



SBU KOMMENTERAR

PUBLIKATION NR: 2024_01

PUBLICERAD: 14 JANUARI 2024

NEDLADDAD: 13 DECEMBER 2025

Kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel vid unipolär depression i akutfas

Innehåll

Översiktens frågor	3
Sammanfattande bedömning av översiktens kvalitet och tillförlitligheten hos slutsatserna	4
Översiktsförfattarnas slutsatser	4
SBU:s kommentarer	4
Kommenterad översikt	5
Vem skriver vi för	5
Svensk kontext	6
Om översiktens innehåll och frågeställningar	8
Inkluderade studier i översikten	9
Finns risk för systematisk snedvridning i resultatet orsakade av metodbrister	9
Har författarna i sina slutsatser tagit hänsyn till brister i det sammanvägda materialet?	10
SBU:s kompletterande bedömning av tillförlitligheten i översiktens slutsatser	10
Kommentarer till översikten ur ett svenskt perspektiv	14
Lästips	17
Projektgrupp	17
Sakkunnig	17
SBU	18
Granskare	18
Bindningar och jäv	18
Ordförklaringar och förkortningar	18
Referenser	19

Observera att det är möjligt att ladda ner hela eller delar av en publikation. Denna pdf/utskrift behöver därför inte vara komplett. Hela publikationen och den senaste versionen hittar ni på www.sbu.se/2024_01

Översiktens frågor

1. Vad är effekten av kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel jämfört med behandling med enbart ett antidepressivt läkemedel (så kallad monoterapi) för personer med unipolär depression i akutfas?
2. Vad är tolerabiliteten av kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel jämfört med monoterapi för personer med unipolär depression i akutfas?
3. Författarna gjorde även uppföljande analyser av behandlingseffekt i specifika undergrupper för att svara på frågorna:
 - a. Finns det specifika kombinationer av antidepressiva läkemedel som är bättre än andra?¹
 - b. Vad är effekten av kombinationsbehandling för patienter som behandlas för första gången?
 - c. Vad är effekten av kombinationsbehandling för patienter som har behandlingsresistent eller mycket svårbehandlad depression?

¹. Författarna analyserade två kombinationstyper separat: monoamin återupptagshämmare tillsammans med mirtazapin, mianserin eller trazodon (enligt författarna så kallade presynaptiska alfa-2-antagonister), och bupropion tillsammans med ett annat antidepressivt läkemedel.

Innehållsdeklaration

Denna publikation innehåller:

- En sammanfattning av en annan aktörs systematiska översikt
- SBU:s bedömning av resultatens värde för en svensk kontext

SBU använder en noggrann process för att säkerställa att vår sammanställning är väl underbyggd. För den här rapporten har vi gjort följande:

Tagit fram ett vetenskapligt underlag tillsammans med en extern sakkunnig:

- Granskat om det finns metodbrister i den systematiska översikten som skulle kunna påverka resultaten och ge risk för snedvridning
- Bedömt i vilken utsträckning resultaten i den systematiska översikten är relevanta för svensk hälso- och sjukvård och socialtjänst

Följande personer har granskat och bedömt rapporten och dess resultat:

- Externa sakkunniga
- SBU:s kvalitetssäkringsgrupp

Sammanfattande bedömning av översiktens kvalitet och tillförlitligheten hos slutsatserna

Författarnas slutsatser är enligt SBU:s mening inte tillräckligt nyanserade och kan leda läsaren till att övertolka resultaten. Dock är den systematiska översikten (Faktaruta 1) generellt välgjord avseende metodik för litteratursammanställning och sammanvägning av resultat. Författarna lyfter till viss del fram brister i det sammanvägda materialet, men de väger inte tydligt in de identifierade bristerna i slutsatserna som dras.

Översiktsförfattarnas slutsatser

1. Kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel har större effekt än monoterapi på depressionssymtom vid unipolär depression i akutfas.
2. Kombinationsbehandling är inte förenat med en större andel patienter som avbryter sin behandling till följd av biverkningar jämfört med monoterapi.
3. Effekten av kombinationsbehandling skiljer sig mellan olika kombinationer av antidepressiva läkemedel och mellan olika patientgrupper (förstagångsbehandlade och behandlingsresistenta). I översikten analyserades läkemedelskombinationerna:
 - a. monoamin återupptagshämmare tillsammans med mirtazapin, mianserin eller trazodon
 - b. bupropion tillsammans med ett annat antidepressivt läkemedel.

SBU:s kommentarer

1. Det är troligt att kombinationsbehandling ger en något bättre medeleffekt på depressionssymtom än monoterapi. Det finns dock en viss osäkerhet i resultaten som är kopplad till låg samstämmighet mellan studierna.
2. Författarna har dragit slutsatsen att risken för att en patient avbryter sin behandling på grund av biverkningar är lika stor för kombinationsbehandling och monoterapi. Denna slutsats är mycket osäker eftersom det är oklart om kombinationsbehandling är relaterat till färre, lika många eller fler behandlingsavbrott än monoterapi.
3. Författarnas slutsatser att effekten av kombinationsbehandling skiljer sig mellan olika undergrupper är mycket osäkra eftersom de endast bygger på indirekta jämförelser med ett otillräckligt underlag. Resultaten kan endast betraktas som hypotesgrundande.

