ett dygn. Syftet är att sätta dygnsrytmen ur spel.



# 3. Metodik

---

## 3.1 Litteraturgranskning

### 3.1.1 Urval

De studier som inkluderades i granskningen av ljusterapi skulle uppfylla följande inklusionskriterier:

- Randomiserade kontrollerade undersökningar
- Diagnosen SAD eller egentlig depression enligt ICD- eller DSM-kriterier
- Minst tio patienter i varje behandlingsarm
- Vitt ljus ("bright light") i ljusterapistudier
- Jämförelse mot placebo eller annan behandling
- Engelska eller skandinaviska språk
- Mindre än 30 procents bortfall
- Utfallsmåttet skulle vara förändring i skattningsskalorna HDRS eller SIGH-SAD
- Studien redovisad i sin helhet (kongressabstrakt, sammanfattningar i böcker etc bedömdes inte).

Studier som värderade effekten av ljusterapi som tillägg till vakenterapi ("total sleep deprivation" eller "partial sleep deprivation") exkluderades eftersom vakenterapi inte är rutinbehandling i Sverige.

Sökningen genomfördes i PubMed för åren 2003 fram till 1 juli 2006 samt i referenslistor. I ett senare skede upprepades samma sökstrategi för åren 1984 t o m 2002. Vid databassökningen användes termerna "depression" and "light therapy" and "randomized trial". Projektgruppen

fick under arbetets gång även tillgång till opublicerat material. Endast sådana studier som accepterats för publikation medtogs i granskningen.

Med hjälp av sökorden ”seasonal affective disorder” och ”clinical trial” identifierades studier med annan behandling än ljusterapi vid SAD. Samma inklusionskriterier och samma avgränsning i tiden användes som för studier om ljusterapi (med undantag av kravet på att vitt ljus ska ingå).

### 3.1.2 Kvalitetsgranskning

De studier som uppfyllde inklusionskriterierna granskades och värderades först separat av tre personer i projektgruppen. Beslut om bevisvärde fattades gemensamt av de tre personerna varefter studierna fördes in i tabeller. I största möjliga utsträckning användes två resultatmått i tabellen: andelen som minskat symtomen med minst hälften (”response”) respektive andelen som dessutom hade en depressionspoäng på högst åtta (”remission”) mätt med skalan SIGH-SAD.

Kvaliteten bedömdes med hjälp av den mall som utarbetats för SBU:s rapporter om depressionssjukdomar och ångestsyndrom (se Bilaga 2). För att en studie skulle kunna ges omdömet högt bevisvärde krävdes, förutom högsta poäng på mallens kvalitetsparametrar:

- En väl beskriven och genomförd förväntningsanalys (se Avsnitt 3.3)
- Deltagarna skulle inte vara annonsrekryterade
- Minst 24 deltagare per arm (baserat på antagandet att en kliniskt signifikant skillnad är minst 5 poäng på HDRS- eller SIGH-SAD-skalorna, standarddeviation (SD) = 6,0,  $\alpha = 0,05$  och  $\beta > 0,80$ )
- Högst 10 procents bortfall
- Följsamheten till behandling kontrollerad.

### 3.1.3 Evidensgradering

Studier med högt och medelhögt bevisvärde användes för att dra slutsatser om behandlingseffekter. Det sammanvägda vetenskapliga underlaget uttrycktes som en evidensstyrka (se Faktaruta 3.1).

#### Faktaruta 3.1 Bevisvärde och evidensstyrka.

**Bevisvärdet** avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

**Evidensstyrkan** uttrycker det sammanlagda vetenskapliga underlaget för en slutsats.

**Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag**

En slutsats med Evidensstyrka 1 stöds av minst två studier med högt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

**Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag**

En slutsats med Evidensstyrka 2 stöds av minst en studie med högt bevisvärde och två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

**Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag**

En slutsats med Evidensstyrka 3 stöds av minst två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

**Otillräckligt vetenskapligt underlag**

När det saknas studier som uppfyller kraven på bevisvärde, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt för att dra slutsatser.

**Motsägande vetenskapligt underlag**

När det finns olika studier som har samma bevisvärde men vilkas resultat går isär, anges det vetenskapliga underlaget som motsägande och inga slutsatser kan dras.

## 3.2 Metaanalys

För att bedöma effektstorleken av olika behandlingsalternativ planlades metaanalyser. Som mått användes Standardized Mean Difference (SMD) [5]. SMD definieras som skillnaden i medeltal mellan två mättillfällena för två grupper dividerat med standardavvikelsen för kontrollgruppen. Som en tumregel värderas effekten som:

- Obetydlig om  $SMD < 0,20$
- Liten om  $SMD > 0,20$  men högst  $0,50$
- Måttlig om  $SMD > 0,50$  men högst  $0,80$
- Stor om  $SMD > 0,80$ .

Förutsättningen för att utföra en metaanalys var att det skulle finnas minst tre studier som besvarade frågeställningen. Som utfallsmått för SAD valdes minskning av poäng på depressionsskalan SIGH-SAD. För icke-årstidsbunden depression användes minskning av poäng på skalan HDRS. Såväl klinikerskattad som patientskattad bedömning godkändes.

I de fall studierna byggde på överkorsningsdesign användes endast resultat från tiden fram till överkorsning.

## 3.3 Metodproblem

Det finns många faktorer som påverkar kvaliteten på studier av ljusterapi. Vissa faktorer är gemensamma för behandlingsstudier vid depression i allmänhet, t ex bristfällig rapportering i publikationer, medan andra framstår som mer specifika för bedömningen av ljusterapistudier.

Ett huvudproblem är svårigheten att konstruera en trovärdig placebo som inte äventyrar blindningen. Tidiga studier använde ofta svagt rött ljus som placebo men i takt med att patienterna kan tänkas få tillgång till studieresultat ökar risken för att de kan identifiera vad som är inaktiv behandling. Ett sätt att försöka kontrollera för hur väl blindningen har fungerat, är att mäta förväntningarna innan första behandling och när studien avslutats. Enligt Eastman finns det ett samband mellan hög



förväntning på behandlingen och behandlingsutfallet [6]. Studier som inte undersöker deltagarnas förväntningar och redogör för eventuella avvikelser får därmed ett lägre bevisvärde.

En ljusterapistudie ställer höga krav på studiedeltagarnas motivation. Faktorer som kan påverka stämningsläget som t ex dagsljus och fysisk aktivitet måste i görligaste mån elimineras. Samtidigt ska deltagarna följa detaljerade instruktioner om hur utrustningen ska användas, t ex att titta in i lampan med jämna mellanrum. Huvuddelen av studierna har utförts med ljusboxar placerade hemma hos deltagarna. För att säkerställa att deltagarna följer behandlingsschemat ingår oftast någon form av kontroll av följsamheten i proceduren, t ex att ringa upp en telefonsvarare med jämna mellanrum. Studiernas bevisvärde minskar om följsamheten inte kontrolleras.

Ett annat problem är att skattningsinstrumenten är heterogena vilket försvårar jämförelser mellan studierna. Även om Hamiltonskalan (förkortad HDRS alternativt HAMD) vanligen utgör grunden för att bedöma depressionsdjup så finns olika modifieringar av den. Den ursprungliga Hamiltonskalan som publicerades 1960 (HDRS<sub>21</sub>) innehåller totalt 21 ”items” (frågor om symtom) [7]. Vanligen används dock enbart de 17 första ”items” (HDRS<sub>17</sub>) i behandlingsstudier. Anledningen är att dessa mäter svårighetsgraden medan de fyra sista ”items” mer syftar till att subgruppera depressionen. SIGH-SAD-skalan, som oftast används i studier av säsongsbunden depression, består av HDRS<sub>21</sub> plus ett tillägg av åtta atypiska symtom vilket ger 29 ”items” (SIGH-SAD<sub>29</sub>). Ibland används dock bara sju tilläggsymtom då det åttonde atypiska symtomet också anses enbart bidra till att undergruppera depressionen (SIGH-SAD<sub>28</sub>). Vissa forskare väljer att använda kombinationen HDRS<sub>17</sub> och sju av de atypiska symtomen.

Varierande definitioner på utfallsmått är i och för sig inte specifikt för ljusterapistudier men har så stor påverkan på analysen att det förtjänar att tas upp som ett problem vid bedömning av bevisvärden. Ett vanligt utfallsmått är hur många poäng deltagarna förbättrats under behandlingen. Detta anges då som ett medelvärde för respektive grupp och risken är att eventuella förbättringar i någon speciell undergrupp av

deltagarna inte uppmärksammas. Två alternativ är att beräkna andelen som svarar på behandlingen ("responders") eller andelen som tillfrisknar ("remission").

För måttet respons kräver de flesta studier att poängen på SIGH-SAD åtminstone ska ha halverats under behandlingstiden. Nackdelen med responsmåttet är att även om de deltagare som har höga depressionspoäng får en halvering av poängen så kommer de fortfarande att vara deprimerade. Detta medför att måttet inte är tillfredsställande ur klinisk synvinkel.

Remission är sannolikt det mått som har högst klinisk relevans. När det gäller remission används några olika definitioner. Gemensamt för dem är att deltagarna måste ha en lägre poäng än nio efter behandling. I och med att det då skulle räcka att förbättras med en poäng för att behandlingen ska anses ha lyckats kräver de flesta studier en samtidig halvering av den ursprungliga depressionspoängen. Bedömningen kompliceras av att vissa studier räknar deltagare med slutlig depressionspoäng på åtta som tillfrisknade medan andra kräver att depressionspoängen ska vara lägre än åtta. Det blir därmed svårt att jämföra resultat mellan studier som klassificerar remission på olika sätt.

## 4. Resultat av litteraturgranskningen

---

Vid databassökningen för perioden 2003–2006 återfanns två meta-analyser, 16 randomiserade kontrollerade studier avseende ljusbehandling samt en studie med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo. Nio originalstudier exkluderades, i huvudsak beroende på att de använt andra typer av ljus än ”bright light” eller att de hade för få deltagare.

Som framgår i Avsnitt 4.1 nedan kunde ingendera av metaanalyserna användas som underlag. Därför gjordes en förnyad sökning av originalstudier, täckande tiden från år 1984 till 2002. Detta resulterade i ytterligare 32 studier. Av dessa exkluderades 22, i huvudsak beroende på att studierna var för små eller att behandlingen innefattade vakenterapi. Granskningen omfattade därmed totalt 18 studier. Dessa grupperades på följande sätt:

- Jämförelser mellan ljusterapi och placebo eller mellan ljusterapi och annan behandling, dock inte läkemedel, vid SAD (sex studier).
- Jämförelser mellan selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat) och ljusterapi eller placebo vid SAD (fyra studier).
- Tillägg av ljusterapi till antidepressiva läkemedel vid icke-årstidsbunden depression (fyra studier).
- Behandling med ljusterapi vid icke-årstidsbunden depression (fyra studier).

## 4.1 Metaanalyser

En översikt av Golden och medarbetare omfattar flera separata metaanalyser både av SAD och icke-årstidsbunden depression [8]. Översikten inkluderade randomiserade kontrollerade studier som publicerats från 1975 och fram till juli 2003. Ett principiellt problem var att det inte framgick vilka studier som exkluderats från analysen och på vilka grunder. Analysen för SAD byggde i hög grad på små överkorsningsstudier med 7–13 patienter i varje arm. Dessutom ingick en studie av Schwartz och medarbetare som undersökte effekten av läkemedlet metaklorofenylpiperazin men där deltagarna även fick ljusbehandling [9]. Däremot saknades en välgjord studie av Wileman och medarbetare med parallell design av ljusterapi i primärvården på 57 patienter [10]. Sammantaget fann Golden och medarbetare en stor, signifikant effekt av ljusterapi (SMD 0,84). Större delen av effekten härrör från Schwartz och Rosenthals studier medan de nyare, mer välgjorda arbetena haft mer modesta effekter av ljusterapi (se Tabell 4.1.1) [9,14,15,16].

**Tabell 4.1.1** Studier på SAD inkluderade i metaanalysen av Golden och medarbetare [8].

Författare, år Referens	Totalt antal deltagare	Behandlingstid	Effektstorlek
Avery, 2001 [11]	46	42 dagar	0,09
Eastman, 1998 [12]	71	24 dagar	0,19
Michalon, 1997 [13]	29	14 dagar	1,53
Rosenthal, 1984 [14]	9 (överkorsning)	14 dagar	2,08
Rosenthal, 1985 [15]	13 (överkorsning)	7 dagar	1,19
Rosenthal, 1987 [16]	7 (överkorsning)	7 dagar	2,11
Schwartz, 1997 [9]	32	21 dagar	2,01
Terman, 1998 [17]	104	10–14 dagar	1,05

Framför allt studierna på icke-årstidsbunden depression var heterogena vad gäller patienturval, behandling och uppföljningstid. Så inkluderades t ex studier där ljusterapi föregicks av vakenterapi, dvs en kombinationsbehandling där effekten av den ena komponenten är svår att särskilja från den andra [18,19]. Två studier som tagits med var dubbelpublikationer till två andra studier som inkluderats [20,21]. Golden och medarbetare fann en signifikant, måttlig effekt av ljusterapi (SMD 0,53) som enda behandling. Ljusbehandling som komplement till ett brett urval antidepressiva läkemedel, antiepileptika och antipsykotiska läkemedel saknade effekt (SMD -0,01).

Sammantaget har metaanalysen så stora metodologiska brister att den inte kunde användas för att dra slutsatser om effekten av ljusterapi.

En grupp inom Cochrane Collaboration har studerat effekten av ljusterapi vid icke-årstidsbunden depression. Tuunainen och medarbetares systematiska litteraturöversikt inkluderade studier t o m januari 2003 [22]. I analysen ingick såväl publicerat material som avhandlingar och kongressabstrakt. Tuunainen och medarbetare hade även tillgång till kompletterande uppgifter från författarna. Till skillnad från Golden och medarbetare redogjorde Tuunainen och medarbetare för urvalet av studier i detalj och lade stor vikt vid risken för "bias". Studierna fick en kvalitetsgradering som byggde på hur väl blindningen var genomförd. Studier som inte redogjorde för hur randomiseringen gick till exkluderades. Endast två studier bedömdes hålla högsta kvalitet. Den ena av Moffit omfattade 20 patienter och finns endast tillgänglig som del i en avhandling [23]. Den andra studien av Benedetti och medarbetare använde grönt ljus, som inte är utvärderat på samma sätt som vitt, som tillägg till behandling med SSRI-läkemedlet citalopram [24].

Tuunainen och medarbetare analyserade data med avseende på ett stort antal utfallsmått. De flesta byggde på en jämförelse mellan ljusterapi och kontroll av depressionspoäng efter avslutad behandling utan att ta hänsyn till ingångsvärdena. Här såg Tuunainen och medarbetare en liten men signifikant effekt av ljusbehandling (SMD -0,20). Resultatet berodde enligt Tuunainen och medarbetare huvudsakligen på de goda effekterna av korttidsbehandling, dvs under högst en vecka.

Behandlingstider överstigande en vecka var inte signifikant bättre än kontroll-behandlingen. Med tanke på att studierna var så heterogena analyserades materialet även med en metod som tar hänsyn till heterogenitet och då sågs inga signifikanta skillnader vare sig efter kort eller längre behandlingstid. Tuunainen och medarbetare fann inte heller några skillnader mellan ljus- och kontrollbehandlade patienter med avseende på utfallsmåttet respons (dvs att depressionspoängen minst halveras efter behandling).

En av Tuunainen och medarbetares analyser jämförde skillnad i depressionspoäng före och efter behandling och inkluderade sex studier. Ljusterapin var signifikant överlägsen kontrollbehandlingen men effekten var liten (effektstorlek 0,35). Urvalet studier var emellertid heterogent. Två av dem kombinerade ljusbehandling med vakenterapi [25,26] och tre av dem omfattade fyra respektive sju deltagare i varje arm [27–29]. Den sjätte studien hade ett bortfall som översteg 30 procent vilket minskar studiens tillförlitlighet [30].

