

BEHANDLING AF DEPRESSIONSSYGDOMME

Kommentering af: Behandling af depressionssjukdomar. En systematisk litteraturöversikt. Volym 1-3. Statens beredning för medicinsk utvärdering

2005

Behandling af depressionssygdomme

Kommentering af: Behandling af depressionssjukdomar. En systematisk litteraturöversikt. Volym 1-3. Statens beredning för medicinsk utvärdering

Lene Falgaard Eplov¹, Torben Jørgensen¹, Esben Hougaard², Lars Kessing³, Lars Larsen⁴
Kurt Stage⁵, Poul Videbech⁶

1. Københavns Amts Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed
2. Psykologisk Institut, Aarhus Universitet
3. Psykiatrisk Klinik O, Neurocentret, H:S Rigshospitalet
4. Almen praksis, København
5. Psykiatrisk afdeling P, Odense Universitetshospital
6. Institut for Psykiatrisk Grundforskning, Afdeling for Biologisk Psykiatri, Psykiatrisk Hospital i Århus

Behandling af depressionssygdomme. Kommentering af: Behandling af depressionssjukdomar.
En systematisk litteraturoversikt. Volym 1-3. Statens beredning för medicinsk utvärdering

© Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Emneord: MTV, medicinsk teknologivurdering, depression, antidepressiva, SSRI, TCA

Sprog: Dansk

URL: <http://www.sst.dk>

Version: 1.0

Versionsdato:

ISBN (elektronisk): 87-7676-224-6

Format: Pdf

Design: 1508 A/S og Sundhedsstyrelsen

Opsætning: P.J.Schmidt Grafisk produktion

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, november 2005

Denne rapport citeres således:

Eplov LF, Jørgensen T, Hougaard E, Kessing L, Larsen L, Stage K, Videbech.

Behandling af depressionssygdomme. Kommentering af: Behandling af depressionssjukdomar.

En systematisk litteraturoversikt. Volym 1-3.

Statens beredning för medicinsk utvärdering.

København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2005

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til

Sundhedsstyrelsen

Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Islands Brygge 67

2300 København S

Tlf. +45 72 22 74 00

E-mail: cemtv@sst.dk

Hjemmeside: www.cemtv.dk

Forord

WHO anser på verdensplan depression for at være den fjerde mest alvorlige sygdom målt i DALY (tabte sygdomsjusterede leveår). Det anslås, at ca. 3% af den danske befolkning eller ca. 150.000 danskere lider af depression. Desuden er depression forbundet med betydelige samfundsmæssige omkostninger.

Denne kommentering af en stor og yderst grundig svensk MTV-rapport om behandling af depression konkluderer, at det store flertal af patienter med depression med den rigtige behandling kan opnå fuldstændig helbredelse og genvinde arbejdsevne og social funktion.

Det vurderes imidlertid også, at der på flere centrale behandlingsområder savnes belæg for valg af specifik behandling – dette gør sig særlig gældende for behandling af børn og gamle.

I 2003 var knap 340.000 danskere i behandling med antidepressive lægemidler, og det vurderes, at ca. 90% af al diagnostik og behandling af patienter med depression foregår i almen praksis. En særlig central konklusion er i denne sammenhæng, at der er god dokumentation for bedre behandlingsresultat, når behandling i dette regi suppleres med patientundervisning, telefonstøtte til patienter, elektroniske påmindelser om behandlingsprincipper samt let adgang til psykiater/psykolog med ekspertise i (kognitiv) korttidspsykoterapi.

Denne rapport er den første i en ny serie fra CEMTV, hvor udenlandske MTV-rapporter kort og overskueligt kommenteres og sættes ind i en dansk kontekst. Herved kan den betydelige internationale produktion af MTV-resultater nyttiggøres og stilles til rådighed for danske beslutningstagere og sundhedsprofessionelle.

CEMTVs Kommenterede Udenlandske MTV'er (KUMTV) baserer sig kun på MTV-rapporter fra anerkendte offentlige MTV-institutioner, og det er en forudsætning, at originalrapporterne er kvalitetssikrede gennem ekstern faglig bedømmelse (peer-review).

*Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering
November 2005*

*Finn Børlum Kristensen
Centerchef*

Indhold

Indledning	6
Nærværende rapport	7
SBU rapporten	8
Konklusionerne sat ind i en dansk kontekst	9
Overordnet om depressionsbehandling	9
Antidepressive lægemidlers effekt ved depressionsbehandling i akut fase	10
Behandling af terapieresistente depressioner og psykotiske depressioner samt kombinationsbehandling og mere eksperimentelle behandlinger af egentlig depression	11
Lægemiddelbehandling af depression ved samtidig somatisk sygdom	12
Farmakologisk langtidsbehandling af depressioner	12
Elektrokonvulsiv behandling (ECT) ved depression	13
Transkraniel magnetisk stimulering (TMS) og vagusnervestimulering (VNS)	13
Lysbehandling og andre behandlinger ved vinterdepression	13
Antidepressiv behandling ved Johannesurtekstrakt	14
Opsporing og behandling af depression i primær sektor	14
Effekten af behandling med lægemidler ved depression hos børn og unge	15
Lægemiddelbehandling af ældre med depression	15
Behandling af mani samt bipolar sygdom – langtidsbehandling med lægemiddel	16
Effekt af psykologisk behandling ved depression	16
Sundhedsøkonomiske aspekter ved depressionssygdommen	17
Referencer	18

Indledning

En WHO rapport dokumenterer, at depression udgør en betydelig samfundsmæssig belastning, og at denne formentlig vil stige i fremtiden (1).

Forekomst af depression i Danmark er dårligt belyst, idet der kun findes en enkelt undersøgelse udført med et nyt, valideret spørgeskema. Undersøgelsen finder, at blandt 20-79-årige har 1,5% lettere depression, 1,2% moderat depression og 1,4% svær depression. Der er tale om punktprævalenser (dvs. har personen på det givne tidspunkt ...) (2, 3). En konsensuskonference i 1999 konkluderede, at det på baggrund af udenlandske undersøgelser må antages, at ca. 150.000 danskere (3%) på ethvert tidspunkt lider af depression, og at det kan antages, at 5% vil udvikle depression inden for en 12 måneders periode (4).

I dag foregår 90% af al diagnostik og behandling af patienter med depression i Danmark hos den praktiserende læge (4).

Der findes ikke danske undersøgelser med oplysninger om de direkte og indirekte omkostninger ved depression. Ved at benytte resultater fra udenlandske undersøgelser blev det i 1999 (4) skønnet, at danske omkostninger i 1997-priser varierede fra ca. 5,5 mia. kr. til ca. 9,5 mia. kr. årligt. De direkte omkostninger alene varierede mellem knap 700 mio. kr. og godt 2,7 mia. kr. (4).

I 2003 var 336.377 personer i behandling med antidepressiva i Danmark¹, og forbruget af antidepressiva var 50,9 definerede døgndoser (DDD)/1000 indb./døgn med en samlet omsætning på 676 mio. kr. Til sammenligning var forbruget i Sverige 61,3 DDD/1000 indb./døgn samme år (5).

¹ Flere undersøgelser viser, at ca. 25% af de antidepressive midler bliver udskrevet på baggrund af andre indikationer end depression (5).

Nærværende rapport

Denne rapport er en »kommenteret udenlandsk MTV« (KUMTV). Rapporten er udarbejdet på baggrund af den svenske MTV-rapport og har til formål at give et kort resumé af MTV-rapporten samt at sætte dennes konklusioner og anbefalinger ind i en dansk kontekst. Endvidere sammenlignes MTV-rapportens hovedkonklusioner med anbefalingerne i den netop publicerede engelske guideline fra National Institute for Clinical Excellence (NICE), der ligeledes bygger på en grundig litteraturrenngang på området. Den engelske publikation er instituttets anbefalinger til den engelske regering til forskel fra MTV-rapporten, der har til formål at give en systematisk gennemgang af den evidensbaserede viden på området. Da den engelske guideline bygger på en grundig litteraturrenngang, der er publiceret sammen med guidelinen, er det imidlertid fundet relevant at sammenligne de to publikationer (6). I enkelte tilfælde foretages også sammenligninger med andre oversigtsopgørelser.