Faktaruta 1 Systematiska översikter.

En systematisk översikt är en sammanställning av resultat från sådana studier som med systematiska och explicita metoder har identifierats, valts ut och bedömts kritiskt och som avser en specifikt formulerad fråga. En välgjord systematisk översikt ska uppfylla höga krav på tillförlitlighet och reproducerbarhet och följa vissa principer som ska minimera riskerna för att slump eller systematiska fel påverkar slutsatserna. Hit hör:

- En preciserad fråga eller problem samt redovisning av urvalskriterier för vilka studier som ska inkluderas eller exkluderas.
- Uttömmande sökning efter all relevant litteratur för den fråga eller problem som behandlas. Sökstrategin ska vara reproducerbar.
- Granskning av risken för bias i samtliga studier som uppfyller urvalskriterierna.
- Extraktion av data och tabellering från de studier som har inkluderats.
- Sammanvägning av resultaten i till exempel en metaanalys.
- En bedömning av hur tillförlitliga resultaten är (evidensgradering).

Kommenterad översikt

Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients With Acute Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2022;79(4):300-12. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.4313>.

Publicerad: 2022-02-16

Senaste sökning: 2020-01-01

Länk: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2789300>

Vem skriver vi för

I första hand riktar sig denna kommentar till kliniker, beslutsfattare och forskare.

Svensk kontext

Depression är en psykisk sjukdom som ungefär var femte person i Sverige uppger att de någon gång i livet har diagnosticerats med [1] [2]. Det medför ofta ett stort lidande och karakteriseras bland annat av nedstämdhet, trötthet och nedsatt tanke- och funktionsförmåga (Faktaruta 2). Nedsatt funktionsförmåga kan yttra sig som svårigheter att klara av aktiviteter vardagslivet eller arbetslivet. Personer med depression, särskilt behandlingsresistent depression, har även högre risk att dö i förtid än personer utan depression [3] [4]. Egentlig depression kan klassificeras som lindrig, medelsvår, svår eller svår med psykos. Klassificeringen görs utifrån antalet diagnostiska kriterier som uppfyllts, graden av lidande och i vilken utsträckning tillståndet påverkar funktionsförmågan i vardagslivet och arbetslivet, respektive om psykotiska symtom som exempelvis vanföreställningar förekommer [5].

I Sverige används flera olika behandlingsmetoder vid depression. Vid lindrig eller medelsvår depression rekommenderar Socialstyrelsen i första hand antingen behandling med psykoterapi, som kognitiv beteendeterapi eller interpersonell terapi, eller antidepressiva läkemedel. Vid medelsvår eller svår depression rekommenderas i första hand antidepressiva läkemedel (Faktaruta 3), elektrokonvulsiv behandling (ECT) eller repetitiv transkraniell magnetstimulering (rTMS). Vid behandlingsresistent svår depression rekommenderas litium som tillägg till antidepressiva läkemedel [2].

Det finns idag inga nationella riktlinjer för kombinationsbehandling med olika antidepressiva läkemedel, men det förekommer skrivningar i vissa regionala riktlinjer [6] [7]. Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer från 2016 beskriver att ”flera olika kombinationer av antidepressiva läkemedel har provats kliniskt men de flesta kombinationer saknar stöd i forskningsstudier. Visst stöd finns för att addera mirtazapin till andra antidepressiva läkemedel.” [8].

Eftersom det finns vissa regionala skillnader i behandlingsriktlinjer och det saknas information om hur vanligt förekommande kombinationsbehandling är i Sverige tog SBU, med hjälp av Socialstyrelsen, fram statistik från Läkemedelsregistret. Statistiken visar att i genomsnitt (sett över de senaste fem åren) har ungefär 100 000¹ individer tagit ut minst två olika antidepressiva läkemedel samma dag. Det ger en grov uppskattning av hur vanligt det är med kombinationsbehandling av antidepressiva läkemedel vid depression, men skulle även kunna inkludera patienter med andra diagnoser. SBU tog fram statistik över 28 olika parvisa kombinationer av antidepressiva läkemedel (Figur 1). Den vanligaste kombinationen bland dessa är SSRI tillsammans med mirtazapin. Andra relativt vanliga kombinationer är SSRI med icke-selektiva monoaminåterupptagshämmare

eller bupropion, samt venlafaxin tillsammans med mirtazapin (Figur 1). Baserat på definitionen av kombinationsbehandling som nämndes ovan finns det även regionala skillnader – i Örebro och Uppsala län är kombinationsbehandling med antidepressiva vanligast förekommande, sett till regionens befolkningsmängd (Figur 2). Dessa mönster, både vad gäller vilka kombinationer som är vanligast förekommande och regionala skillnader, har varit relativt stabila de senaste fem åren (2018–2022). Länet med den tredje högsta frekvensen har varierat mellan Kalmar och Stockholm de senaste fem åren.

¹. Med en något bredare definition av kombinationsbehandling (patienter som gjort minst två uttag av minst två olika antidepressiva läkemedel under en 180-dagarsperiod) så blir det drygt 120 000 individer.

En kombination av antidepressiva läkemedel med olika verkningsmekanismer skulle kunna motiveras med att en tidigare behandling har visat otillräcklig effekt. Samtidigt kan användning av flera preparat innebära en ökad risk för biverkningar, och vissa kombinationer bör undvikas då de kan leda till förgiftning [6] [9]. Om biverkningar upplevs vara för stora för patienten finns det en risk att behandlingen avbryts.