Det kan noteras att Tuunainen och medarbetares intention var att endast bedöma studier av hög och medelhög kvalitet men att dessa var så få att även arbeten med sämre redovisning av randomisering och blindning inkluderades. Detta innebär att även om Tuunainen och medarbetares analys är välgjord och underlaget för slutsatserna väl redovisade, brister tillförlitligheten pga att vissa studier har lägre bevisvärde.

## **4.2 Behandling vid årstidsrelaterade depressioner**

### **4.2.1 Effekten av vitt ljus jämfört med placebo, negativa joner eller gryningssimulering**

#### **Andel som förbättras eller tillfrisknar**

Totalt sex studier med medelhögt bevisvärde identifierades, där effekten av vitt ljus jämförts med placebo. Behandlingen genomfördes i patientens hem i fem av studierna, medan det inte framgår var behand-

lingen ägde rum i den sjätte. I samtliga studier användes ljusboxar (se Tabell 4.2.1).

Svagt rött ljus utgjorde placebobehandling i två studier. Michalon och medarbetare jämförde effekten av två veckors behandling med vitt ljus, 2 500 lux, med rött ljus, 300 lux, två timmar varje morgon [13]. Av de 32 patienter, som under tre år rekryterades till studien via remiss eller annons, fullföljde 29 behandlingen. Vitt ljus gav en signifikant minskning av poäng på såväl SIGH-SAD- som på HDRS-skalan medan kontrollgruppen fick en signifikant poängreduktion på SIGH-SAD-skalan enbart. Nio av de 15 patienter (60 procent) som behandlades med starkt ljus uppnådde remission, definierad som 50 procent reduktion i totalpoäng och HDRS <8, jämfört med endast 2 av 14 (14 procent) i kontrollgruppen. Skillnaden var signifikant. De patienter som inkluderades i studien under andra och tredje året fick besvara Crown-Crisp Experiential Index (CCEI), ett självbedömningsinstrument som mäter bl a depressionssymtom. Ingen av behandlingarna ledde till en signifikant minskning i CCEI:s depressionsskala. Patienternas förväntningar på respektive behandlingars effektivitet undersöktes men resultaten redovisades inte.

Den andra studien genomfördes av en skotsk forskargrupp ledd av Wileman och använde rött ljus, 500 lux, som kontroll [10]. Tiden för ljusexponering ökades gradvis under de fyra behandlingsveckorna, från 30 minuter dagligen första veckan till 60 minuter dagligen de två sista veckorna. Studiedeltagarna rekryterades från primärvården efter omsorgsfull screening. Till skillnad från de övriga refererade SAD-studierna, som bedömde effekten med hjälp av den klinikerskattade versionen av SIGH-SAD, använde Wileman och medarbetare en självbedömningsversion, SIGH-SAD-SR. Av de 59 personer som inkluderades fullföljde 57 behandlingen. Båda behandlingsgrupperna förbättrades med mer än 40 procent i skalpoäng. Inga signifikanta skillnader mellan grupperna noterades vare sig för respons eller remission.

I studien av Eastman och medarbetare användes en jongenerator som placebo [12]. Till skillnad från andra studier där jongeneratoren används som kontroll var generatoren avstängd. De aktiva behandlingarna utgjordes av starkt ljus, 6 000 lux under 90 minuter, endera på morgonen eller på kvällen. De annonsrekryterade försökspersonerna inkluderades under loppet av sex på varandra följande vintrar. Utöver SAD-diagnos krävdes även atypiska symtom i form av ökad aptit eller vikt och ökad sömn. Såväl aktiva behandlingar som placebo ledde till en påtaglig minskning i depressionspoäng men utan skillnad mellan grupperna. Behandlingsgrupperna skilde sig inte heller med avseende på respons, definierat som 50 procent sänkning på SIGH-SAD. Ljusbehandling på morgonen gav emellertid signifikant högre andel patienter som gick i remission (50 procent sänkning på SIGH-SAD samt SIGH-SAD  $\leq 8$ ) jämfört med placebo, men skillnaden sågs först efter tre veckor. Ljusbehandling på morgonen jämfört med på kvällen resulterade i bättre effekt i några men inte samtliga mätningar.

I en sex veckors behandlingsstudie av Avery och medarbetare, randomiserades 104 remiss- eller annonsrekryterade patienter med SAD med hypersomni till vitt ljus, 10 000 lux under 30 minuter på morgonen, gryningssimulering eller placebo för gryningsljus [11]. Nittiofem patienter fullföljde behandlingen under minst en vecka och utgjorde underlaget för de statistiska beräkningarna. Signifikant fler av dem som fick gryningssimulering uppnådde kriterier för respons (50 procent reduktion på SIGH-SAD) och remission (SIGH-SAD  $\leq 8$ ) jämfört med de två övriga behandlingarna som i sin tur inte skilde sig åt. Avery och medarbetare noterade att det verkade finnas ett samband mellan antalet timmar sol-ljus per dag och ett positivt behandlingssvar.

Termans forskargrupp utnyttjade en komplicerad överkorsningsmetodik för att undersöka om det fanns någon skillnad i effekt mellan ljusbehandling på morgonen och på kvällen [17]. Under den sex år långa inklusionsperioden randomiserades deltagarna till sex grupper för två konsekutiva behandlingsperioder om 10–14 dagar med två veckors "wash out" emellan. Fyra grupper behandlades med vitt ljus, 10 000 lux under 30 minuter på morgonen eller kvällen i olika kombinationer. Två grupper, som utgjorde kontrollgrupp, exponerades för en jongene-



rator under 30 minuter. Den ena gruppen erhöill negativa joner i hög koncentration och den andra joner i låg koncentration. Av de 158 randomiserade patienterna fullföljde 145 studien men data presenterades endast för de 124 deltagare som visade tecken till återfall efter den andra behandlingsperioden.

De grupper som fick antingen ljusterapi eller hög koncentration av negativa joner förbättrades signifikant jämfört med dem som fick låg koncentration joner, mätt som procentuell förändring av SIGH-SAD. Däremot sågs ingen skillnad i effekt mellan ljusterapi och hög koncentration joner. Förbättringen i ljusterapigrupperna skedde huvudsakligen under den första behandlingsperioden. Remission uppnåddes av 54,3 procent i morgonljusgruppen och av 33,3 procent i kvällsljusgruppen (definierat som SIGH-SAD  $\leq 8$ ). Skillnaden var signifikant. Motsvarande siffror för grupperna hög- respektive lågdos negativa joner var 20 procent och 10,5 procent.

Nyligen presenterade Terman och medarbetare resultaten av en fem-årig studie där behandling med joner i hög koncentration redan i försöksplaneringen betraktades som aktiv behandling [31]. Övriga aktiva behandlingar utgjordes av gryningssimulering och vitt ljus, 10 000 lux, på morgonen. Som kontrollbehandlingar användes jonterapi med låga koncentrationer joner och en gryningsljuspuls ("dawn light pulse"). Under sex år inkluderades sammanlagt 126 patienter i studien. Av de 118 patienter som fullföljde behandlingen exkluderades 19 som uppnått remission och som inte visade tecken på återfall inom tre veckor efter det att behandlingen upphört. Forskarnas argument var att ett behandlingssvar utan återfall kan vara ett placebo svar samt att det är omöjligt att veta om bibehållen remission reflekterar en spontan årstidsbunden förbättring eller är ett äkta svar på aktiv behandling.

De statistiska analyserna baserades således på resultat från de återstående 99 patienterna. Det visade sig att den procentuella förbättringen på SIGH-SAD liksom andelen patienter som uppnått  $\leq 50$  procent förbättring på SIGH-SAD var signifikant lägre i gruppen som exponerats för låg koncentration joner jämfört med de övriga grupperna, som i sin tur inte skilde sig åt. Däremot sågs ingen skillnad i andel patienter som

gick i remission mellan grupperna. Det ska påpekas att patienterna som randomiserades till jonterapi hade lägre förväntningar på behandlingens effektivitet jämfört med deltagarna som fick andra behandlingar. Förväntningsskattningarna var signifikant korrelerade med den procentuella förbättringen vid behandlingens slut.

I diskussionsavsnittet redovisas resultaten av en ”intention-to-treat” (ITT)-analys som gjordes i efterhand. Beräknat på ITT sågs inga signifikanta skillnader mellan grupperna, mycket beroende på att effekten för låg koncentration joner fördubblades.

### **Minskning av SIGH-SAD-poäng**

En metaanalys utfördes på de sex studier som jämförde effekten av ljusbehandling mot placebobehandling. Analysen grundades på skillnaden i SIGH-SAD jämfört med startvärdet och beräknades för varje vecka. Eftersom studierna var så heterogena användes ”Random effects”-metoden för analysen.

SIGH-SAD-värdena angavs inte alltid i texten och därför tillskrevs författarna och ombads att bidra med de uppgifter som saknades. Samtliga författare kompletterade sina data enligt önskemål.

För att få en så renodlad analys som möjligt infördes följande begränsningar:

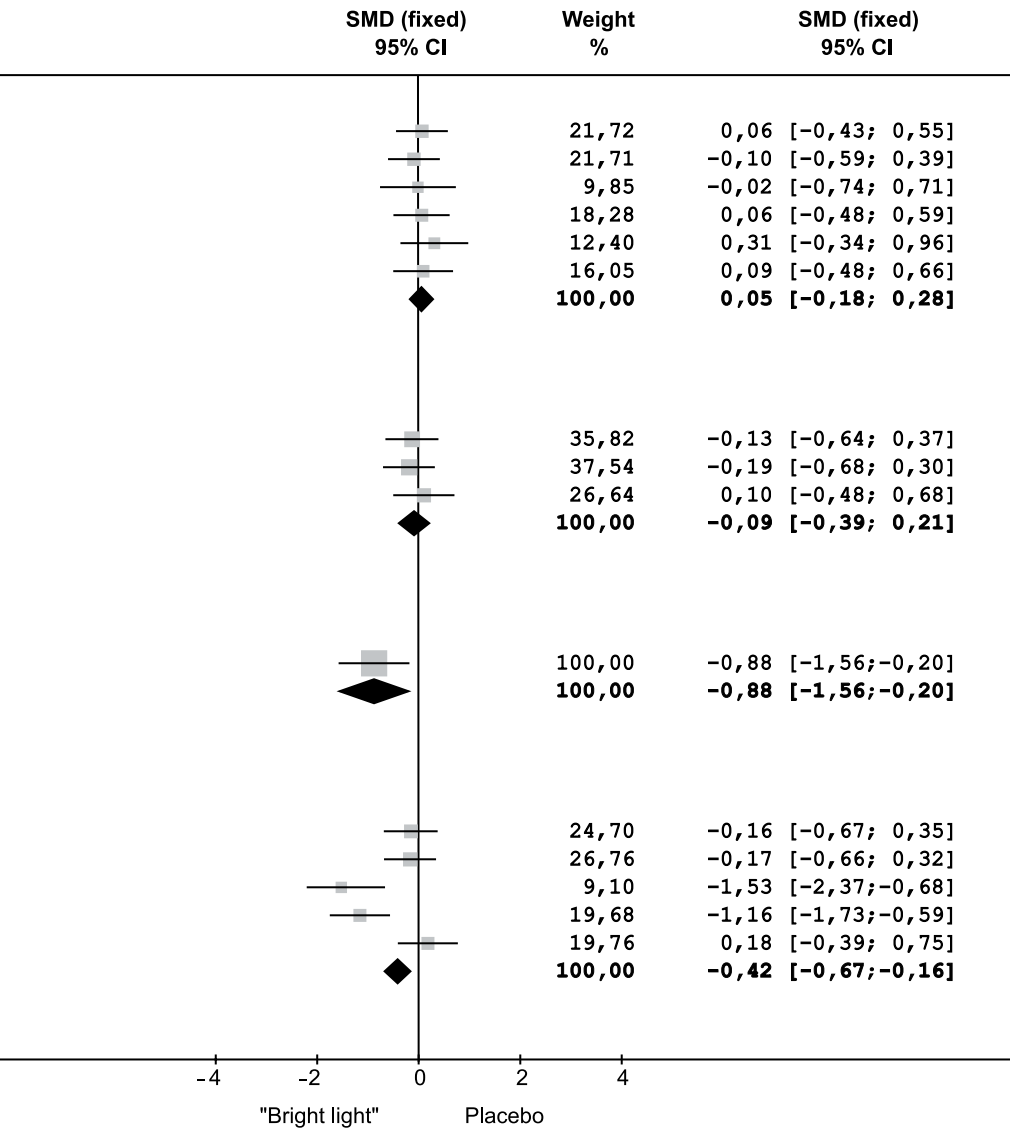
- För studier som undersökte skillnaden mellan morgon- och kvällsljus, användes endast data för morgonljus.
- För överkorsningsstudier användes endast resultaten från den första behandlingen.
- Terman hade två placebogrunder i sina båda studier (hög och låg koncentrationer negativa joner respektive gryningsljusplacebo och låg koncentration negativa joner) men enbart data för den placebo-behandling som användes i båda, dvs låg koncentration negativa joner, utnyttjades.

Vid tidpunkterna två och tre veckor visar metaanalysen en liten men signifikant effekt av vitt morgonljus jämfört med placebo (SMD 0,42 vid två veckor och 0,30 vid tre veckor). Från och med vecka fyra ses inte längre någon skillnad. Man bör notera att denna metaanalys är gjord med optimala förutsättningar för att visa effekt av ljusterapi. Om t ex resultaten från gruppen som behandlades med gryningsplacebo i Terman och medarbetares senare studie inkluderas i metaanalysens kontrollgrupp blir inte längre effekten efter tre veckor signifikant.