SBU rapporten

MTV-rapporten består af tre bind, der foruden et indledende kapitel med historie, diagnostik og epidemiologi, indeholder 16 kapitler. Hvert af de 16 kapitler omhandler et delområde inden for behandling af depressionssygdomme:

- Antidepressive lægemidlers effekt ved depressionsbehandling i akut fase
- Behandling af terapiresistente depressioner og psykotiske depressioner
- Kombinationsbehandling og mere eksperimentelle behandlinger af egentlig depression
- Lægemiddelbehandling af depression ved samtidig somatisk sygdom
- Farmakologisk langtidsbehandling af depressioner
- Elektrokonvulsiv behandling (ECT) ved depression
- Transkraniel magnetisk stimulering (TMS) og vagusnervestimulering (VNS)
- Lysbehandling og andre behandlinger ved vinterdepression
- Antidepressiv behandling ved Johannesurtekstrakt
- Opsporing og behandling af depression i primær sektor
- Effekten af behandling med lægemidler ved depression hos børn og unge
- Lægemiddelbehandling af ældre med depression
- Behandling af mani
- Bipolar sygdom – langtidsbehandling med lægemiddel
- Sundhedsøkonomiske aspekter ved depressionssygdommen
- Effekt af psykologisk behandling ved depression

Hvert kapitel er lidt forskelligt disponeret men indeholder overordnet set a) en kort indledning, b) en metodebeskrivelse, hvor litteratursøgeproceduren er nøje beskrevet, c) resultater, der oftest er suppleret med oversigt i tabelform, d) en kort diskussion, e) konklusioner med angivelse af evidensstyrke samt f) referencer.

MTV-rapporten munder ud i en række hovedkonklusioner med angivelse af evidensstyrke samt en kort resumerende gennemgang af de enkelte områder. Denne del er at finde i bind 1 og 3 samt i en særskilt publikation, der forefindes på både svensk og engelsk.

MTV-rapporten er med sin store grundighed et meget vigtigt værk inden for depressionsbehandling; dog er patientperspektivet og organisationsproblemet ikke medtaget svarende til, hvad man forventer ud fra udformningen af en traditionel dansk MTV-rapport. Hovedkonklusionerne giver et godt overblik over hvilke behandlinger, der ud fra nuværende viden på området, bør ydes overfor de forskellige former for depression. Konklusionerne inden for hvert delområde danner et godt grundlag for at udarbejde kliniske guidelines.

Alt materiale kan hentes på www.sbu.se.

Konklusionerne sat ind i en dansk kontekst

Nedenstående afsnit er bygget op med følgende underafsnit:

■ Hovedkonklusioner

Den svenske MTV-rapports hovedkonklusioner gengives ordret i punktopstilling med en efterfølgende kommentar, hvis nationale danske anbefalinger/vejledninger ikke er i overensstemmelse med konklusionen (7-15). Inden for hvert punkt medtages endvidere, hvis det er relevant, sammenligningen af hovedkonklusionerne med anbefalingerne i guidelinen fra NICE (6), andre oversigtsopgørelser eller anbefalinger.

Og hvor det er relevant:

■ Udvalgte delkonklusioner

Det er udenfor denne rapports rammer at gengive alle konklusioner til hvert kapitel (her kaldet delkonklusioner). Derimod gengives delkonklusioner, som ikke er i overensstemmelse med nationale danske anbefalinger/vejledninger (7-15) eller NICE guidelinen (6), og delkonklusioner, der har speciel relevans i forhold til danske forhold, ordret i punktopstilling med en efterfølgende kommentar.

■ Begrænsninger i forhold til danske forhold

Det anføres, hvis der er begrænsninger i forhold til danske forhold.

Afsnittet vedrørende de sundhedsøkonomiske aspekter opdeles i a) det svenske resumé af afsnittet, ordret gengivet og b) et afsnit vedr. begrænsninger i forhold til danske forhold.

I konklusionerne refereres til to former for evidensstyrke. Evidensstyrke 1 forudsætter mindst to grundige studier, der er karakteriserede ved høj kvalitet og intern validitet. Når det drejer sig om behandlingsstudier, er det randomiserede, kontrollerede undersøgelser eller systematiske, grundige oversigter over disse. Evidensstyrke 2 forudsætter ét grundigt studie, der er karakteriseret ved høj kvalitet og intern validitet, samt mindst to studier af moderat kvalitet og intern validitet.