Den aktuella översikten har sammanställt forskning där behandlingseffekten av kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel har jämförts med monoterapi. Biverkningar undersöktes inte på ett direkt sätt, utan endast indirekt genom analyser av behandlingsavbrott där biverkningar rapporterats vara orsaken.

Faktaruta 2 Depression

Egentlig depression/ depression

En depressiv episod är ett tillstånd då man under minst två veckor känner sig nedstämd, glädjelös, trött, har sömn- eller aptitstörningar, skuldbelägger sig, är obeslutsam/okoncentrerad och har döds- eller självmordstankar. Dessa depressiva symtom leder till lidande eller funktionsförlust och orsakas inte av någon kroppslig sjukdom eller av substansintag. Man kan drabbas av en enstaka depressiv episod, eller av återkommande depressioner. Depressiva episoder kan också ha inslag av psykotiska symtom, men sådana depressiva episoder har inte undersökts i den aktuella rapporten. Inte heller depressiva episoder som en del av en bipolär sjukdom har inkluderades i rapporten.

Olika svårighetsgrader

- Lindrig: få symtom och lindrig påverkan på funktion.
- Medelsvår: fler symtom än lindrig och större påverkan på funktion.
- Svår: fler och allvarliga symtom som självmordstankar, samt stor påverkan på individens funktion.
- Svår med psykos: depression med samtidiga inslag av vanföreställningar, hallucinationer eller katatona symtom.

Diagnostisering av egentlig depression/ depression

I psykiatri brukar den diagnostiska manualen DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) användas för att sätta diagnosen egentlig depression. ICD-10 används för att klassificera diagnosen depressiv episod.

Faktaruta 3 Antidepressiva läkemedel
Antidepressiva läkemedel klassificeras enligt ATC (Antidepressiva läkemedel klassificeras Anatomical Therapeutic Chemical Classification) i följande undergrupper:

- Icke-selektiva monoaminåterupptagshämmare (N06AA)
- Selektiva serotoninåterupptagshämmare (N06AB)
- Tetracykliska antidepressiva (N06AC)
- Modifierade cykliska antidepressiva (N06AD)
- Monocykliska antidepressiva (N06AE)
- MAO-hämmare, icke-selektiva (N06AF)
- MAO-hämmare, selektiva typ A-hämmare (N06AG)
- Övriga antidepressiva medel (N06AX)

Om översiktens innehåll och frågeställningar

Författarna har sammanställt forskning om effekter av kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel vid depression. För att en studie skulle inkluderas i översikten har författarna definierat följande kriterier:

Population: Studien ska inkludera vuxna personer som uppfyller standardiserade diagnostiska kriterierna för depression. Både studier med patienter som behandlats mot depression för första gången och studier med patienter med behandlingsresistent depression inkluderas. Även studier med patienter som hade samsjuklighet i form av andra medicinska tillstånd, sjukdomar eller psykiatriska syndrom inkluderas. Studier som inkluderat patienter med bipolär sjukdom exkluderas.

Intervention: Studien ska utvärdera effekten av kombinationsbehandling med två antidepressiva läkemedel (ingen begränsning vad gäller typ av antidepressivt läkemedel). Kombinationsbehandling kan ske från behandlingsstart, alternativt att ett läkemedel läggs till vid senare tillfälle. Studier på effekten av underhållsbehandling av depression exkluderas.

Kontroll: Studien har en jämförelsegrupp där patienterna får behandling med endast ett antidepressivt läkemedel (men patienten kan ha bytt läkemedel under behandlingstiden).

Utfallsmått: Studien rapporterar behandlingseffekt på depressionssymtom under de första 2 till 24 veckorna av behandlingen, så kallad akutfas (primärt utfall). I de fall utfallet har mätts vid flera tidpunkter väljs den uppföljningstid som ligger närmast 8 veckor. I de fall SMD inte rapporterats i primärstudien omvandlades sekundära utfallsmått för behandlingseffekt

(kontinuerlig symtomförändring, behandlingsrespons och remission) till SMD. Studien kan även rapportera behandlingsavbrott oavsett orsak och behandlingsavbrott till följd av biverkningar (sekundära utfall).

Inkluderade studier i översikten

Översikten inkluderade 39 randomiserade och kontrollerade studier (RCT) med totalt 6 751 patienter som behandlats för unipolär depression inom öppenvården. Det framgår inte av översikten hur många av studierna som genomfördes inom primärvård respektive specialistvård. Studierna publicerades mellan år 1977 och 2020. Det kan ha tillkommit studier efter 2020. Det saknas viss information om studiedeltagarna, som deras ålder, kön och eventuell samsjuklighet, men enligt urvalskriterierna inkluderades både män och kvinnor över 18 år. I drygt hälften av studierna (20 studier) inkluderades patienter som inte svarat tillräckligt bra på tidigare antidepressiv behandling, eller med så kallad behandlingsresistent depression. Dessa patientgrupper definierades på olika sätt i studierna, exempelvis som otillräckligt behandlingssvar efter en eller två behandlingar, eller efter en angiven tidsperiod. Majoriteten av de resterande studierna (n=14) hade genomförts på förstagångsbehandlade patienter. Studierna i översikten undersökte olika kombinationsbehandlingar och de vanligaste kombinationerna var SSRI med TCA (tricykliskt antidepressivum, n=7), mirtazapin (n=7), mianserin (n=5) eller bupropion (n=5).