**Review:** Ljusterapi vid säsongsb beroende depression  
**Comparison:** 01 Ljusterapi (på morgonen) jämfört med placebo  
**Outcome:** 01 SIGH-SAD

Study or sub-category	N	"Bright light" Mean (SD)	N	Placebo Mean (SD)
<b>01 Vid baslinjen</b>				
Avery, 2001 [11]	33	30,60 (6,20)	31	30,20 (6,60)
Eastman, 1998 [12]	33	25,80 (5,50)	31	26,40 (6,80)
Michalon, 1997 [13]	15	31,00 (5,10)	14	31,10 (6,80)
Terman, 1998 [17]	46	28,60 (4,90)	19	28,30 (6,20)
Terman, 2006 [31]	19	26,40 (5,00)	18	25,00 (3,80)
Wileman, 2001 [10]	27	34,30 (10,20)	21	33,50 (7,40)
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>173</b>		<b>134</b>	
Test for heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0,99$ , $\text{df} = 5$ ( $P = 0,96$ ), $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $Z = 0,46$ ( $P = 0,65$ )				
<b>02 Uppföljning efter 1 vecka</b>				
Avery, 2001 [11]	32	22,00 (10,60)	29	23,40 (10,10)
Eastman, 1998 [12]	33	17,90 (8,20)	31	19,40 (7,10)
Wileman, 2001 [10]	26	26,80 (11,40)	20	25,80 (6,90)
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>91</b>		<b>80</b>	
Test for heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0,61$ , $\text{df} = 2$ ( $P = 0,74$ ), $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $Z = 0,61$ ( $P = 0,54$ )				
<b>03 Uppföljning efter 10 dagar</b>				
Terman, 2006 [31]	19	12,80 (8,70)	18	19,90 (6,90)
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>19</b>		<b>18</b>	
Test for heterogeneity: not applicable Test for overall effect: $Z = 2,55$ ( $P = 0,01$ )				
<b>04 Uppföljning efter 2 veckor</b>				
Avery, 2001 [11]	29	16,10 (8,50)	30	17,60 (10,20)
Eastman, 1998 [12]	33	15,40 (10,70)	31	17,00 (7,30)
Michalon, 1997 [13]	15	10,90 (6,70)	14	24,00 (9,80)
Terman, 1998 [17]	46	12,00 (8,60)	19	22,30 (9,20)
Wileman, 2001 [10]	27	22,40 (13,60)	21	20,30 (7,70)
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>150</b>		<b>115</b>	
Test for heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 19,29$ , $\text{df} = 4$ ( $P = 0,0007$ ), $I^2 = 79,3\%$ Test for overall effect: $Z = 3,21$ ( $P = 0,001$ )				

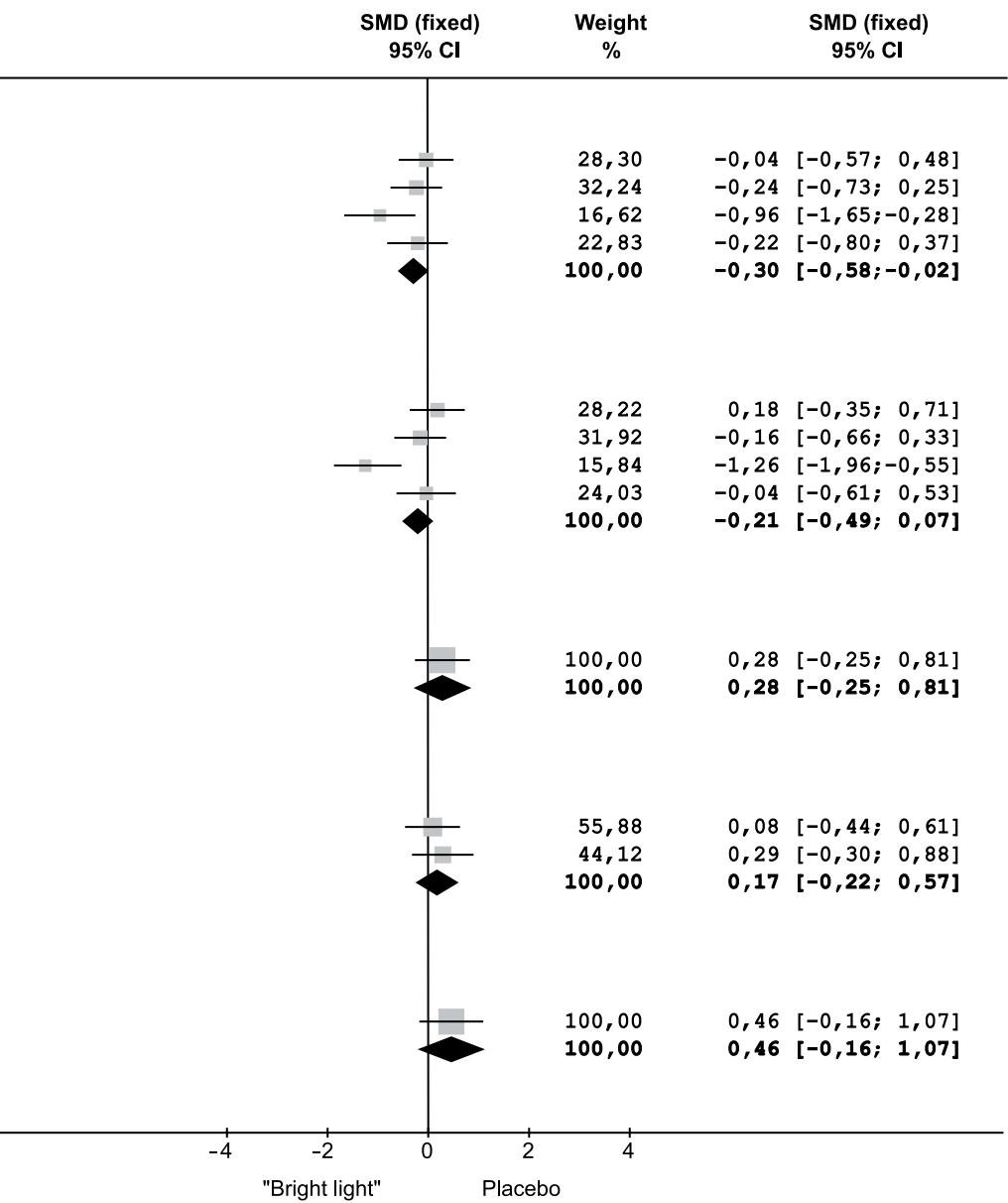
**Figur 4.2.1** Effekt av ljusterapi jämfört med kontrollbehandling, en metaanalys.



Figuren fortsätter på nästa sida

Study or sub-category	N	"Bright light" Mean (SD)	N	Placebo Mean (SD)
<b>05 Uppföljning efter 3 veckor</b>				
Avery, 2001 [11]	30	15,50 (10,00)	26	16,00 (12,00)
Eastman, 1998 [12]	33	11,30 (10,40)	31	13,60 (8,40)
Terman, 2006 [31]	19	11,30 (7,90)	18	18,90 (7,50)
Wileman, 2001 [10]	26	17,70 (10,50)	20	19,90 (9,40)
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>108</b>		<b>95</b>	
Test for heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 4,66$ , $\text{df} = 3$ ( $P = 0,20$ ), $I^2 = 35,6\%$				
Test for overall effect: $Z = 2,10$ ( $P = 0,04$ )				
<b>06 Uppföljning efter 4 veckor</b>				
Avery, 2001 [11]	30	15,90 (10,80)	26	14,00 (10,10)
Eastman, 1998 [12]	32	10,30 (11,20)	31	11,90 (7,90)
Terman, 1998 [17]	19	12,60 (6,40)	19	22,70 (9,10)
Wileman, 2001 [10]	27	14,10 (9,80)	21	14,50 (8,40)
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>108</b>		<b>97</b>	
Test for heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 10,99$ , $\text{df} = 3$ ( $P = 0,01$ ), $I^2 = 72,7\%$				
Test for overall effect: $Z = 1,48$ ( $P = 0,14$ )				
<b>07 Uppföljning efter 5 veckor</b>				
Avery, 2001 [11]	30	14,20 (9,80)	26	11,30 (10,70)
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>30</b>		<b>26</b>	
Test for heterogeneity: not applicable				
Test for overall effect: $Z = 1,04$ ( $P = 0,30$ )				
<b>08 Uppföljning efter 6 veckor</b>				
Avery, 2001 [11]	30	11,30 (10,50)	26	10,40 (10,70)
Wileman, 2001 [10]	25	18,80 (10,40)	20	15,80 (10,10)
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>55</b>		<b>46</b>	
Test for heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0,25$ , $\text{df} = 1$ ( $P = 0,61$ ), $I^2 = 0\%$				
Test for overall effect: $Z = 0,87$ ( $P = 0,39$ )				
<b>09 Uppföljning efter 10 veckor</b>				
Wileman, 2001 [10]	23	21,30 (10,50)	19	15,90 (12,90)
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>23</b>		<b>19</b>	
Test for heterogeneity: not applicable				
Test for overall effect: $Z = 1,45$ ( $P = 0,15$ )				

**Figur 4.2.1** fortsättning



## Sammanvägd bedömning av effekten

Mätt som skillnad i depressionspoäng före och efter behandling ses följaktligen en kortvarig effekt av ljusbehandling jämfört med placebo. Bilden är dock mer komplicerad än så. En jämförbar effekt ses även för negativa joner i höga koncentrationer, gryningssimulering och placebo för gryningssimulering. Den enda kontrollbehandling som genomgående resulterar i en sämre effekt än de övriga är låga koncentrationer av negativa joner. Vissa patienter som erhöll denna behandling försämrades under behandlingens gång.

Mätt med utfallsmåttet respons, definierat som en minst 50-procentig minskning av SIGH-SAD, visar ingen av de sex studierna någon signifikant skillnad gentemot placebo. Däremot är resultaten vad gäller remission motstridiga. Eastman och medarbetares studie samt Terman och medarbetares första studie [12,17] visade att morgonljus till skillnad från kvällsljus gav högre andel i remission än placebo och även Michalon och medarbetare kom fram till att ljus var överlägset placebo [13]. I Terman och medarbetares andra studie var ljus likvärdigt med andra behandlingar och Avery och medarbetare fann att gryningssimulering gav bättre effekt än såväl vitt ljus som placebo [11,31]. Wileman och medarbetare såg ingen effekt av ljusterapi jämfört med placebo [10].

En osäkerhet i bedömningen är hur resultaten skulle påverkas om Termans studier baserats på ITT- eller Per Protocol(PP)-analys i likhet med övriga studier.

### 4.2.2 Effekt av en selektiv serotoninåterupptags-hämmare (SSRI) jämfört med placebo eller vitt ljus

Endast ett fåtal studier har undersökt effekten av antidepressiva läkemedel vid SAD. Två studier med medelhögt bevisvärde identifierades där effekten av ett SSRI-preparat jämfördes med placebo [32,33]. Ytterligare två studier med medelhögt bevisvärde jämförde SSRI med vitt ljus (se Tabell 4.2.2) [34,35].

Lam och medarbetare jämförde fluoxetin med placebo [32]. Deltagarna remitterades från öppenvård eller sökte sig själva till de olika studie-



centrumen. Samtliga hade diagnosen egentlig depression enligt DSM-III-R och uppfyllde tilläggs-kriterier för årstidsvariation. Svårighetsgraden fastställdes med olika varianter av HDRS inklusive SIGH-SAD. Efter en veckas placebobehandling, med syfte att exkludera dem som svarade på placebo, randomiserades 68 av de initialt 86 patienterna till fem veckors behandling med fluoxetin 20 mg dagligen eller placebo. Båda grupperna förbättrades signifikant på samtliga skalor men utan skillnad mellan behandlingsgrupperna. Andelen som svarade på behandlingen, mätt som minst 50 procents förbättring på SIGH-SAD, var signifikant större för fluoxetingroupen (59 procent) jämfört med placebo (34 procent). I ett antal tilläggsanalyser fann man att effekten var högre bland dem som påbörjat behandlingen senare under vinterperioden. Författarna spekulerade kring fyndet och den ökande exponeringen till utomhusljus sågs som en möjlig förklaring.

Den andra studien genomfördes av Moscovitch och medarbetare från flera universitetssjukhus i olika delar av världen [33]. Studien jämförde effekten av sertralin med placebo. Deltagarna rekryterades från öppenvård under tre på varandra följande vintrar och behandlades först med placebo under en vecka. De som förbättrades mer än 25 procent under den inledande placebobehandlingen exkluderades. Kvarvarande 187 deltagare randomiserades till endera sertralin eller placebo under åtta veckor och 148 av dem fullföljde studien. Behandlingen inleddes med 50 mg sertralin dagligen men det var tillåtet att successivt justera upp dosen till 200 mg. Den genomsnittliga dosen efter åtta veckor var 111 mg per dag. Analys av den genomsnittliga förändringen av depressionspoäng från behandlingsstart visade fördel för sertralin vid samtliga tidpunkter men andelarna responders, definierat som minst 50 procents minskning på SIGH-SAD, skilde sig inte signifikant mellan grupperna (55,9 procent respektive 50,0 procent). Författarna kommenterade att det 50-procentiga placebo svaret var i nivå med det man finner i andra rapporter och att en bidragande faktor kan ha varit att kraven på svårighetsgrad mätt som HDRS-poäng var för lågt ställda, dvs att patienterna inte var tillräckligt deprimerade (se Tabell 4.2.2).

Ruhrmann och medarbetare jämförde fluoxetin med vitt ljus [34]. Deltagarna rekryterades från en SAD-specialiserad enhet som uppmärk-

sammats i massmedia. De behandlades inledningsvis med en placebokapsel och två timmars placeboljus dagligen och de som svarade på den behandlingen exkluderades. Därefter randomiserades försökspersonerna i en andra fas till fem veckors behandling med antingen fluoxetin 20 mg dagligen plus ”dim red light”, 100 lux eller med vitt ljus, 3 000 lux, plus en placebokapsel. Ljuset administrerades via en ljusbox antingen två timmar morgon eller kväll alternativt en timme morgon och kväll. Av de sammanlagt 40 deltagare som påbörjade fas två fullföljde 35. Andelen responders, här definierat som  $\geq 50$  procents reduktion på skalan HDRS-Supplement for SAD, uppgick till 70 procent för vitt ljus och 65 procent för fluoxetin, en skillnad som inte var signifikant. Remission observerades hos hälften av de ljusbehandlade deltagarna och hos en fjärdedel av dem som fick fluoxetin men skillnaden var inte signifikant.

En forskargrupp jämförde fluoxetin med vitt ljus i en välgjord studie [35]. Syftet var att klarlägga om ljusbehandling är effektivt under en längre tidsperiod (åtta veckor) samt om ljusbehandling kan jämföras med antidepressiva läkemedel, särskilt för dem med allvarligare symtom. Deltagarna remitterades till försöket eller rekryterades via annons. Kravet för att ingå i studien, förutom en intervjuverifierad SAD-diagnos enligt DSM-IV, var att depressionen var måttlig till svår mätt med HDRS. Efter en vecka utan behandling, för att kunna exkludera dem som förbättrats spontant, randomiserades deltagarna till endera vitt ljus, 10 000 lux, plus en placebokapsel eller till rött ljus, 100 lux, och 20 mg fluoxetin dagligen. Ljusbehandlingen schemalades till 30 minuter varje morgon. Resultatet beräknades på de sammanlagt 96 patienter som randomiserades till studien. Båda grupperna förbättrades signifikant. Analyser som gjordes i efterhand (post-hoc) visade att ljusterapigruppen förbättrades mer under den första behandlingsveckan jämfört med gruppen som fick fluoxetin. Andelarna responders, definierat som 50 procents minskning på HDRS<sub>17+7</sub>, var 67 procent i båda grupperna. Remission, definierat som respons samt att HDRS<sub>17+7</sub> <9 vid behandlingens slut, uppnåddes av 50 respektive 54 procent av deltagarna. Skillnaden var inte signifikant.

Sammanlagt 49 av deltagarna hade svår depression ( $\text{HDRS}_{17+7} > 30$ ). Analyser som gjordes i efterhand av deras behandlingsresultat visade inga statistiska skillnader vare sig för respons eller remission.

Andelen patienter som avbröt studien i förtid var jämförbar för ljus- och fluoxetingrupperna men de fluoxetinbehandlade rapporterade signifikant fler biverkningar som kunde sättas i samband med behandlingen (agitation, sömnstörning och palpitationer). Författarna drog slutsatsen att ljusterapi och fluoxetin var likvärdiga alternativ vid SAD.

### **Sammanvägd bedömning av effekten**

Två studier drog slutsatsen att SSRI är likvärdigt med ljusterapi men ingendera studie hade någon grupp som behandlades med placebokapsel och rött ljus ("dubbel placebogrupp") [34,35]. Det är därför svårt att bedöma hur stor effekt respektive behandling har, jämfört med placebo. Visserligen finns två studier som jämfört SSRI med placebo men resultaten från dem är inte entydiga. Lam och medarbetare noterade i sin första studie en signifikant högre andel responders i fluoxetingruppen jämfört med placebo men ingen skillnad i genomsnittlig minskning av depressionspoäng [32]. Moscovitch och medarbetare å andra sidan såg ingen skillnad i andelen responders men en signifikant större minskning i depressionspoäng hos sertralingruppen [33]. Det är samtidigt värt att notera att varken Lam eller Moscovitch uppgett vilket utfallsmått som var det primära, vilket sänker bevisvärdet för studierna.

Sammanfattningsvis saknas tillräckligt underlag för att bedöma värdet av SSRI vid SAD.

## **4.3 Behandling av icke-årstidsbunden depression**

### **4.3.1 Tillägg av vitt ljus till antidepressiva läkemedel**

Idén att komplettera farmakologisk behandling med ljusterapi baseras på hypotesen att ljuset skulle kunna förkorta tiden innan den farmakologiska behandlingen har effekt. Fyra studier med denna frågeställning och med medelhögt bevisvärde kunde identifieras. I en studie expone-

rades deltagarna för ljus från en ljusbox i hemmet [36] och i två skedde behandlingen på sjukhus i ett separat rum med en så kallad "light wall" [20,38]. I den fjärde studien sattes behandlingen ut och man undersökte hur länge effekten kvarstod (se Tabell 4.3.1) [37].