Finns risk för systematisk snedvridning i resultatet orsakade av metodbrister

Sammantaget är SBU:s bedömning³ att översikten generellt har låg eller måttlig risk för bias avseende följande aspekter:

- Kriterier som satts upp för att en studie ska inkluderas, litteratursökning och urval av relevanta studier: Inga avgörande brister identifierade.
- Bedömning av de inkluderade studiernas risk för bias⁴ och extraktion av relevanta data: Information om den undersökta populationen var något bristfällig, exempelvis vad gäller ålder, kön och samsjuklighet.
- Analys och sammanvägning av resultat: Det finns mindre avvikelser från det förregistrerade protokollet, i form av några icke-planerade analyser. SBU bedömer att avvikelserna inte har någon avgörande betydelse.

³. Bedömningen av risk för bias gjordes med hjälp av bedömningsverktyget [ROBIS](#).

⁴. SBU har inte gjort någon egen bedömning av risk för bias i de individuella studierna.

Har författarna i sina slutsatser tagit hänsyn till brister i det sammanvägda materialet?

I bedömningen av översiktens kvalitet tar SBU även hänsyn till om författarna har vägt in brister i det underliggande materialet i sina slutsatser. Om inte detta görs på ett tydligt sätt finns det risk för att tilltron till resultaten blir onyanserat positiv, eller snedvriden på annat vis. Enligt SBU:s bedömning har översikten vissa brister i detta avseende.

Översiktsförfattarna har inte bedömt hur säkra deras slutsatser är med något evidensgraderingsverktyg. De tar i sina slutsatser inte tillräcklig hänsyn till den stora spridning (heterogenitet) i behandlingseffekt som finns mellan studier. De beaktar inte heller den kliniska relevansen av resultaten och vad den rapporterade förändringen med den använda skalan betyder. Det blir därför svårt att tolka hur betydelsefull den rapporterade behandlingseffekten är.

I slutsatserna om behandlingarnas tolerabilitet (mätt som behandlingsavbrott till följd av biverkningar) har författarna inte tagit någon hänsyn till effektens låga precision och därmed osäkerhet kring den skattade effekten. De har inte heller gjort någon riskbedömning av om det kan finnas opublicerade resultat över behandlingsavbrott som skulle kunna förändra resultatet (så kallad publikationsbias).

Författarna lyfter fram resultat från undergrupper (för exempelvis specifika läkemedelskombinationer) utan att på ett statistiskt och adekvat sätt jämföra undergrupperna mot varandra.

SBU:s kompletterande bedömning av tillförlitligheten i översiktens slutsatser

SBU har bedömt tillförlitligheten hos slutsatserna med bedömningsverktyget GRADE [10] (Faktaruta 4). En sammanfattning av bedömningarna finns i Tabell 1.

Tabell 1 Slutsatser från översikten och SBU:s bedömning av tillförlitlighet hos slutsatserna.

Utfallsmått som studerats i översikten	Resultat från översikten	SBU:s bedömning av tillförlitlighet	SBU:s kommentar
Depressions-symtom (Fråga 1)	Kombinationsbehandling har bättre medeleffekt än monoterapi, SMD 0,3 (95 % KI, 0,2 till 0,4).	⊕⊕⊕⊖ Avdrag med –1 för bristande samstämmighet.	Det är troligt att kombinationsbehandling ger en något bättre medeleffekt än monoterapi. Det finns dock viss osäkerhet i resultaten på grund av hög heterogenitet mellan studierna.
Behandlingsavbrott till följd av biverkningar (Fråga 2).	Kombinationsbehandling är inte förenat med högre odds än monoterapi, OR 1,17 (95 % KI, 0,79 till 1,75).	⊕⊖⊖⊖ Avdrag med –2 för bristande precision och –1 för risk för bias.	Författarnas slutsats att kombinationsbehandling och monoterapi ger upphov till lika många behandlingsavbrott är mycket osäker. Den sanna effekten kan innebära allt från minskad risk till ökad risk för behandlingsavbrott.
Depressions-symtom som en funktion av undergrupp (Fråga 3)	Effekten av kombinationsbehandling skiljer sig mellan olika läkemedelskombinationer och patientgrupper.	⊕⊖⊖⊖ Avdrag med –1 för bristande samstämmighet och –2 för bristande precision.	Författarnas slutsatser, att effekten av kombinationsbehandling skiljer sig mellan olika undergrupper, är mycket osäkra på grund av indirekta jämförelser med otillräckligt underlag. Resultaten kan betraktas som hypotesgrundande.

Faktaruta 4 Grade

GRADE-systemet (www.gradeworkinggroup.org) används för att göra en strukturerad bedömning av tillförlitligheten (evidensstyrkan) hos varje sammanvägt delresultat (utfall) i en systematisk översikt. Grunden för värderingen ska redovisas tydligt så att det är möjligt för andra att granska och göra en egen bedömning. Bedömningen av tillförlitlighet innefattar för varje sammanvägt delresultat:

- hur stor risken är för systematiska fel i studierna (snedvridning, eng. bias)
- hur mycket studierna motsäger varandra (bristande samstämmighet, eng. inconsistency)
- i vilken grad som de studerade förhållandena skiljer sig från den aktuella frågan (bristande överförbarhet, eng. indirectness)
- hur stor den statistiska osäkerheten är (bristande precision, eng. imprecision)
- hur stor risken är för snedvriden publicering av studier och resultat, eng. publication bias.