I en dansk studie av Martiny och medarbetare jämfördes effekten av vitt ljus (10 000 lux) med rött ljus ("dim red light", 50 lux) hos patienter med icke-årstidsbunden egentlig depression [36]. Båda patientgrupperna (48 respektive 54 patienter) behandlades också med sertralin, 50 mg dagligen med möjlighet till dosökning. Patienterna remitterades från primärvården. Som primärt effektmått användes HDRS<sub>17</sub>. Enligt protokollet skulle resultaten beräknas på samtliga patienter som randomiserats (ITT-analys) men fem deltagare exkluderades från beräkningarna. Fyra av dem klarade inte av att följa behandlingen (två i vardera behandlingsgruppen) och en missbrukade alkohol under hela studieperioden. Studien pågick under fem veckor och 92 deltagare fullföljde. Redan efter en vecka sågs en signifikant större sänkning på HDRS-skalan hos dem som fick vitt ljus som tillägg, en skillnad som kvarstod till studiens slut. Grupperna skilde sig signifikant även med avseende på måtten respons (71 respektive 39 procent) och remission (41,7 respektive 18,5 procent). Studien är mycket väl genomförd, men uppfyller inte kraven för högt bevisvärde. Den främsta invändningen gäller blindningen. Det kan inte uteslutas att deltagarna kände till att rött ljus brukar användas som placebo eftersom detta är en kunskap som är allmänt tillgänglig bl a på Internet. Redovisningen av kontrollen att deltagarna följt behandlingen enligt instruktionerna är inte invändningsfri. Slutligen framgår det inte om deltagarnas förväntningar på behandlingen mätts före studien och om hur de korrelerade till behandlingsresultatet.

I en uppföljande studie på fyra veckor kvarstod deltagarna på sertralin medan ljusterapi sattes ut [37]. Depressionspoäng mättes en gång i veckan. Under de fyra veckorna ökade sertralindoserna från 80,0 till 90,4 mg per dag i placebogruppen och från 75,6 till 90,1 mg per dag i gruppen som behandlades med vitt ljus. HDRS-poängen fortsatte att minska i båda grupperna men skillnaderna mellan dem avtog gradvis och hade försvunnit vid slutbesöket efter nio veckor. Martiny och medarbetare drog slutsatsen att ljusbehandling har en övergående effekt.

Söndergaard och medarbetare har även undersökt effekten av ljusterapi på patienter med depression i samband med stroke [38]. Depressionsdiagnosen sattes med DSM-IV-kriterier och endast patienter med minst 13 poäng på HDRS<sub>17</sub> inkluderades. Studien är inte placebokontrollerad utan istället valde prövarna att jämföra effekten av två ljusintensiteter, 10 000 lux (hög intensitet) och 4 000 lux (medelhög intensitet). Ljusterapin kombinerades med citalopram, 20 mg per dag. De 63 patienter som inkluderades var inlagda och ljusbehandlingen som gavs 30 minuter varje morgon i två veckor övervakades av en sjuksköterska. Behandlingen med citalopram fortsatte under ytterligare två veckor. Depressionens svårighetsgrad mättes med tre skalor (HDRS<sub>17</sub>, HAM-D<sub>6</sub> och melankoliskalan MES). Resultaten beräknades på de 53 patienter som fullföljde studien. Gruppen som behandlades med hög intensitet ljus minskade mer i depressionspoäng än gruppen som fick lägre intensitet (9,4 respektive 7,7 poäng på HDRS<sub>17</sub>) men skillnaden var inte signifikant. Med skalan HAM-D<sub>6</sub> sågs en signifikant skillnad mellan grupperna efter fyra veckor (minskning med 6,0 respektive 4,4 poäng). Eftersom studien saknade placebo är den enda slutsats som kan dras att 10 000 lux verkar minska depressionspoängen mer än vad 4 000 lux gör. Studien är välgjord men uppgifter om andel responders och andel som gick i remission saknas och patienterna är summariskt beskrivna.

Holsboer-Trachsler och medarbetare jämförde trimipramin med dels en kombination av vitt ljus och trimipramin, dels trimipramin och partiell vakenterapi [20]. Varje studiearm omfattade 14 inlagda patienter och studien pågick under sex veckor. Alla tre grupperna behandlades med trimipramin under en vecka i ökande dos upp till 200 mg dagligen. Från vecka två fick en grupp tillägg av vitt ljus, 5 000 lux på kvällen och en grupp fick tillägg av vakenterapi under resten av behandlingstiden medan den tredje fortsatte med enbart trimipramin. Som primärt effektmått användes respons, definierat som minst 50 procents sänkning av HDRS<sub>17</sub>.

De som fick trimipramin enbart, uppvisade respons i 79 procent av fallen medan de båda grupperna, som även fick en tilläggsbehandling, uppvisade en lägre andel, 43 procent. Skillnaden mellan den första grup-

pen och de två övriga var inte statistiskt signifikant, vilket den däremot var om man tittade på måtten absolut sänkning i HDRS<sub>17</sub> och andelen som gick i remission. Ingen av tilläggsbehandlingarna påskyndade behandlingssvaret. Varje arm i studien innehöll få patienter och det är kanske just därför som, trots randomisering, vissa olikheter mellan grupperna i både kliniska och biologiska parametrar slår igenom. Fullständig blindning har inte varit möjlig i denna studie. Någon skattning av förväntning inför behandlingen rapporteras inte, men en tilläggsbehandling borde om något skapa en större förväntan på effekt.

### **Sammanvägd bedömning av effekten**

Underlaget består av två studier där ljusterapi läggs till sertralin respektive citalopram samt en äldre studie där ljusterapi läggs till trimipramin. Eftersom resultaten är motstridiga är detta inte tillräckligt för att dra några slutsatser huruvida ljusterapi skyndar på eller förstärker effekten av antidepressiva läkemedel.

### **4.3.2 Ljusterapi som enda behandling**

Fyra studier uppfyllde inklusionskriterierna, varav två har medelhögt bevisvärde. I den första studien användes låga koncentrationer negativa joner som placebo och i den andra rött ljus [39,40]. Deltagarna exponerades för ljus med hjälp av en ljusbox i båda studierna (se Tabell 4.3.2).

Goel och medarbetare (däribland Terman) jämförde vitt ljus, 10 000 lux, med negativa joner [39]. Negativa joner i hög koncentration betraktades som aktiv behandling och i låga koncentrationer som placebo. Alla 32 deltagarna uppfyllde kriterierna för egentlig depression av kronisk typ (varaktighet minst två år) men de som hade symtom på SAD exkluderades. Däremot betecknades 66 procent av dem som deltog som atypiska. Behandlingen ägde rum i hemmet varje morgon under fem veckors tid. Med avseende på de två jonterapialternativen kunde studien hållas helt dubbelblind. Patienternas förväntan på respektive behandling skattades före randomiseringen. Som primärt effektmått användes förändring i poäng på SIGH-SAD. Vitt ljus och negativa joner i hög koncentration reducerade SIGH-SAD med 53,7 respektive 51,1 procent. Det var signifikant bättre än den minskning på 16,4 procent som alternativet med låg

koncentration negativa joner kunde åstadkomma. Förändringen med vitt ljus skedde gradvis medan joner åstadkom en kraftig minskning först under den sista behandlingsveckan. Studien är väl genomförd men har mycket få patienter i varje studiearm. Patienterna var så kallade frivilliga ("volunteers"). Två patienter i gruppen som fick vitt ljus stod också på SSRI. Det är tveksamt om resultaten från kroniskt deprimerade, många med atypiska drag, kan generaliseras till behandling av egentlig depression.

I en tysk studie av Mackert och medarbetare (delar av studien är presenterad i flera publikationer) jämfördes vitt ljus, 2 500 lux, med rött ljus, 50 lux [40]. Femtio patienter med diagnos motsvarande egentlig depression (enligt Research Diagnostic Criteria) randomiserades, varav åtta stycken föll bort under den sju dagar långa studien. Patienternas förväntningar på den behandling de fick skattades men redovisades inte. De två behandlingsalternativen gav endast upphov till en måttlig förbättring mätt med HDRS<sub>21</sub> och de båda behandlingsalternativen skilde sig inte åt. Eftersom studien utfördes på sjukhus var det möjligt att kontrollera att patienterna verkligen fick sin behandling. Studien har flera brister. Behandlingstiden var kort, antalet patienter litet och resultaten analyserades inte på alla patienter som randomiserats. Intensiteten hos det vita ljuset, 2 500 lux, var också möjligen för låg.

### **Sammanvägd bedömning av effekten**

Underlaget för bedömning är bristfälligt. Dels finns det endast två studier med medelhögt bevisvärde, dels undersöker dessa effekten av ljusterapi på två skilda patientgrupper. Utifrån en studie på patienter med kronisk depression och en på sjukhusvårdade patienter går det inte att generalisera resultaten till en bredare kategori patienter.

## **4.4 Sammanfattning av granskningen**

- Metaanalyserna av Golden och medarbetare [8] samt av Tuunainen och medarbetare [22] har metodologiska brister och kan inte användas för att dra slutsatser om effekten av ljusterapi.

- Vid årstidsbunden depression har ljusterapi med ljusbox på morgonen visat en övergående, begränsad effekt (effektstorlek (ES) 0,42–0,30) jämfört med placebo, mätt som minskning i poäng på depressionsskalan SIGH-SAD. Efter fyra veckor sågs inte längre någon effekt. Ingen av de granskade studierna fann någon fördel av ljusbehandling jämfört med placebo avseende andel patienter som förbättrats minst 50 procent på en depressionsskala. Data är motstridiga när det gäller andel patienter som gått i remission, dvs tillfrisknat, under behandlingen.
- Inga kontrollerade studier har undersökt effekten av långvarig behandling (mer än åtta veckor).
- Inga adekvata kontrollerade studier har återfunnits som utvärderar effekten av ljusterapirum.
- Antidepressiva läkemedel av typ SSRI har visat likartad effekt med ljusterapi vid behandling av årstidsbunden depression men studierna har saknat placebogrupp. Två studier som jämfört SSRI och placebo har inte entydigt kunnat styrka att SSRI har en effekt som skiljer sig från placebo vid årstidsbunden depression.
- För icke-årstidsbunden depression saknas tillräckligt underlag för att bedöma effekten av ljusterapi.





**Tabell 4.2.1** Jämförelse mellan vitt ljus och placebo eller aktiv kontrollbehandling vid SAD.

<b>Författare År Referens</b>	<b>Diagnos Ålder Inklusionskriterier</b>	<b>Intervention (antal) Samtidig medicinering</b>	<b>Behandlingstid Uppföljningstid</b>
Terman 2006 [31]	Egentlig depression enligt DSM-III-R och DSM-IV med vinter-episoder. "Frivilliga". 18–65 år SIGH-SAD >19, HDRS <sub>21</sub> >9, atypiska symtom score >4	1. Vitt ljus, 10 000 lux, 30 minuter på morgonen (n=19) 2. Dawn simulation (n=21) 3. Dawn placebo (n=20) 4. Högdos jongenerator, 93 minuter före uppvaknande (n=21) 5. Lågdos jongenerator, 93 minuter före uppvaknande (n=18) Inga psykotropa läkemedel	3 veckor. Uppföljning 3 veckor
Avery 2001 [11]	Egentlig depression enligt DSM-IV med vinterepisoder och med hypersomni. Annons och remiss. Vuxna SIGH-SAD >19	1. Vitt ljus, 10 000 lux (n=33) 2. Dawn simulation (n=31) 3. Dawn placebo (n=31) Inga psykotropa läkemedel	6 veckor
Wileman 2001 [11]	Egentlig depression enligt DSM-IV med vinterepisoder. Screening i primärvård. 16–64 år. Självskattning SIGH-SAD-SR >17, atypisk score >7	1. Vitt ljus, 10 000 lux (n=32) 2. Rött ljus, 500 lux (n=25) Behandlingstid: ökades från 30 minuter/dag första veckan till 1 timme/dag de två sista veckorna	4 veckor. Uppföljning 2 och 6 veckor senare

<b>Resultat (respons, dvs andel som förbättrat SIGH-SAD minst 50%, samt andel som uppnått remission)</b>	<b>Kommentarer</b>	<b>Bevisvärde</b>
<p><u>Andel responders:</u>  Vitt ljus: 63%  Dawn simulation: 62%  Dawn placebo: 50%  Högdensitetsjoner: 52%  Lågdensitetsjoner: 17%</p> <p><u>Remission (SIGH-SAD <math>\leq 8</math>):</u>  Vitt ljus: 42%  Dawn simulation: 33%  Dawn placebo: 35%  Högdos joner: 28%  Lågdos joner: 17%</p> <p>Lågdos joner var signifikant sämre än övriga behandlingar</p>	<p>Resultaten är beräknade på de deltagare som antingen inte gått i remission eller som återfallit inom 3 veckor efter avslutad behandling.  Om samtliga deltagare inräkas (post-hoc-analys) blev responsen:  Vitt ljus och dawn simulation: 67%  Dawn placebo: 63%  Högdensitetsjoner: 57%  Lågdensitetsjoner: 35%.  Skillnaderna var inte signifikanta</p>	Medelhögt
<p><u>Andel responders:</u>  Vitt ljus: ca 65%  Dawn simulation: ca 83%  Dawn placebo: ca 65%</p> <p><u>Andel i remission (SIGH-SAD <math>\leq 8</math>):</u>  Vitt ljus: 48%  Dawn simulation: 63%  Dawn placebo: 48%</p> <p>Dawn simulation var signifikant bättre än ljus och placebo</p>	9 avbröt studien, data beräknade på ITT	Medelhögt
<p><u>Andel responders:</u>  Vitt ljus: 62,5%  Rött ljus: 48%</p> <p><u>Andel i remission (respons samt SIGH-SAD-SR <math>\leq 8</math>):</u>  Vitt ljus: 29,6%  Rött ljus: 33,3%</p> <p>Inga skillnader var signifikanta</p>	Enbart självskattningar användes	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 4.2.1** fortsättning

<b>Författare År Referens</b>	<b>Diagnos Ålder Inklusionskriterier</b>	<b>Intervention (antal) Samtidig medicinering</b>	<b>Behandlingstid Uppföljningstid</b>
Eastman 1998 [12]	SAD enligt Rosenthal. Annons Vuxna SIGH-SAD >20 med totalt 24 "items" (HDRS <sub>17</sub> samt 7 atypiska "items")	1. Vitt ljus, 6 000 lux, morgon (n=33) 2. Vitt ljus, 6 000 lux, kväll (n=32) 3. Jongenerator, avslagen (placebo) (n=31) Behandlingstid: 1,5 timmar Inga psykotropa läkemedel	4 veckor
Terman 1998 [17]	Egentlig depression enligt DSM-III-R med vinterepisoder. Annons och remiss. 18–65 år SIGH-SAD >20, HDRS <sub>21</sub> >9, atypisk score >4	1. Vitt ljus, 10 000 lux (fyra olika grupper med olika kom- binationer av morgon- och kvällsljus) (n=85) 2. Negativa joner (högdensi- tet) (n=20) 3. Negativa joner (lågden- sitet) (n=19) Ingen samtidig medicinering med psykotropa läkemedel	Sammanlagt 4 veckor. I 2 av 6 grupper växlades morgon- och kvällsljus efter halva tiden
Michalon 1997 [13]	Egentlig depression med vinterepisoder enligt DSM-III-R. Annons och remiss. Vuxna SIGH-SAD >19, HDRS <sub>21</sub> >9, atypisk score >4	1. Vitt ljus, 2 500 lux (n=15) 2. Rött ljus, 300 lux (n=14) Behandlingstid: 2 timmar varje morgon. Ingen medicinering med psykotropa läkemedel	2 veckor

DSM = Diagnostic and statistical manual of mental disorders; HDRS = Hamilton depression rating scale; ITT = Intention-to-treat; SIGH-SAD = Structured interview guide for the hamilton depression rating scale seasonal affective disorder version; SIGH-SAD-SR = Självsbedömningsversion

<b>Resultat (respons, dvs andel som förbättrat SIGH-SAD minst 50%, samt andel som uppnått remission)</b>	<b>Kommentarer</b>	<b>Bevisvärde</b>
<p><u>Andel responders:</u> Vitt ljus, morgon: 67% Vitt ljus, kväll: 75% Placebo: 48% Skillnaderna var inte signifikanta</p> <p><u>Andel i remission (respons samt SIGH-SAD: <math>\leq 8</math>):</u> Vitt ljus, morgon: 61% Vitt ljus, kväll: 50% Placebo: 32%</p> <p>Morgonljus var signifikant bättre än placebo</p>	Ingen följsamhetskontroll	Medelhögt
<p><u>Andel responders (efter period 1):</u> Morgonljus: 71,7% Kvällsljus: 66,7% Negativa joner, hög: 50% Negativa joner, låg: 26,3%</p> <p><u>Andel i remission (SIGH-SAD <math>\leq 8</math> efter period 1):</u> Morgonljus: 54,3% Kvällsljus: 33,3% Negativa joner, hög: 20 % Negativa joner, låg: 10,5%</p> <p>Skillnaden mellan morgon- och kvällsljus var signifikant (<math>p=0,04</math>)</p>	158 deltagare inkluderades, 145 fullföljde behandlingen. Av dessa redovisas de 124 som fortfarande var deprimerade eller som återfallit under en uppföljningsfas	Medelhögt
<p><u>Andel i remission (HDRS-minskning minst 50% samt HDRS <math>&lt; 8</math>):</u> 60% för vitt ljus 14% för rött ljus. Skillnaden i remission var signifikant (<math>p&lt;0,02</math>)</p>		Medelhögt

**Tabell 4.2.2** Jämförelse mellan selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och placebo eller vitt ljus vid icke årstidsbunden depression.