Hänsyn kan också tas till storleken på delresultatet, eventuellt samband mellan dos och respons samt i vilken riktning som tänkbara snedvridande faktorer kan förväntas verka.

Tillförlitligheten graderas i fyra nivåer:

- Det sammanvägda resultatet har hög tillförlitlighet.
Bedömningen är att resultatet stämmer.
- Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet.
Bedömningen är att det är troligt att resultatet stämmer.
- Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet.
Bedömningen är att det är möjligt att resultatet stämmer.
- Det sammanvägda resultatet har mycket låg tillförlitlighet.
Det går inte att bedöma om resultatet stämmer.

Fråga 1: Vad är effekten av kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel jämfört med monoterapi för personer med unipolär depression i akutfas?

Enligt översikten ger kombinationsbehandling en förbättring av depressionssymtom jämfört med monoterapi och medelförbättringen ligger sannolikt mellan 0,2 och 0,4 standardiserade skalsteg (SMD). SBU bedömer att resultatet troligen stämmer.

Att det trots allt finns en viss osäkerhet i resultatet beror främst på heterogeniteten, det vill säga att både storleken och riktningen på effekten skiljer sig mellan de olika studierna (Figur 3).

SBU har tagit hänsyn till heterogeniteten och beräknat ett så kallat prediktionsintervall [11]. Ett prediktionsintervall visar inom vilket intervall resultatet från liknande framtida studier med 95 procents sannolikhet kan förväntas ligga (Faktaruta 5). Behandlingseffekten för kombinationsbehandling jämfört med monoterapi uppskattas ligga mellan -0,3 och 0,9 standardiserade skalsteg. Eftersom intervallet rymmer både potentiella försämringar och förbättringar menar SBU att den förväntade effekten i enskilda fall är mycket osäker.

Författarna lyfter att det finns hög eller oklar risk för bias i drygt hälften av studierna och att det finns en viss risk för publikationsbias. De visar dock med uppföljande analyser att resultaten troligen inte påverkats av detta. SBU har gjort kompletterande sensitivitetsanalyser som pekar på att behandlingseffekten inte skiljer sig åt mellan studier med låg respektive hög/oklar risk för bias, vilket gör att vi instämmer i författarnas bedömning.

Översiktförfattarnas rapporterade effekt (SMD) på depressionssymtom är svår att tolka eftersom den är baserad på olika effektmått i de inkluderade studierna (kontinuerlig symtomförändring, oddskvot för behandlingsrespons eller oddskvot för remission). SBU uppskattar att den rapporterade medeleffekten (0,2 till 0,4 SMD) motsvarar 1–2 skalsteg på depressionsskalan HAM-D⁵. För en patient med svår depression (19–22 poäng) skulle det innebära 5–10 procents symtomminskning, vilket kan anses vara en liten effekt.

⁵. Beräkningen baserades på de vanligaste standardavvikelseerna från de 11 studier som använt HAMD-17. I genomsnitt hade patienterna från dessa studier en HAMD-poäng på 24 vid baslinjen.

Fråga 2: Vad är tolerabiliteten av kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel jämfört med monoterapi för personer med unipolär depression i akutfas?

Den genomsnittliga oddskvoten ligger sannolikt mellan 0,79 och 1,75. Enligt översikten är risken för behandlingsavbrott till följd av biverkningar lika stor för kombinationsbehandling som för monoterapi. SBU bedömer att denna slutsats är mycket osäker.

Konfidensintervallet både inkluderar en liten fördel för kombinationsbehandling (21 procents lägre odds för behandlingsavbrott) såväl som en stor försämring (75 procents högre odds för behandlingsavbrott). Sannolikheten att det i praktiken finns en ökad eller minskad risk för behandlingsavbrott orsakat av biverkningar kan alltså inte uteslutas baserat på det presenterade underlaget.

Det finns fler faktorer som bidrar till att SBU bedömer att resultatet är mycket osäkert. Knappt hälften av studierna hade hög eller oklar risk för bias och det finns en risk att resultaten är påverkade av detta. Även om SBU inte har kunnat göra kompletterande sensitivitetsanalyser konstaterar vi att den sammantagna effekten inte uppenbart skiljer sig mellan studierna med låg risk för bias och för samtliga studier. Vidare kan SBU inte utesluta att det finns risk för publikationsbias då författarna inte redovisat några analyser eller diskuterat den eventuella risken.

Fråga 3: Skiljer sig effekten av kombinationsbehandling mellan olika undergrupper?

På grund av att författarnas slutsatser om skillnader mellan undergrupper (olika kombinationer av antidepressiva läkemedel och olika patientgrupper) endast bygger på indirekta jämförelser med ett otillräckligt underlag och analysmetoden är bristfällig går det inte enligt SBU:s mening att dra några säkra slutsatser om att behandlingseffekterna i undergrupperna skiljer sig från varandra eller från gruppen som helhet.