<b>Författare År Referens Land</b>	<b>Diagnos Ålder Inklusionskriterier</b>	<b>Intervention (antal) Samtidig medicinering</b>	<b>Behandlingstid, uppföljningstid</b>
Lam 2006 [35] Kanada	Egentlig depression enligt DSM-III-R med vinter-episoder. Annons och remiss från mottagningar för affektiv sjukdom. 18–65 år HDRS (de 17 första av 21 "items") >19 eller HDRS <sub>17+7</sub> >22 + HDRS <sub>17</sub> >13	1. Vitt ljus, 10 000 lux, 30 min och placebo-kapslar (n=48) 2. Rött ljus, 100 lux, 30 min och fluoxetin, 20 mg (n=48)	8 veckor
Moscovitch 2004 [33] USA	Egentlig depression enligt DSM-III-R med vinter-episoder. >18 år SIGH-SAD >21	1. Sertralin, 50–200 mg/dag (n=93) 2. Placebo (n=94) Rekryterade från öppen-vård.	8 veckor
Ruhrmann 1998 [34] Tyskland	Egentlig depression enligt DSM-III-R med vinter-episoder. Annons. 18–65 år HDRS <sub>21</sub> >15 (item 17 exkluderades)	1. Fluoxetin, 20 mg/dag + rött ljus 100 lux, 2 timmar/dag (n=20) 2. Vitt ljus, 3 000 lux, 2 timmar/dag + placebo-kapslar (n=20)	1 veckas inledningsfas med dubbel placebo följt av 5 veckors behandling

<b>Resultat (SIGH-SAD och/eller HDRS vid baseline och sista mätillfälle samt andel som förbättrats minst 50%)</b>	<b>Kommentarer</b>	<b>Bevisvärde</b>
<p><u>HDRS<sub>17+7</sub>:</u>  Vitt ljus: 30,2–11,6=18,6  Fluoxetin: 29,6–11,6=18</p> <p><u>Andel responders:</u>  Vitt ljus: 67%  Fluoxetin: 67%</p> <p><u>Andel i remission (respons samt HDRS<sub>17+7</sub> ≤8):</u>  Vitt ljus: 50%  Fluoxetin: 54%</p>	<p>Väl genomförd och redovisad studie men dubbel placebogrupp saknas vilket begränsar studiens värde. 15% bortfall i vardera grupp</p>	Medelhögt
<p><u>Minskning i SIGH-SAD:</u>  Sertralin: 36,32–17,90=18,42  Placebo: 35,01–13,39=21,62</p> <p><u>Andel responders:</u>  Sertralin: 55,9%  Placebo: 50,0%</p>	<p>Diagnostiken redovisas ofullständigt. 20% bortfall</p>	Medelhögt
<p><u>Minskning i HDRS:</u>  Fluoxetin: 23,2–10,0=13,2  Vitt ljus: 22,7–9,3=13,4</p> <p><u>Andel responders:</u>  Fluoxetin: 65%  Vitt ljus: 70%</p> <p><u>Andel i remission (respons samt HDRS/SUPP ≤7):</u>  Ljus: 50%  Fluoxetin: 25% (p=0,10)</p>	<p>Randomisering oklar. 2 deltagare som avbröt under inledningsfasen ersattes, oklart hur. Dubbel placebogrupp saknas</p>	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 4.2.2** fortsättning

<b>Författare År Referens Land</b>	<b>Diagnos Ålder Inklusionskriterier</b>	<b>Intervention (antal) Samtidig medicinering</b>	<b>Behandlingstid, uppföljningstid</b>
Lam 1995 [32] Kanada	Egentlig depression med vinterepisoder. Remitterade. 18–65 år HDRS <sub>21</sub> >14 eller HDRS <sub>21</sub> >11 + SIGH-SAD >22	1. Fluoxetin, 20 mg/dag (n=36) 2. Placebo (n=32)	5 veckor

DSM = Diagnostic and statistical manual of mental disorders

HDRS = Hamilton depression rating scale

SIGH-SAD = Structured interview guide for the hamilton  
depression rating scale seasonal affective disorder version



<b>Resultat (SIGH-SAD och/eller HDRS vid baseline och sista mätillfälle samt andel som förbättrats minst 50%)</b>	<b>Kommentarer</b>	<b>Bevisvärde</b>
<u>Minskning i SIGH-SAD:</u> Fluoxetin: 33,6–10,5=23,1 Placebo: 33,3–11,8=21,5 (ns)	Blindning och randomiseringsförfarande framgår inte	Medelhögt
<u>Andel responders:</u> Fluoxetin: 59% Placebo: 34%		

**Tabell 4.3.1** Tillägg av vitt ljus till antidepressiva läkemedel vid behandling av icke-årstidsbunden depression.

<b>Författare År Referens Land</b>	<b>Diagnos Ålder Inklusionskriterier</b>	<b>Intervention (antal)</b>	<b>Behandlings- och upp- följningstid</b>
Söndergaard 2006 [38] Danmark	Depression enligt DSM-IV i samband med stroke. Inneiggande patienter. Genomsnittlig ålder 74,9 år. HDRS <sub>17</sub> minst 13. Ingen antidepressiv behandling vid inklusion	1. Citalopram, 20 mg/dag och 10 000 lux 30 minuter varje morgon (n=29) 2. Citalopram, 20 mg/dag och 4 000 lux 30 minuter varje morgon (n=34)	2 veckors ljusbehandling. Citalopram gavs i 4 veckor. Utvärdering efter 2 och 4 veckor
Martiny 2006 [37] Danmark	Se Martiny 2005 [36]	Fortsatt sertralinbehandling för båda grupperna	4 veckor
Martiny 2005 [36] Danmark	Depression enligt DSM-IV utan SAD-komponent. Remiss från primärvården. >18 år HDRS <sub>17</sub> >12	1. Vitt ljus, 10 000 lux, 60 minuter/dag + sertralin 50 mg/dag (n=48, obs att 53 randomiserades) 2. Rött ljus, 50 lux i 30 min + sertralin 50 mg/dag (n=54)	5 veckor

<b>Resultat (minskning i SIGH-SAD eller HDRS samt andel responders)</b>	<b>Kommentarer</b>	<b>Bevisvärde</b>
<p><u>Minskning i HDRS<sub>17</sub>:</u>  Hög intensitet ljus: 17,6–8,2=9,4  Låg intensitet ljus: 17,7–10,0=7,7  Skillnader sågs först efter 4 veckor och signifikant skillnad sågs enbart på måttet HAM-D<sub>6</sub></p>	<p>Detta var en dos-responsstudie med hög och medelhög dos ljus. 5 patienter i vardera gruppen föll bort. Resultatet beräknades på antalet patienter som fullföljde studien. God kontroll på randomisering, blindning och följsamhet. Placebogrupp saknas vilket försvårar tolkning av resultatet</p>	Medelhögt
<p>Skillnaderna mellan grupperna försvann</p>		Medelhögt
<p><u>Minskning i HDRS<sub>17</sub>:</u>  Vitt ljus: 22,2–9,0=13,2  Rött ljus: 22,1–11,6=10,5  Skillnaden är signifikant</p>	<p>I huvudsak väl genomförd studie. ITT-analysen har dock uteslutit 4 patienter som inte klarade av sina behandlingar och 1 som missbrukade alkohol under hela studien. Det är tveksamt om patienterna i realiteten var okunniga om effekten av vitt respektive rött ljus</p>	Medelhögt
<p><u>Andel som minskat poäng med 50% (HAM-D<sub>6</sub>):</u>  Vitt ljus: 71%  Rött ljus: 39%</p>		
<p><u>Andel i remission (HAM-D<sub>6</sub> ≤4):</u>  Vitt ljus: 41,7%  Rött ljus: 18,5%</p>		
<p>Skillnaden i effekt sågs redan efter en vecka</p>		

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 4.3.1** fortsättning

<b>Författare År Referens Land</b>	<b>Diagnos Ålder Inklusionskriterier</b>	<b>Intervention (antal)</b>	<b>Behandlings- och upp- följningstid</b>
Muller 1997 [21] Schweiz	Depression enligt DSM-III-R. Innelig- gande patienter. 37–67 år HDRS <sub>17</sub> >17	Tillägg till imipramin. 1. Trimipramin 200 mg/ dygn (n=14) 2. Trimipramin 200 mg/ dygn + partiell vaken- terapi (PSD) (n=14)	Trimipramin i 6 veckor; partiell vaken- terapi eller ljus vecka 2–6
Holsboer- Trachsler 1994 [20] Tyskland		3. Trimipramin 200 mg/ dygn + 5 000 lux (n=14)  2 timmar dagligen	

DSM = Diagnostic and statistical manual of mental disorders

HAM-D = Hamilton rating scale for depression

HDRS = Hamilton depression rating scale

ITT = Intention-to-treat

SIGH-SAD = Structured interview guide for the hamilton  
depression rating scale seasonal affective disorder version

<b>Resultat (minskning i SIGH-SAD eller HDRS samt andel responders)</b>	<b>Kommentarer</b>	<b>Bevisvärde</b>
<p><i>Andel responders:</i>  Trimipramin: 79%  Trimipramin + PSD: 43%  Trimipramin + ljus: 43%  Trend till att trimipramin enbart var mera effektivt (p=0,09)</p>	<p>Inga skillnader sågs mellan grupperna första veckan. Författarna förklarar resultatet med att grupperna var obalanserade bl a med avseende på sömnstörningar</p>	<p>Medelhögt</p>

**Tabell 4.3.2** Effekten av vitt ljus jämfört med placebo vid icke-årstidsbunden depression.

Författare År Referens Land	Diagnos Ålder Inklusionskriterier	Intervention (antal)	Behandlings- och upp- följningstid
Goel 2005 [39] USA	Episod av depression enligt DSM-IV samt varaktighet minst två år. "Frivilliga". 22–65 år GSS <6, SIGH-SAD >19, HDRS <sub>21</sub> >9 och atypical score >4	1. Vitt ljus, 10 000 lux (n=10). 2. Högdensitetsjoner (n=12). 3. Lågdensitetsjoner (n=10). En timmes behandling per dag. Inga psykotropa läkemedel eller alkohol	5 veckor
Leppämäki 2004 [48] Finland	Annonsering på företagshälsövsårdscentrum. Deltagare med SAD exkluderades inte. För beräkning av remission användes endast deltagare som uppfyllde SIGH-SAD >13, HDRS <sub>21</sub> >7	1. Aerobicsträning i vitt ljus >2 500 lux (n=40). 2. Aerobicsträning i lokals standardljus, 400–600 lux (n=42). 3. Stretching och avspänning i vitt ljus, >2 500 lux (n=42). Behandlingstid 45 minuter, 2 gånger i veckan	8 veckor
Kripke 1992 [30] USA	Depression enligt DSM-III. Inneliggande patienter. 27–71 år HDRS <sub>17+7</sub> >14	1. Vitt ljus, 3 000 lux, 3 timmar (n=25). 2. Rött ljus, 50 lux, 3 timmar (n=26). Inga psykotropa läkemedel. Stödjande psykoterapi	7 dagar

Resultat (minskning i depressionspoäng, andel respons och remission)	Kommentarer	Bevisvärde
<p><u>Minskning i SIGH-SAD:</u>  Ljus: 23,9–11,4=12,5  Högdensitetsjoner: 26,6–13,1=13,5  Lågdensitetsjoner: 26,0–22,2=3,8</p> <p><u>Andel i remission (SIGH-SAD ≤8):</u>  Ljus: 50%  Högdensitetsjoner: 50%  Lågdensitetsjoner: 0</p>	<p>Terman medverkade i studien och högdosjoner sågs därmed som aktiv behandling. Största förbättringen skedde under den första veckan</p>	Medelhögt
<p>Ljus och högdensitetsjoner var signifikant mer effektiva än lågdensitetsjoner</p>		
<p><u>Andel i remission (respons samt score &lt;8):</u>  Aerobics + ljus: 16,3%  Aerobics: 11%  Ljus: 14%</p>	<p>Remission beräknades på 74 deltagare. 21% av deltagarna avbröt i förtid</p>	Lågt
<p>Skillnaderna var inte signifikanta</p>		
<p><u>Minskning i HDRS:</u>  Ljus: 20 procentenheter  Placeboljus: 95 procentenheter</p> <p>Skillnaden mellan grupperna var signifikant (p=0,030)</p>	<p>Bortfall 17 patienter, varav 10 efter start av behandling. Resultatet beräknat på de som fullföljde. Effekt av ljus sågs redan de första dagarna och effekten avklingade inom 2 dygn efter avslutning</p>	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 4.3.2** fortsättning

<b>Författare År Referens Land</b>	<b>Diagnos Ålder Inklusionskriterier</b>	<b>Intervention (antal)</b>	<b>Behandlings- och upp- följningstid</b>
Volz 1991 [50] Tyskland	Depression enligt RDC och ICD-9. Inneliggande patienter. 35–65 år HDRS (21 ”items”) >19	1. Vitt ljus, 2 500 lux (n=22) 2. Rött ljus, 50 lux (n=20). Inga psykotropa läkemedel fick ges	1 vecka
Mackert 1991 [40] Tyskland	SAD exkluderades		
Baumgartner 1996 [51] Tyskland			

GDS = Geriatric depression scale

HDRS = Hamilton depression rating scale

ICD = International classification of diseases

ITT = Intention-to-treat

RDC = Research diagnostic criteria

SIGH-SAD = Structured interview guide for the hamilton  
depression rating scale seasonal affective disorder version



Resultat (minskning i depressionspoäng, andel respons och remission)	Kommentarer	Bevisvärde
<p><u>Minskning i HDRS:</u>  Ljus: 19,5–15,3=4,2  Placeboljus: 19,1–17,3=1,8</p> <p><u>Andel responders:</u>  Vitt ljus: 20%  Rött ljus: 10%</p> <p>Skillnaderna var inte signifikanta</p>	<p>Av 50 patienter föll 6 bort pga behov av läkemedel. Det framgick inte hur många av dessa som tillhörde behandlings- respektive placebo-gruppen</p>	<p>Medelhögt</p>



## 5. Omfattning av ljusbehandling i Sverige

---

Litteraturgranskningen kompletterades med en enkät riktad till landets verksamhetschefer i psykiatri. Enkäten skickades via e-post och bestod av två frågor:

- Har din verksamhet ljusterapi?
- Om inte, remitterar din verksamhet patienter till ljusterapi på annan enhet?