Även om undergrupperna hade jämförts med adekvata metoder bör eventuella subgruppseffekter generellt tolkas med försiktighet. I detta fall är som sagt jämförelserna mellan de olika varianterna av interventionen endast indirekta och inte vad originalstudierna utformades för att studera. Att undersöka subgruppseffekter kan däremot vara värdefullt i undersökande och hypotesgenererande syften.

Faktaruta 5 Prediktionsintervall

Ett prediktionsintervall visar inom vilket intervall framtida observationer eller effekter bedöms ligga, med viss angiven säkerhet, vanligen 95 procent. Intervallet anges på samma skala som effekten. I de fall effekter från individuella studier är samstämmiga sammanfaller prediktionsintervallet med konfidensintervallet, men i de fall resultaten är heterogena är prediktionsintervallet bredare än konfidensintervallet. Prediktionsintervallet tar alltså hänsyn till heterogeniteten mellan studier.

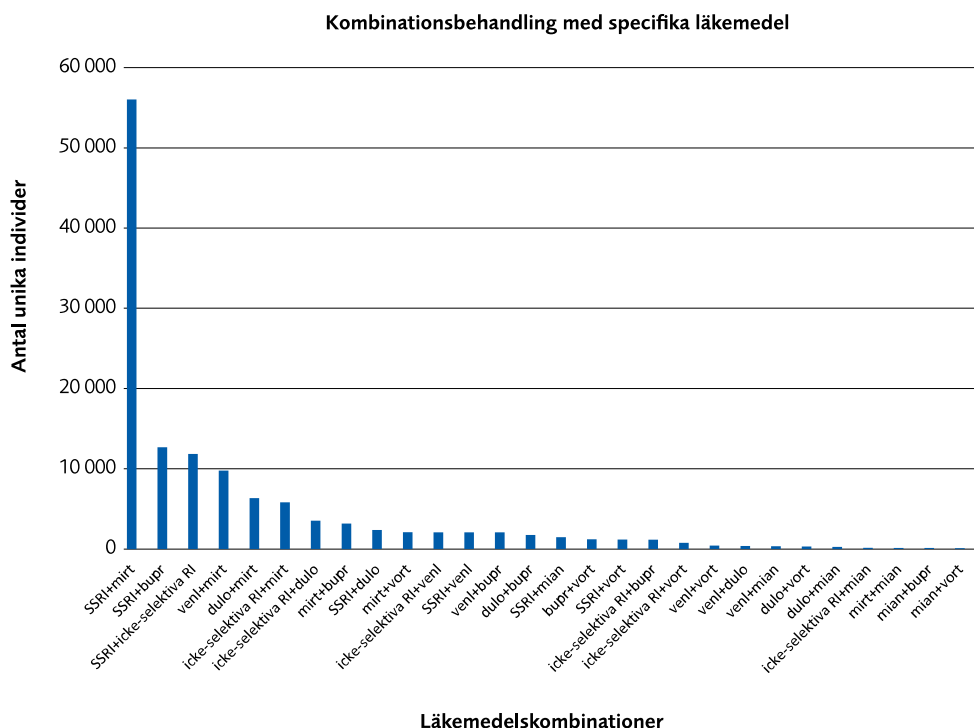
Kommentarer till översikten ur ett svenskt perspektiv

- Många av studierna i översikten är gjorda under liknande förhållanden som förekommer i svensk sjukvård. Översikten är därför relevant för svenska förhållanden. Översikten visar att kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel i genomsnitt är mer effektivt än monoterapi vid unipolär depression i akutfas. SBU bedömer att resultatet troligen stämmer, men noterar samtidigt att det är bristande samstämmighet mellan de inkluderade studierna.
- Den bristande samstämmigheten mellan studierna skulle kunna förklaras av att översikten inkluderar många olika typer av läkemedelskombinationer och både patienter som behandlats för första gången och patienter med behandlingsresistent depression. Det går dock inte enligt SBU:s mening att dra några säkra slutsatser om eventuella skillnader i behandlingseffekt mellan undergrupperna baserat på det tillgängliga materialet.
- Det hade varit värdefullt om författarna hade tagit hänsyn till den heterogena populationen och spridningen i behandlingseffekt mellan de

inkluderade studierna genom att beräkna ett prediktionsintervall. SBU:s kompletterande analys visar på stor osäkerhet, den förväntade effekten i framtida studier skulle kunna omfatta allt från förbättring till försämring av kombinationsbehandling jämfört med monoterapi.

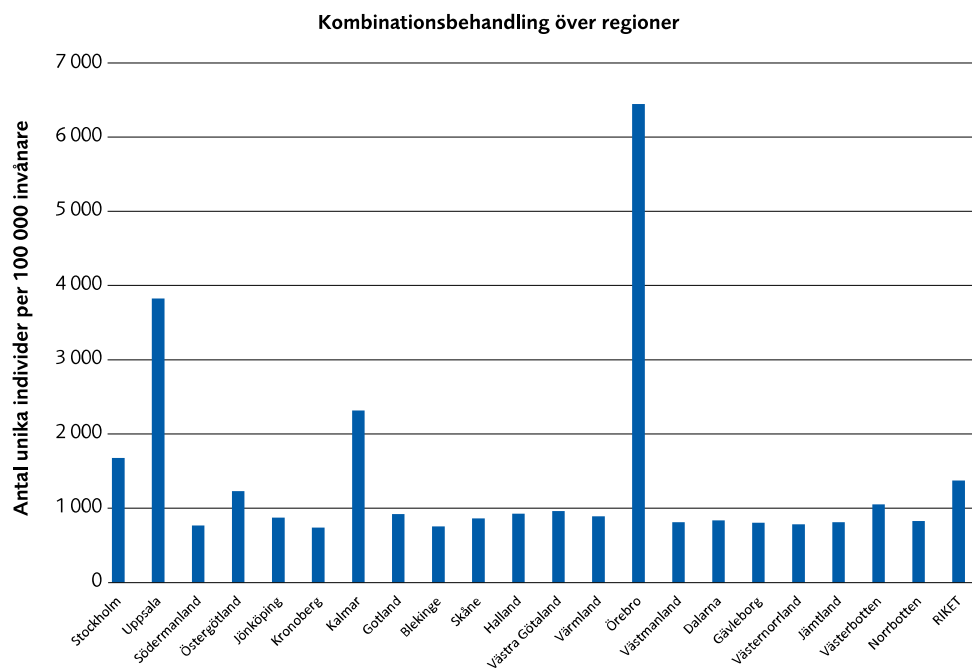
- Den aktuella översikten har undersökt biverkningar på ett indirekt sätt genom att jämföra förekomsten av behandlingsavbrott mellan kombinationsbehandling och monoterapi. Det hade varit värdefullt med mer kunskap om biverkningar för att bättre kunna väga den risken mot en eventuell nytta med behandlingen.
- Författarna har dragit slutsatsen att kombinationsbehandling inte är associerat med fler behandlingsavbrott till följd av biverkningar än monoterapi. SBU bedömer att det är mycket osäkert om författarnas slutsatser stämmer eftersom den sanna medeleffekten kan innebära allt från en minskad risk till en ökad risk för behandlingsavbrott.
- Litteratursökningen gjordes år 2020, vilket innebär att det kan ha tillkommit nya studier sedan dess. SBU bedömer dock att det inte är troligt att ett fåtal nya studier skulle ändra resultatet väsentligt då översikten redan innehåller ett stort antal studier och patienter.

Figur 1 Statistik från Läkemedelsregistret år 2022. Antal unika individer som tagit ut angivna kombinationer av antidepressiva läkemedel. En och samma individ kan teoretiskt sett förekomma i flera kombinationstyper.

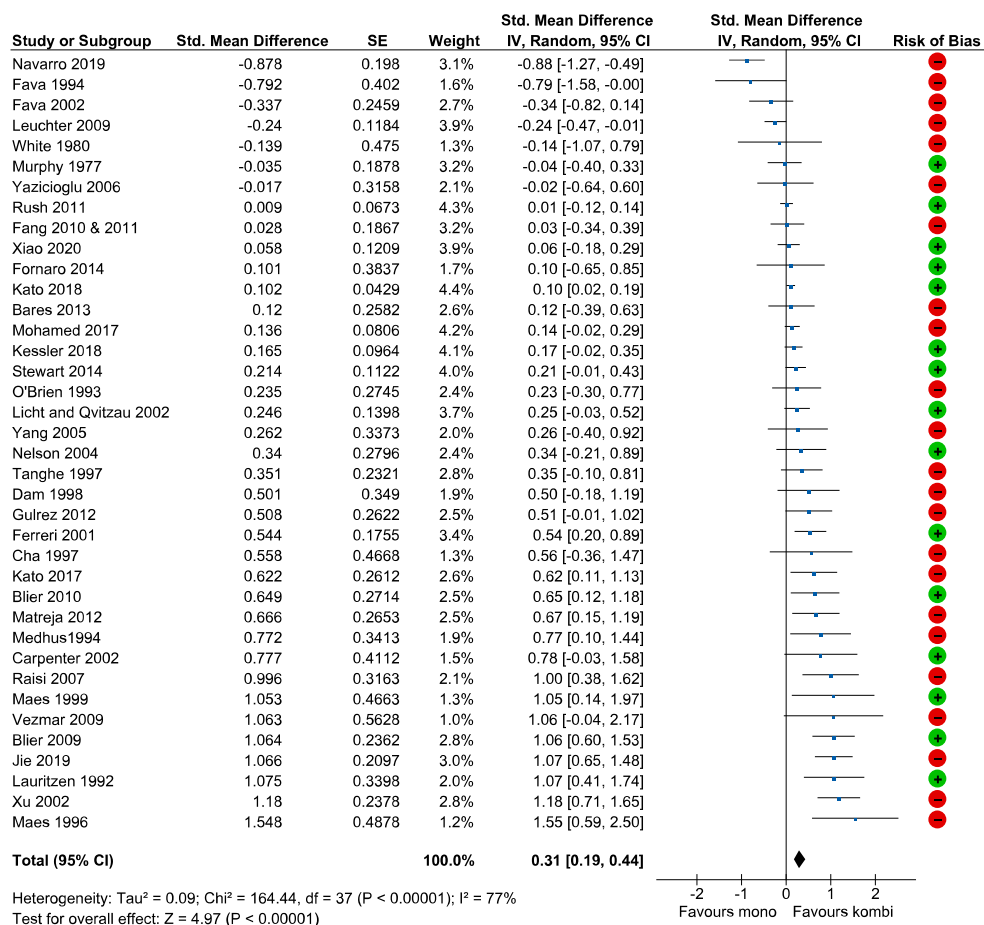


bupr = bupropion; dulo = duloxetin; icke-selektiva RI = icke-selektiva monoaminätersupptagshämmare; mian = mianserin; mirt = mirtazapin; SSRI = selektiva serotoninätersupptagshämmare; venl = venlafaxin; vort = vortioxetin