Enkäten skickades till landets 154 verksamhetschefer inom psykiatrin. Av de 99 som besvarade enkäten erbjöd 39 ljusbehandling. Tre kliniker lånade ut ”lampor” för hemmabruk medan resterande hade ljusterapirum. Ytterligare åtta kliniker saknade egen utrustning för ljusterapi men remitterade patienter vidare vid behov.

Många tog tillfället i akt och kommenterade användningen av ljusterapi. Ett par verksamhetschefer poängterade att ljusterapin var väl fungerande och följdes upp regelbundet med hjälp av skattningsskala. Andra noterade att evidens för behandling med ljusterapi saknades och att intresset för behandling var lågt. Tre kliniker upphörde sålunda med ljusterapi-behandling under 2006. Ytterligare några beskrev att verksamheten bedrevs som service till primärvården.

Ett flertal företag marknadsför såväl armatur för ljusterapi som utrustning för gryningssimulering i Sverige. Ett av företagen uppskattade att den svenska marknaden för ljusterapilampor uppgår till mellan 15 och 20 miljoner kronor per år. Drygt hälften av utrustningen säljs till privatpersoner och cirka 40 procent till företag. Mindre än 5 procent säljs till den offentliga vården.



## 6. Diskussion

---

### 6.1 Hur tillförlitliga är resultaten?

Under de senaste åren har det vetenskapliga underlaget för att bedöma effekten av ljusterapi förbättrats både kvantitativt och kvalitativt. Generellt sett har studiernas kvalitet höjts genom att fler personer ingått i undersökningarna och att överkorsningsstudier ersatts av randomiserade kontrollerade studier med parallella grupper. Detta återspeglas i att 14 studier bedömdes ha ett medelhögt bevisvärde. De två metaanalyser som ingick i granskningen fick däremot ett lågt bevisvärde.

Trots den högre kvaliteten på studier är det fortfarande inte möjligt att vare sig bekräfta eller förkasta värdet av ljusterapi. Några av de viktigaste metodproblemen som försvårat en analys diskuteras nedan.

#### 6.1.1 Val av försökspersoner

Större delen av de granskade studierna har rekryterat försökspersonerna via annons. Det är osäkert i vilken grad resultaten från studierna kan generaliseras till att gälla patienter som söker sjukvård. Miller och medarbetare har t ex påpekat att annonsrekryterade försökspersoner i högre utsträckning svarar på placebo än deltagare som remitterats [41]. Det är därför osäkert i vilken grad resultaten från studierna kan generaliseras till att gälla patienter som söker sjukvård.

#### 6.1.2 Kontrollbehandling

##### Placeboeffekt och förväntningar

En huvudanledning till svårigheterna att utvärdera ljusbehandling kan sökas i en placeboeffekt som är både stor och varierande. Detta framkommer mycket väl i en artikel av Eastman där författaren beskriver hur två likadant upplagda studier gav helt olika utfall [6]. Den första gången

svarade 28 procent på två veckors behandling med vitt ljus medan andelen ökade till 49 procent i en likartad, uppföljande studie. Eastman påpekar att det var frestande att anta att tekniska skillnader som behandlingstid och ljusintensitet var orsaken till de avvikande resultaten. Visserligen hade behandlingstiden ökat, samtidigt som intensiteten sänkts men detta borde inte vara tillräckligt för att förklara skillnaderna i behandlingsresultat.

En pusselbit i sammanhanget var att svaret i placebogrupperna också förbättrades, från 14 procent i den första studien till 36 procent i den andra. Den absoluta skillnaden mellan grupperna var därmed jämförbar i de båda studierna. Så vad var anledningen till att resultaten inte reproducerades? Eastman kom fram till att den enda väsentliga skillnaden i försöksuppläggning var hur personalen beskrev utrustningen för deltagarna. I den första studien hölls en neutral ton i beskrivningen av hur terapierna fungerade medan personalen var avsevärt mer entusiastisk vid det andra tillfället. Personalens inställning kom att färga av sig på deltagarna, något som bekräftades i en analys av deltagarnas förväntningar på behandlingen. Eastmans slutsatser är att det är nödvändigt med en placebo kontroll för att få en relevant bild av effekten av ljusterapi och att en förväntansanalys underlättar tolkningen av resultaten.

Som framgått tidigare kan förväntningar inför en behandling ha betydelse för utfallet. Man bör därför alltid mäta förväntningarna med t ex en skattningsskala. Mätningen bör ske när patienten har kunskap om behandlingen men innan den har startat. Om deltagarna inte har kunnat hållas ovetande om vilken behandling de ska få, är det väsentligt att deras förväntningar på behandlingen anges och relateras till behandlingsutfallet för att se om det finns något samband. I många studier, särskilt de äldre, finns detta inte redovisat. I vissa studier har man informerat deltagarna om de olika behandlingsalternativen för att motverka förutfattade meningar (dvs förväntanseffekter). Detta skedde i exempelvis Avery och medarbetares studie [11]. Intressant att notera är att i denna studie fann man ingen skillnad i effekt mellan vitt ljus och placeboalternativet ("dim red dawn simulation").

Ett exempel som ger motsatt resultat är en pilotstudie som hade för få patienter för att uppfylla inklusionskriterierna. Rohan och medarbetare jämförde sex veckors behandling med vitt ljus med kognitiv beteendeterapi (KBT) och med en kombination av vitt ljus och KBT [42]. Studiedeltagarna förväntade sig att kombinationen skulle vara mest effektiv följt av ljusterapi och KBT. SIGH-SAD minskade dock i samma omfattning i samtliga grupper liksom andelen som gick i remission. Vid uppföljning ett år senare hade gruppen som behandlades med kombinationen bibehållit den lägre poängen på SIGH-SAD och ingen hade återfallit. Dessa skillnader var signifikanta. I det här fallet sågs alltså inget samband mellan förväntning och effekt.

### **Val av trovärdig placebo och blindning**

Den enskilt viktigaste metodologiska frågan vid effektstudier av ljusterapi är följaktligen kontrollbehandlingen. Det handlar om att varken patient eller bedömare ska känna till vilka behandlingsalternativ som finns. Önskemålet är att man ska åstadkomma en placebobehandling som i varje avseende liknar den aktiva behandlingen förutom att patienten inte får den aktiva komponenten. Om detta inte är möjligt så ska man försöka åstadkomma en inaktiv behandling som så långt som möjligt innehåller liknande moment av aktivitet som den aktiva behandlingen och som patienten har exakt samma förväntning på att den ska verka. Rött ljus ("dim red light") har sedan länge använts som placebo-behandling i många studier. En fråga som blivit alltmer aktuell är om rött ljus längre är ett gångbart alternativ med tanke på att patienterna numera lätt skaffar sig information om den behandling de får. Detta är en viktig invändning mot den i övrigt mycket välgjorda studien av Martiny och medarbetare [36].

Förutom olika former av förmodat inaktivt ljus som kontrollbehandling förtjänar behandling med negativa joner att nämnas. I den studie som publicerades 1998 fann Terman och medarbetare att joner i hög koncentration gav en bättre effekt än joner i låg koncentration, i paritet med aktiv ljusbehandling [17]. I några senare studier har Terman [31] och hans medarbetare Goel [39] bekräftat att effekten av hög koncentration av negativa joner är likvärdig med vitt ljus. Samtidigt observerades att de som fått låga koncentrationer hade försämrats. Det är värt att notera

att inga andra forskargrupper har publicerat undersökningar av effekten av jongeneratorer vid depression. Det finns inte heller någon teori som stödjer varför en luftrenare med högt flöde av negativa joner har anti-depressiv effekt. Slutligen förtjänar det att påpekas att forskargruppen har tagit patent på metoden.

Sammanfattningsvis uppfyller de flesta studierna inte villkoren för en acceptabel kontrollbehandling och redovisar att patienterna som fick aktiv behandling inte hade större förväntan än de som fick placebo. Av de studier som uppfyller villkoren är det endast några få som visar en signifikant större effekt av ljus jämfört med placebo.

Det är därför metodologiskt mycket tveksamt när nyare studier utgår från hypotesen att ljusterapi är en effektiv och etablerad behandling och att vitt ljus börjar användas som kontrollbehandling. När ett tidigare icke studerat behandlingsalternativ ska testas måste placebo ingå som ett kontrollalternativ. Resonemanget kan exemplifieras med de studier där SSRI jämförts med enbart ljus. Ingen slutsats kan då dras om effekten av SSRI vid SAD.

### **6.1.3 Utvärderingsmått**

En faktor som kan påverka tillförlitligheten är vem som skattar depressionsdjupet. Numera används oftast SIGH-SAD som huvudinstrument där en kliniker utför skattningen. SIGH-SAD finns emellertid också i en självskattningsvariant, SIGH-SAD-SR, som i studier visat god överensstämmelse med intervjuversionen [43,44]. Självskattning kan dock avvika från klinikerskattning om studiedeltagarna har avvikande personlighetsdrag. En svaghet med den för övrigt välgjorda studien av Wileman och medarbetare är att de enbart använt självskattningsskalan SIGH-SAD-SR [10].

En ytterligare aspekt som komplicerar jämförelsen mellan olika studier är hur utfallsmåttet remission definieras, något som framgår av Tabell 6.1.



**Tabell 6.1** Sammanställning av olika definitioner av remission i ljusterapistudier.

Definition på remission	Författare, år, referens
SIGH-SAD $\leq 8$	Terman, 1998 [17] Terman, 2006 [31] Avery, 2001 [11] Goel, 2005 [39]
Minst halvering av SIGH-SAD-poäng samt SIGH-SAD $\leq 8$	Wileman, 2001 [10] Eastman, 1998 [12] Lam, 2006 [35]
Minst halvering av SIGH-SAD-poäng samt SIGH-SAD $< 8$	Michalon, 1997 [13]
Minst halvering av HDRS/SUPP samt HDRS/SUPP $\leq 7$	Ruhrmann, 1998 [34]
HAM-D <sub>6</sub> $\leq 4$ (motsvarar HDRS $\leq 7$ )	Martiny, 2005 [36]

SIGH-SAD = Structured interview guide for the hamilton depression rating scale seasonal affective disorder version; HAM-D = Hamilton rating scale for depression; HDRS = Hamilton depression rating scale; SUPP = Supplement

## 6.1.4 Behandlingstid

En stor svaghet i dokumentationen är att studierna är så korta. En anledning är den överkorsningsmetodik som utnyttjades i äldre studier för att minska antalet försökspersoner. På grund av risken av överkorsningseffekter (dvs att effekt av den första behandlingen kvarstår under odefinierad tid) kan endast den första delen av studien, oftast en vecka, användas för bedömning. Även i nyare studier med parallell design är behandlingstiden oftast kortare än fyra veckor. Frågan om hur länge effekten kvarstår efter studiens slut är i stort sett obesvarad. Ett undantag är Martiny och medarbetare som fann att effekten försvunnit fyra veckor efter det att ljusbehandlingen hade avslutats [37]. Kripke och medarbetare noterade att effekten avklingat inom två dygn efter det att en sju dagar lång behandlingscykel avslutats [30].

Å andra sidan kan längre studietider medföra att naturförloppet påverkar utfallet. Detta är något som generellt gäller vid behandling av depressioner då sjukdomen ofta har ett episodiskt förlopp. Vid behandling av SAD är det dessutom viktigt att de grupper som jämförs i en

studie får behandling samtidigt under vintersäsongen. Om sjukdomen är bunden till en viss tid kan sent inkluderade patienter gynnas av naturalförloppet. I studien av Avery och medarbetare påpekar författarna att patienterna i placebogrupperna inkluderades senare under säsongen och att detta skulle kunna förklara den relativt stora placeboresponsen [11]. En snedförskjutning kan även föreligga åt andra hållet varvid aktiv behandling gynnas. I de flesta studier redovisas tyvärr inte detta. Flera studier påpekar också att det finns ett samband mellan effekt och antal soltimmar.

### 6.1.5 Databearbetning

Styrka, eller power, är ett statistiskt begrepp som anger den beräknade sannolikheten för att en undersökning med viss statistisk signifikansnivå ska kunna påvisa en skillnad mellan grupperna, om en sådan skillnad verkligen existerar. Styrkan bestäms av antalet studiedeltagare, önskad signifikansnivå samt resultaten och dess variabilitet i de olika undersökningsgrupperna. Majoriteten av de granskade studierna är små och endast i undantagsfall har antalet studiedeltagare baserats på en i förväg genomförd styrkeanalys. Det är därför troligt att flera studier haft för låg styrka vilket medför att resultaten är osäkra.

I klinisk prövning kan resultaten bearbetas både enligt ”intention-to-treat” (ITT) och per protokoll (PP). ITT innebär att alla randomiserade patienter tas med i analysen, dvs även de som avbrutit behandlingen i förtid eller exkluderats. PP innebär att endast patienter som fullföljer studien utan större avvikelser från protokollet tas med i analysen. ITT är ”normen” vid randomiserade kontrollerade studier genomförda i enlighet med kvalitetsnormen i ”CONSORT statement” [45].

Trots att ITT är normen för randomiserade, kontrollerade studier används data från enbart de deltagare som fullföljt behandlingen (dvs per protokoll) i flera av de granskade studierna. Martiny och medarbetare exkluderade ett antal patienter från sin ITT-analys beroende på bristande följsamhet [36]. I studierna från Termans forskargrupp komplicerades resultatredovisningen ytterligare [17,31]. Här baseras resultatpresentationen endast på de patienter som fullföljt behandlingen förutsatt

att de (endera) inte svarat på behandlingen alternativt att de uppnått remission och återfallit under en tre veckor lång uppföljningsperiod. De patienter som bibehöll remission under uppföljningsperioden exkluderades från analysen av resultaten. I den senare studien motiveras detta med två argument [31]. Dels att bibehållen remission skulle vara bevis på placebo-svar, dels svårigheten att skilja ett bibehållet svar till följd av spontan förbättring från svar på aktiv behandling. Ingendera av argumenten är tillämpbara i en randomiserad, klinisk undersökning där randomiseringsprocessen i sig syftar till att neutralisera just sådana tänkta systematiska fel. Den mest korrekta tolkningen av resultaten torde vara den ITT-analys som återfinns i diskussionsavsnittet av studien och där ses inga signifikanta skillnader.

## 6.2 Resultatdiskussion

Slutsatserna från litteraturgranskningen avviker från Goldens [8] och Tuunainens [22] översikter. Det finns två stora skillnader mellan föreliggande granskning och deras arbeten. En viktig aspekt är att både Golden och Tuunainen omfattade studier fram till mitten av 2003. Sedan dess har sju studier med medelhögt bevisvärde publicerats. Tillskottet av nya studier påverkar framför allt analysen av effekt på icke-årstidsbunden depression, där tre av fem studier med medelhögt bevisvärde publicerats efter 2003. Detsamma gäller effekten av läkemedel vid SAD där två av fyra studier tillkommit de senaste två åren.

En annan är skillnaderna i metodik. SBU har använt strängare urvalskriterier för att renodla frågeställningen om effekten av ljusbehandling, t ex genom att utesluta samtidig behandling med vakenterapi. Ytterligare en skillnad är att SBU inte accepterade studier med färre än tio deltagare i varje arm. Syftet var att minska risken för att slumpmässiga resultat som följd av alltför få observationer skulle påverka analysen. Man kan invända att den på förhand bestämda gränsen för minsta antal deltagare sattes godtyckligt. En genomgång av de exkluderade artiklarna visade att sju av dem uteslöts beroende på det låga antalet deltagare [14–16,27,29,47,63]. Dessa studier hade mellan 7 och 14 deltagare totalt vardera, dvs antalet försökspersoner per grupp varierade mellan 3 och 7.

Det är rimligt att anta att tillförlitligheten av dessa studier är låg pga slumpens inverkan.

En svaghet i såväl denna översikt som Goldens och Tuunainens arbeten är att de bygger på studier där det oftast inte framgår om prövarna har beräknat det minsta antalet studiedeltagare som krävs för att få statistiskt säkra resultat [8,22]. Det är därmed inte säkert att studierna är tillräckligt stora för att resultaten ska vara tillförlitliga.

Risken för att granskningen utelämnat studier som kunnat påverka slutsatserna är mycket liten. Förutom databassökning hade projektet stor hjälp av att författare till tidigare studier generöst bidrog med tips om ytterligare forskning. På detta sätt fick projektet tillgång till data från två opublicerade studier om SAD av Flory och medarbetare. Detta material togs dock inte med i granskningen eftersom manus var ofullständiga. Bedömningen blev att studierna skulle ha erhållit lågt bevisvärde pga metodproblem. Några av de svagheter som identifierades var att studierna inte var blindade, grupperna var obalanserade, resultaten beräknades inte med ITT-analys och det sattes ingen formell depressionsdiagnos. Studierna skulle därmed inte ha påverkat resultatet av metaanalysen.

## 7. Ljusterapins roll i Sverige

---

Det saknas idag evidens för att behandling av depression i ljusterapirum enligt nuvarande klinisk praxis skulle ha en kliniskt betydelsefull effekt. I studierna har man använt så kallade ljusboxar och i de flesta fall har behandlingen skett i hemmet. Samtliga vetenskapligt acceptabla studier har pågått under kort tid och besvarar inte frågan om behandlingens effekter under flera månader. Detta är bekymmersamt eftersom den metaanalys som utförts visar att effekten är övergående. Det finns inte heller några hälsoekonomiska utvärderingar av ljusterapi.

Psykiatriska kliniker i de flesta landsting erbjuder ljusterapi som bygger på den metod som utarbetades i Stockholm på 1990-talet. Denna har inte utvärderats i adekvata kontrollerade studier. Ett litet antal kliniker inom psykiatrin erbjuder patienterna hemlån av utrustning. Därutöver förekommer ljusterapi i privat regi, dit patienter kan remitteras eller söka på egen hand.

Sammanfattningsvis har ljusterapin en stark position i landet, något som saknar stöd i publicerad forskning. Behandling med ljusterapi är därför fortfarande att anse som en experimentell behandling. Som framgick av SBU:s tidigare översikt är en fördel med ljusterapi att biverkningarna är få och i allmänhet av lindrig karaktär.

Konsekvenserna för den enskilde patienten med årstidsbunden depression är att antingen ingå i en vetenskaplig studie med ljusterapi eller att erbjudas sedvanlig depressionsbehandling. Ett pilotförsök med kognitiv beteendeterapi har visat positiv och mer långvarig effekt men flera studier behövs för att klarlägga metodens värde vid årstidbunden depression. Noteras kan att en av klinikerna som besvarade SBU:s enkät betonade ”värdet av en gruppterapi i samband med ljusbehandlingen” – en aspekt av ljusterapirummen som inte ska underskattas.

Med tanke på den stora rutinmässiga omfattningen av ljusterapi bör resurser snarast ställas till förfogande för multicenterstudier som besvarar följande frågeställningar:

- Vilken effekt ger behandling i ljusterapirum jämfört med placebo givet under hela den mörka årstiden och är behandlingen kostnadseffektiv?
- Vilken effekt har psykologisk behandling vid årstidsbunden depression? Är behandlingen kostnadseffektiv?
- Vilken effekt har tillägg av ljusterapi till antidepressiva läkemedel vid såväl årstidsbunden som icke-årstidsbunden depression?

En fingervisning om vilka resurser som krävs för att genomföra en sådan studie kan hämtas från den välgjorda studien av Lam och medarbetare [35]. För att se en skillnad på 3,6 poäng i Hamiltonskalan med  $\alpha = 0,05$  och  $\beta = 0,80$  samt en standarddeviation på sex poäng behövdes minst 45 deltagare per behandlingsalternativ.

## 8. Referenser

---

1. Magnusson A, Partonen T. The diagnosis, symptomatology, and epidemiology of seasonal affective disorder. *CNS Spectr* 2005;10:625-34; quiz 1-14.
2. SBU. Behandling av depressionssjukdomar. En systematisk kunskapsställning. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2004. SBU-rapport nr 166/2.
3. Magnusson A, Stefansson JG. Prevalence of seasonal affective disorder in Iceland. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:941-6.
4. Magnusson A, Axelsson J, Karlsson MM, Oskarsson H. Lack of seasonal mood change in the Icelandic population: results of a cross-sectional study. *Am J Psychiatry* 2000;157:234-8.
5. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York: Academic Press; 1978.
6. Eastman CI. Is bright-light therapy a placebo? Seasonal affective disorder. *Practice and Research*. 2001; Chapter 11.
7. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
8. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry* 2005;162:656-62.
9. Schwartz PJ, Murphy DL, Wehr TA, Garcia-Borreguero D, Oren DA, Moul DE, et al. Effects of meta-chlorophenylpiperazine infusions in patients with seasonal affective disorder and healthy control subjects. Diurnal responses and nocturnal regulatory mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:375-85.
10. 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.
11. 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;50:205-16.
12. 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: 883-9.
13. Michalon M, Eskes GA, Mate-Kole CC. Effects of light therapy on neuropsychological function and mood in seasonal affective disorder. *J Psychiatry Neurosci* 1997;22:19-28.
14. 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;41:72-80.
15. Rosenthal NE, Sack DA, Carpenter CJ, Parry BL, Mendelson WB, Wehr TA. Antidepressant effects of light in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1985;142:163-70.

16. 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;23:364-9.
17. 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;55:875-82.
18. Fritzsche M, Heller R, Hill H, Kick H. Sleep deprivation as a predictor of response to light therapy in major depression. *J Affect Disord* 2001;62:207-15.
19. Neumeister A, Goessler R, Lucht M, Kapitan T, Bamas C, Kasper S. Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation. *Biol Psychiatry* 1996;39:16-21.
20. Holsboer-Trachsler E, Hemmeter U, Hatzinger M, Seifritz E, Gerhard U, Hobi V. Sleep deprivation and bright light as potential augmenters of antidepressant drug treatment—neurobiological and psychometric assessment of course. *J Psychiatr Res* 1994;28:381-99.
21. Muller MJ, Seifritz E, Hatzinger M, Hemmeter U, Holsboer-Trachsler E. Side effects of adjunct light therapy in patients with major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997;247:252-8.
22. Tuunainen A, Kripke DF, Endo T. Light therapy for non-seasonal depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD004050. DOI: 10.1002/14651858.CD004050.pub2.
23. Moffit M. Bright light treatment of late-life depression. Dissertation thesis; 1993.
24. Benedetti F, Colombo C, Pontiggia A, Bernasconi A, Florita M, Smeraldi E. Morning light treatment hastens the antidepressant effect of citalopram: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2003;64:648-53.
25. Bloching B, Dechene C, Täschner KL. Bright light stabilizes the antidepressant effect of late partial sleep deprivation. *Society of Light Treatment and Biological Rhythms* 2001; Abstracts.
26. Colombo C, Lucca A, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression: replication of main effects and interaction. *Psychiatry Res* 2000;95:43-53.
27. Kripke DF, Risch SC, Janowsky DS. Lighting up depression. *Psychopharmacol Bull* 1983;19:526-30.
28. Kripke DF, Gillin JC, Mullaney DJ, Risch SC, Janowsky DS. Treatment of major depressive disorders by bright white light for 5 days. In: Halaris A, editor(s). *Chronobiology and Psychiatric Disorders*. New York: Elsevier; 1987:207-18.
29. Loving RT, Kripke DF, Shuchter SR. Bright light augments antidepressant effects of medication and wake therapy. *Depress Anxiety* 2002;16:1-3.
30. Kripke DF, Mullaney DJ, Klauber MR, Risch SC, Gillin JC. Controlled trial of



- bright light for nonseasonal major depressive disorders. *Biol Psychiatry* 1992; 31:119-34.
31. Terman M, Terman JS. Controlled trial of naturalistic dawn simulation and negative air ionization for seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:2126-33.
32. 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;152:1765-70.
33. Moscovitch A, Blashko CA, Eagles JM, Darcourt G, Thompson C, Kasper S, et al. A placebo-controlled study of sertraline in the treatment of outpatients with seasonal affective disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;171:390-7.
34. 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;28:923-33.
35. Lam RW, Levitt AJ, Levitan RD, Enns MW, Morehouse R, Michalak EE, et al. The CAN-SAD study: a randomized controlled trial of the effectiveness of light therapy and fluoxetine in patients with winter seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:805-12.
36. Martiny K, Lunde M, Unden M, Dam H, Bech P. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression: results from clinician-rated depression scales. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:117-25.
37. Martiny K, Lunde M, Unden M, Dam H, Bech P. The lack of sustained effect of bright light in non-seasonal major depression. *Psychol Med* 2006;36:1247-52.
38. Söndergaard MP, Jarden JO, Martiny K, Andersen G, Bech P. Dose response to adjunctive light therapy in citalopram-treated patients with post-stroke depression. A randomised, double-blind pilot study. *Psychother Psychosom* 2006; 75:244-8.
39. Goel N, Terman M, Terman JS, Macchi MM, Stewart JW. Controlled trial of bright light and negative air ions for chronic depression. *Psychol Med* 2005;35:945-55.
40. Mackert A, Volz HP, Stieglitz RD, Müller-Oerlinghausen B. Phototherapy in nonseasonal depression. *Biol Psychiatry* 1991;30:257-68.
41. Miller CA, Hooper CL, Bakish D. A comparison of placebo response with major depressive disorder in patients recruited through newspaper advertising versus consultation referrals. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:647-51.
42. Rohan KJ, Lindsey KT, Roeklein KA, Lacy TJ. Cognitive-behavioral therapy, light therapy, and their combination in treating seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 2004;80:273-83.
43. Terman M, Williams JBW, Terman JS. Light therapy for winter depression: a clinician's guide. *Innovations in clinical practice (eds PA Keller, SR Heyman)*. Sarasota, FL: professional resource exchange 1991;10:179-221.
44. Terman M, Williams JBW. SAD assessment tools revisited. *Light Treatment and Biological Rhythms* 1994;7:23.

45. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357:1191-4.
46. 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;37:866-73.
47. Sumaya IC, Rienzi BM, Deegan JF, 2nd, Moss DE. Bright light treatment decreases depression in institutionalized older adults: a placebo-controlled cross-over study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M356-60.
48. Leppämäki S, Haukka J, Lonnqvist J, Partonen T. Drop-out and mood improvement: a randomised controlled trial with light exposure and physical exercise. *BMC Psychiatry* 2004;4:22.
49. Tsai YF, Wong TK, Juang YY, Tsai HH. The effects of light therapy on depressed elders. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:545-8.
50. Volz HP, Mackert A, Stieglitz RD, Muller-Oerlinghausen B. Diurnal variations of mood and sleep disturbances during phototherapy in major depressive disorder. *Psychopathology* 1991;24:238-46.
51. Baumgartner A, Volz HP, Campos-Barros A, Stieglitz RD, Mansmann U, Mackert A. Serum concentrations of thyroid hormones in patients with nonseasonal affective disorders during treatment with bright and dim light. *Biol Psychiatry* 1996;40:899-907.
52. Prasko J, Horacek J, Klaschka J, Kosova J, Ondrackova I, Sipek J. Bright light therapy and/or imipramine for inpatients with recurrent non-seasonal depression. *Neuro Endocrinol Lett* 2002;23:109-13.
53. Moffit M, Ancoli-Israel S. Bright light treatment of late-life depression. The Wright Institute and Dept of Psychiatry, University of California, San Diego and VAMC; 1993.
54. Schuchardt H, Kasper S. Lichttherapie in der psychiatrischen praxis. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1992;60:193-4.
55. van den Burg W, Bouhuys AL, van den Hoofdakker RH, Beersma DG. Sleep deprivation in bright and dim light: antidepressant effects on major depressive disorder. *J Affect Disord* 1990;19:109-17.
56. Giedke H, Bloching B. Therapeutic sleep deprivation in a brightly lit room. In: Horne J, editor(s). *Sleep '88*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag; 1989:245-247.
57. Beauchemin KM, Hays P. Phototherapy is a useful adjunct in the treatment of depressed in-patients. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:424-7.
58. Benedetti F, Barbini B, Fulgosi MC, Colombo C, Dallaspezia S, Pontiggia A, et al. Combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression: acute response and long-term remission rates. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1535-40.
59. Glickman G, Byrne B, Pineda C, Hauck W, Brainard G. Light therapy for seasonal affective disorder with blue narrow-band light-emitting diodes (LEDs). *Biol Psychiatry* 2006;59:502-7.
60. Loving RT, Kripke DF, Elliott JA, Knickerbocker NC, Grandner MA. Bright

light treatment of depression for older adults. *BMC Psychiatry* 2005;5:41.

61. Loving RT, Kripke DF, Knickerbocker NC, Grandner MA. Bright green light treatment of depression for older adults. *BMC Psychiatry* 2005;5:42.

62. McEnany GW, Lee KA. Effects of light therapy on sleep, mood, and temperature

in women with nonseasonal major depression. *Issues Ment Health Nurs* 2005;26:781-94.

63. Epperson CN, Terman M, Terman JS, Hanusa BH, Oren DA, Peindl KS, et al. Randomized clinical trial of bright light therapy for antepartum depression: preliminary findings. *J Clin Psychiatry* 2004;65:421-5.