Figur 2 Statistik från Läkemedelsregistret år 2022. Antal unika individer per 100 000 invånare (statistik över befolkningensmängd från Socialstyrelsen) som tagit ut minst två olika antidepressiva läkemedel samma dag, oavsett vilka läkemedel som kombinerats.



Figur 3 Standardiserad medelvärdeskilnad (SMD) i depressionssymtom i akutfas. Resultaten från 38 studier visar att kombinationsbehandling ger en något förbättrad medeleffekt jämfört med monoterapi.



Lästips

- IntHout J, Ioannidis JP, Rovers MM, Goeman JJ. Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(7):e010247. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010247>.
- Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom Stockholm: Socialstyrelsen; 2021. Nationella riktlinjer. [accessed November 2 2023]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2021-4-7339.pdf>

Projektgrupp

Sakkunnig

Axel Nordenskjöld, docent, överläkare, Institutionen för medicinska vetenskaper, Örebro universitet och Psykiatri, Universitetssjukhuset Örebro.

SBU

- Stina Cornell Kärnekull, utredare
- Fredrik Tholander, samordnare
- Irini Åberg, projektadministratör

Granskare

Johan Lundberg, adjungerad professor, överläkare, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet och Norra Stockholms psykiatri.

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklaration rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

Ordförklaringar och förkortningar

Behandlingsrespons	Ofta en minskning av symtomen med minst 50 procent på den skattningsskala som använts.
GRADE	Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation
Konfidensintervall	Ett intervall inom vilket den faktiska eller sanna effekten bedöms ligga – med viss angiven säkerhet, vanligen 95 procent.
Monoterapi	Behandling med endast ett antidepressivt läkemedel.
Oddsquot	Kvoten mellan två odds. Kan variera från 0 till oändligheten.
Prediktionsintervall	Ett intervall inom vilket framtida effekter bedöms ligga – med viss angiven säkerhet, vanligen 95 procent.
Remission	Att patienten inte längre uppfyller kriterierna för diagnosen.
Risk för bias	Risk för systematisk snedvridning av resultat.
ROBIS	Risk of Bias in Systematic Reviews
Unipolär depression	Depression utan maniska eller hypomana episoder (vilket bipolär sjukdom karaktäriseras av).

Referenser

1. Nationella folkhälsoenkäten – Hälsa på lika villkor. Solna: Folkhälsomyndigheten. [accessed Nov 3 2023]. Available from: <https://dinpsyiskahalsa.se/artiklar/hur-mar-vi-i-sverige/depression/>.
2. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom Stockholm: Socialstyrelsen; 2021. Nationella riktlinjer. [accessed November 2 2023]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2021-4-7339.pdf>.
3. Machado MO, Veronese N, Sanches M, Stubbs B, Koyanagi A, Thompson T, et al. The association of depression and all-cause and cause-specific mortality: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. BMC medicine. 2018;16(1):112. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1101-z>.
4. Socialstyrelsen. Utvärdering av vård vid depression och ångestsyndrom. Huvudrapport med förbättringsområden Stockholm; 2019. Nationella riktlinjer - Utvärdering 2019. [accessed Dec 20 2023]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2019-5-12.pdf>.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental. 5 ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc; 2013.
6. Vårdgivare Skåne. För offentlig och privat vårdpersonal. Skåne: Region Skåne. [accessed Nov 3 2023]. Available from: <https://vardgivare.skane.se/vardriktlinjer/lakemedel/skanelistan-med-bakgrundsmaterial/psykiatri/depression/>
7. Rekommenderade läkemedel 2022-2023. Läkemedelskommittén i Region Örebro län. Örebro: Region Örebro län. [accessed Nov 3 2023]. Available from: <https://vardgivare.regionorebrolan.se/siteassets/media/vardriktlinjer/lakemedelscentrum/rekommenderade-lakemedel/rekommenderade-lakemedel-2022-2023-tillganglighetsanpassad.pdf>.
8. Läkemedel vid depression, ångestsyndrom och tvångssyndrom hos barn och vuxna - behandlingsrekommendation. Uppsala: Läkemedelsverket. [accessed Dec 20 2023]. Available from: <https://www.lakemedelsverket.se/48d7ca/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-lakemedel-depression-angestsyndrom-tvangssyndrom.pdf>.
9. NICE. Depression in adults: treatment and management. NICE guideline NG222. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022. [accessed Nov 3 2023]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222/chapter/Recommendations#further-line-treatment>.
10. Schünemann H, Brożek J, Gordon G, Oxman A. GRADE Handbook. Introduction to GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE

approach. Updated October 2013. Available from:
<https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.

11. IntHout J, Ioannidis JP, Rovers MM, Goeman JJ. Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(7):e010247. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010247>.