## 9. Ordlista och förkortningar

---

<b>Agitation</b>	Överdriven motorisk aktivitet som är förknippad med oro och en känsla av inre spänning
<b>Atypisk</b>	Avvikande från det typiska eller karakteristiska
<b>Bias</b>	Systematiskt fel, ett resultatfel som uppstått genom procedurfel, effektbedömningsfel eller annat mänskligt fel under en undersökning; även fel som görs i bedömningen eller hanteringen av resultaten.
<b>Bipolär</b>	Ordagrant tvåpolig. Syftar på den grupp depressionssjukdomar som har episoder med såväl sänkt som förhöjt stämningsläge. Kallades tidigare manodepressiv sjukdom
<b>Blindning</b>	Metod för vetenskaplig studie för att tillse att varken försöksperson (enkelblind) eller både försöksperson och försöksledare (dubbelblind) kan avgöra typ av intervention i studie t ex vem som får aktivt läkemedel
<b>CCEI</b>	Crown-crisp experimental index
<b>Diffusor</b>	Reflekterande yta som inte ger en skarp reflex
<b>GDS</b>	Geriatric depression scale
<b>ES</b>	Effektstorlek (engelska Effect size)
<b>HAMD</b>	Hamilton rating scale for depression

<b>HDRS</b>	Hamilton depression rating scale
<b>Hypersomni</b>	Onormal sömnhet vilket visar sig i förlängd nattsömn eller behov av att sova på dagen
<b>ICD</b>	International classification of diseases
<b>Intention-to-treat (ITT)</b>	Innebär att behandlingsresultaten hänför sig till de patienter som ingick vid studiens start oberoende av om de varit föremål för intervention eller inte
<b>KI</b>	Konfidensintervall
<b>Metaanalys</b>	Metod att öka bedömningsunderlagets storlek genom att sammanväga resultat från olika studier
<b>Palpitation</b>	Skälva, flämta, klappa (klappning; ofta om hjärtat)
<b>Post-hoc</b>	Efter detta, alltså pga detta
<b>PP</b>	Per protokoll
<b>Psykotropa läkemedel</b>	Läkemedel som påverkar psykiska funktioner
<b>Randomisering</b>	Metod att slumpmässigt fördela personer i en studie så att fördelningen inte kan påverkas av behandlare eller studieperson
<b>RDC</b>	Research diagnostic criteria
<b>Remission</b>	Tillfrisknande från en sjukdomsepisod
<b>Responder</b>	Svarar på behandling
<b>SAD</b>	Årstidsbunden depression (engelska Seasonal affective disorder)

<b>SD</b>	Standarddeviation
<b>SIGH-SAD</b>	Structured interview guide for the hamilton depression rating scale seasonal affective disorder version
<b>SMD</b>	(engelska Standardized mean difference)
<b>SSRI</b>	Selektiv serotoninåterupptagshämmare
<b>Överkorsnings- prövning</b>	Behandlingsprövning där varje deltagare får växla mellan de två (eller flera) behandlingar som prövas





# 10. Projektgrupp och externa granskare

---

## 10.1 Projektgrupp

*Bengt Brorsson*

Statistiker, SBU, Stockholm

*Lisa Ekselius*

Professor, Psykiatriska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

*Ingrid Håkanson*

Projektassistent, SBU, Stockholm

*Björn Mårtensson*

Universitetslektor, Psykiatricentrum, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm

*Agneta Pettersson*

Projektledare, SBU, Stockholm

## 10.2 Externa granskare

*Gunnar Kullgren*

Professor, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

*Lil Träskman-Bendz*

Professor, Psykiatriska kliniken, Lunds universitetssjukhus, Lund

## 10.3 Bindningar och jäv

### 10.3.1 Projektgruppen

#### *Lisa Ekselius*

Ledamot av Systembolagets råd för alkoholforskning (bedömning av forskningsansökningar). Styrelseledamot i Svenska Lundbeckstiftelsen (bedömning av forskningsansökningar). Styrelseledamot av Bror Gadelius Minnesfond för psykiatrisk forskning (bedömning av forskningsansökningar). Stipendiekommittéledamot Pfizer AB; Stipendium för klinisk forskning och utveckling inom ämnet neurovetenskap (bedömning av forskningsansökningar). Medlem av Advisory Board Eli Lilly, Sweden i samarbete med Boehringer-Ingelheim AB. Medlem av Advisory Board Lundbeck AB. Deltagande i workshop, Pfizer AB. Framtagande av utbildningsmaterial för Bristol-Myers Squibb. Föreläsning om skattningsskalor för Eli Lilly (maj 2007).

Varit medlem av styrkommitté i Pfizer AB för studien: A long-term randomized, multicenter epidemiological study of sertraline treated depressed out-patients and the impact of therapeutic drug monitoring (TDM) and a patient compliance program in a naturalistic setting (SLICE; STL-S-97-001).

Medredaktör för lärobok i psykiatri, Studentlitteratur (pågående). Medförfattare till lärobokskapitel om smärta, Liber AB (avslutat).

#### *Björn Mårtensson*

Arvoderade uppdrag av H Lundbeck AB, Sanofi-Aventis AB och Bristol-Myers Squibb AB. Anslag/kliniska prövningar/övrigt samarbete: H Lundbeck AB.

*Bengt Brorsson, Ingrid Håkanson och Agneta Pettersson har uppgivit att de inte har några bindningar eller jäv.*

### **10.3.2 Externa granskare**

*Gunnar Kullgren*

Inga bindningar och jäv uppgivna.

*Lil Träskman-Bendz*

Uppdrag i Vetenskapsrådet, Svenska Lundbeckstiftelsen, Organons stiftelse. Anställning/arvoderade uppdrag: Lunds universitet, VO Psykiatri. Aktier: AstraZeneca.



# Bilaga 1. Studier som inte inkluderades

---

## 1. Studier som ingick i metaanalysen av Tuunainen och medarbetare [22]

---

<b>Författare, år, referens</b>	<b>Orsak</b>
Loving, 2002 [29]	Totalt 13 deltagare, tillägg till vakenterapi
Prasko, 2002 [52]	11 respektive 9 deltagare per behandlingsgrupp, endast publicerad som "letter"
Fritzsche, 2001 [18]	Mindre än 10 patienter i behandlingsgruppen, tillägg till vakenterapi
Sumaya, 2001 [47]	Totalt 7 deltagare
Bloching, 2001 [25]	Ej rapporterad annat än som kongressabstrakt. Tillägg till vakenterapi
Colombo, 2000 [26]	Tillägg till vakenterapi. Endast VAS-skala
Neumeister, 1996 [19]	Färre än 10 patienter per behandlingsgrupp, partiell vakenterapi
Yamada, 1995 [46]	Färre än 10 deltagare per grupp (8, 10, 4 respektive 5 deltagare)
Moffit, 1993 [53]	Ej rapporterad annat än som kongressabstrakt
Schuchardt, 1992 [54]	Okänt antal patienter per arm
van den Burg, 1990 [55]	Tillägg till vakenterapi, BDI som utfallsmått
Giedke, 1989 [56]	Tillägg till vakenterapi
Kripke, 1987 [28]	Totalt 15 deltagare
Kripke, 1983 [27]	Totalt 12 deltagare

---

BDI = Beck Depression Inventory

## 2. Studier som ingick i metaanalysen av Golden och medarbetare [8]

### *SAD*

<b>Författare, år, referens</b>	<b>Orsak</b>
Schwartz, 1997 [9]	Studien ej primärt en ljusterapistudie
Rosenthal, 1987 [16]	Totalt 12 deltagare
Rosenthal, 1985 [15]	Totalt 13 deltagare
Rosenthal, 1984 [14]	Totalt 9 deltagare

### *Icke-säsongsbunden depression, monoterapi*

<b>Författare, år, referens</b>	<b>Orsak</b>
Baumgartner, 1996 [51]	Ingår i Volz, 1991 [50]

### *Icke-säsongsbunden depression, tillägg till läkemedel*

<b>Författare, år, referens</b>	<b>Orsak</b>
Beauchemin, 1997 [57]	För få patienter, POMS enda utfallsmått
Muller, 1997 [21]	Dubbelpublicering till Holsboer-Trachsler, 1994 [20]
Neumeister, 1996 [19]	Färre än 10 patienter per behandlingsgrupp, partiell vakenterapi

POMS = Profiles of mood states

### 3. Studier som publicerats efter 2002 och som inte ingår i Goldens och Tuunainens metaanalyser

---

<b>Författare, år, referens</b>	<b>Orsak</b>
Flory, 2006a	Opublicerat. Manus under bearbetning
Flory, 2006b	Opublicerat. Manus under bearbetning
Benedetti, 2005 [58]	Öppen studie
Glickman, 2006 [59]	Blått ljus
Loving, 2005 [60]	Grönt ljus
Loving, 2005 [61]	Depression ej fastställd med DSM- eller ICD-kriterier
McEnany, 2005 [62]	BDI och VAS enda utfallsmått
Epperson, 2004 [63]	För få deltagare (totalt 10)
Rohan, 2004 [42]	För få patienter
Benedetti, 2003 [24]	Grönt ljus

---





## **Bilaga 2. Granskningsmall för SBU:s psykiatriprojekt**

---

### **Kvalitetsmall för granskning av studier i SBU:s psykiatriprojekt**

Kvalitetsmallen används för att bedöma bevisvärdet för de studier som uppfyllt inklusionskriterierna att ingå i översikten. Den har utarbetats i samarbete mellan SBU:s projektgrupper för ångestsyndrom, depressionsbehandling och behandling av beroendeproblem. Mallen är baserad på flera, redan publicerade mallar, och i viss utsträckning anpassad till studier där dubbelblindning inte är möjlig eller svår att genomföra (organisatoriska interventioner, psykoterapi etc). Med hjälp av mallen värderas såväl intern validitet (minimerad risk för systematiska fel) och extern validitet (grad av generaliserbarhet). Delpoängen i mallen summerades inte till en totalpoäng eftersom det inte fanns några empiriskt säkerställda samband mellan summan av kvalitetspoäng och studiens trovärdighet.

## Kvalitetsskala med kriterier

		Helt adekvat = 3	Vissa brister = 2	Oacceptabel = 1
Metaanalyser	A. Artikelurval, sökmetod B. Diagnostik C. Behandlingsbeskrivning D. Effektmått			
Randomiserade kontrollerade studier	A. Randomiseringsmetod B. Blindning C. Patientrekrytering, urval D. Diagnostik E. Kontrollbehandling F. Underlag för effektkalkyl G. Effektmått H. Multicenterstudie I. Behandlingsgenomförande J. Totala behandlings- situationen K. Biverkningsregistrering 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 på 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 problemen 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 blindningen beskrivs tydligt och adekvat eller om behandlaren ej kan vara blind eller om skattningen gjorts av en oberoende och om behandlingsform, ovetande bedömare. 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 visserligen 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 där 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* 1996;313:36-39. Erratum 1996;313:550). En 1:a får studier som använt inadekvata doser av kontrollterapin, eller vad gäller psykologiska behandlingar har använt väntelistepatienter som kontroller. 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 Inf J* 1991;25:411-24). 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. Om något centrum avviker kraftigt med avseende på antal rekryterade patienter eller behandlingseffekt, diskuteras detta och redovisas i separata analyser med detta centrum exkluderat. 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 testbehandling och referensbehandling. För en 3:a krävs också att följsamhet med behandling kontrollerats genom koncentrationsbestämning i kroppsvätskor, och 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. Följsamheten ska kontrolleras genom oberoende analys av inspelade terapisesioner. 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 om det är uppenbart att valet av metod är olämpligt eller dess tillämpning felaktig.

## **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 observationstudier 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.

# Rapporter publicerade av SBU

## Gula rapporter (1996–2007)

- Ljusterapi vid depression samt övrig behandling av årstidsbunden depression (Uppdatering av Kapitel 9 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 186.  
Publicerad endast i elektronisk version på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
- Dyspepsi och reflux (2007), nr 185
- Nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter (2007), nr 183
- Metoder för att främja fysisk aktivitet (2007), nr 181
- Metoder för tidig fosterdiagnostik (2006), nr 182
- Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (Uppdatering av rapport från 2000) (2006), nr 180
- Metoder för behandling av långvarig smärta (2006), nr 177/1+2
- Demenssjukdomar (2006), nr 172
- Riskbedömningar inom psykiatri – kan våld i samhället förutsägas? (2005), nr 175
- Bettavvikelser och tandreglering i ett hälsoperspektiv (2005), nr 176
- Behandling av ångestsyndrom (2005), nr 171/1+2
- Förebyggande åtgärder mot fetma (2004), nr 173
- Måttligt förhöjt blodtryck (2004), två volymer, nr 170/1+2
- Kronisk parodontit – prevention, diagnostik och behandling (2004), nr 169
- 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
- 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+2:2  
Att förebygga sjukdom i hjärta och kärl (1997), nr 134  
Behandling med neuroleptika (1997), två volymer, nr 133/1+2  
Behandling med östrogen (1996), nr 131  
Strålbehandling vid cancer, Volym 1 (1996), nr 129/1  
Strålbehandling vid cancer, Volym 2, Litteraturgranskning (1996), nr 129/2  
Mätning av bentäthet (1995), nr 127

### **Vita rapporter (1998–2007)**

Behandling med vitamin D och kalcium (2006), nr 178  
Volym och kvalitet (2005), nr 179  
ADHD hos flickor (2005), nr 174  
Evidensbaserad äldrevård (2003), nr 163  
Rökning och ohälsa i munnen (2002), nr 157  
Placebo (2000), Ges ut av Liber, nr 154  
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

## **SBU Alert-rapporter 2003–2007**

Pacemaker för synkronisering av hjärtkamrarnas rytm (CRT) vid kronisk hjärtsvikt, nr 2007-01  
Nya immunmodulerande läkemedel vid måttlig till svår psoriasis, nr 2006-07  
Implanterbar defibrillator, nr 2006-06  
Natriuretiska peptider som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt, nr 2006-05  
ST-analys i kombination med CTG (STAN) för fosterövervakning under förlossning, nr 2006-04  
Individanpassad vård av underburna barn – NIDCAP, nr 2006-03  
Sänkning av kroppstemperaturen efter hävt hjärtstopp, nr 2006-02  
Bilaterala cochleaimplantat (CI) hos barn, nr 2006-01  
Dialektisk beteendeterapi (DBT) vid borderline personlighetsstörning, nr 2005-07  
Nedkylning av hårbotten för att förhindra håravfall i samband med cytostatikabehandling, nr 2005-06  
Regelbundet byte av perifer venkateter (PVK) för att förebygga tromboflebit, nr 2005-05  
Manuellt lymfdränage som tilläggsbehandling vid armlymfödem efter bröstcancer, nr 2005-04  
Aromatshämmande läkemedel vid bröstcancer, nr 2005-03  
Kateterburen ablationsbehandling vid förmaksflimmer, nr 2005-02  
Datortomografi av tjocktarmen (CT-kolografi) (2004), ALERT 067  
Fondaparinux (Arixtra<sup>®</sup>) – blodproppsförebyggande läkemedel efter ortopediska operationer (2004), ALERT 066  
Läkemedelsavgivande stentar i hjärtats kransartärer (2004), ALERT 065  
Allmän hörselscreening av nyfödda (2004), ALERT 064  
QF-PCR för bestämning av kromosomavvikelser hos foster (2004), ALERT 059  
Tidig belastning av tandimplantat (2004), ALERT 056  
”Dialys” vid akut leversvikt (2004), ALERT 024  
Gastric pacing (magsäcksstimulering) vid behandling av fetma (2004), ALERT 063  
Screening för bukaortaaneurysm (2003), ALERT 062  
Drotrecogin alfa (Xigris<sup>®</sup>) vid svår sepsis (2003), ALERT 060  
Transplantation av odlad hud (Apligraf<sup>®</sup>) vid venösa bensår (2003), ALERT 058  
Imatinib (Glivec<sup>®</sup>) vid kronisk myeloisk leukemi (KML) (2003), ALERT 057  
Cox-2-hämmande läkemedel (coxiber) (2003), ALERT 055  
Tumörvaccinering (2003), ALERT 054

Lungcancerscreening med datortomografi (2003), ALERT 053  
Tillväxthormon vid idiopatisk kortvuxenhet hos barn (2003), ALERT 045  
Celltransplantation vid Parkinsons sjukdom (2003), ALERT 041  
Infliximab (Remicade®) vid behandling av Crohns sjukdom (2003), ALERT 032  
Akupunktur efter stroke (2003), ALERT 021  
TUNA – värmebehandling med nål vid prostataförstoring (2003), ALERT 017  
Genterapi (2003), ALERT 015  
Titthålskirurgi vid koloncancer (2003), ALERT 004  
Trombolys med plasminogenaktivator (rtPA) vid stroke (2003), ALERT 001

*Tidigare Alert-rapporter finns i pdf-format på [www.sbu.se/alert](http://www.sbu.se/alert)*

### **Rapporter på engelska**

Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (2007), no 184E  
Interventions to Prevent Obesity (2005), no 173E  
Moderately Elevated Blood Pressure (2004), Volume 2, no 170/2  
Sickness absence – Causes, Consequences, and Physicians' Sickness Certification practice, Scandinavian Journal of Public Health, Suppl 63 (2004), no 167/suppl  
Radiotherapy for Cancer (2003), Volume 2, no 162/2  
Treating and Preventing Obesity (2003), no 160E  
Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156E  
Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4E  
Chemotherapy for Cancer (2001), Volume 2, 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), no 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), no 120E  
Literature Searching and Evidence Interpretation (1993), no 119E  
Stroke (1992), no 116E  
The Role of PTCA (1992), no 115E  
The Problem of Back Pain – Conference Report (1989), no 107E  
Preoperative Routines (1989), no 101E