Overordnet om depressionsbehandling

Hovedkonklusioner

- Målet med depressionsbehandlingen bør være fuldstændig helbredelse, hvilket ikke kun indebærer depressionssymptomfrihed, men også at arbejdsevne og social funktion er genvundet. Dette mål kan opnås for det store flertal af patienter, hvis tilgængelige behandlingsmuligheder udnyttes konsekvent (Evidensstyrke 1).
- På flere vigtige behandlingsområder savnes der forskningsmæssigt belæg for valg af en specifik behandling. Der savnes fuldstændigt studier af behandling af depressioner hos personer over 80 år. Der savnes studier af lægemiddelbehandling hos børn og unge med en varighed over 10 uger, og dokumentation af langtidseffekt af psykoterapi for denne aldersgruppe er yderst begrænset.

Vedrørende studier hos personer over 80 år opblødes udsagnet i konklusionen til det specifikke afsnit, hvor det anføres, at studier næsten savnes helt. Det sidste er det korrekte, idet der er nogle enkelte studier på området.

Hovedkonklusioner

- Der findes et stort antal antidepressive lægemidler og flere slags psykoterapier, som har veldokumenteret effekt i behandlingen af depression hos voksne (Evidensstyrke 1).
- Ved svær depression, f.eks. melankoli og depression med psykotiske symptomer, er antidepressive lægemidler og elektrokonvulsiv behandling (ECT) de bedst dokumenterede behandlinger (Evidensstyrke 2).

Jf. de to ovenstående konklusioner er det således først ved svær depression, at antidepressiva er en bedre dokumenteret behandling end psykoterapi. Den svenske MTV og den engelske guideline er enige om, at der ikke er dokumenteret bedre virkning af medicin end af kognitiv terapi/kognitiv adfærdsterapi ved akut behandling af sværere former for unipolare depression inden for de variationer i sværhedsgrad, som har været undersøgt. Den svenske rapport tilføjer imidlertid, at der er ret få patienter i de komparative undersøgelser med en skalaværdi på 17-item-versionen af Hamiltons depressionsskala/Ham-D₁₇>=25. Der er altså ikke dokumentation for virkning af psykoterapi alene ved de sværeste tilfælde (Ham-D₁₇>=25), herunder hospitalsindlagte patienter. I den engelske guideline anføres det, at allerede ved moderat depression bør behandling med antidepressiva tilbydes alle patienter før psykologisk intervention, men anbefalingen sker på baggrund af tilgængelighed af psykoterapi og en økonomisk modelberegning (6).

I den engelske guideline anbefales SSRI præparaterne som førstevalgspræparat, idet det anføres, at de er lige så effektive som tricykliske antidepressiva, TCA, og at det er mindre sandsynligt, at behandlingen afbrydes pga. bivirkninger (6). I den svenske MTV-rapport fremhæves ikke en antidepressiv gruppe frem for andre, og det er kun i konklusionen inden for delområdet: »antidepressive lægemidlers effekt ved depressionsbehandling i akut fase«, at behandlingsophør pga. bivirkninger er omtalt, og her er konklusionen: »Bivirkningernes natur og sværhedsgrad er ikke ens for lægemidler med forskellige virkningsmekanismer. Andelen af patienter, som afbryder behandling med SSRI-præparater pga. bivirkninger, er ca. 10% lavere end blandt de patienter, som behandles med TCA (Evidensstyrke 1)«.

I Danmark, bl.a. i Sundhedsstyrelsens vejledning, anbefales det at benytte TCA som førstevalgspræparat ved svær depression med melankoliformt syndrom og TCA (eller ECT) som førstevalg ved svær depression med psykotiske symptomer (8, 9). MTV-rapporten giver et vist belæg for denne mere udspecificerede danske anbefaling ved i kapitlet om antidepressive lægemidlers effekt ved depressionsbehandling i akut fase at have følgende konklusion: »Der findes belæg for at amitriptylin og klomipramin (begge TCA) har en noget større effekt end øvrige antidepressiva ved behandling af dyb depression på sygehusindlagte patienter (Evidensstyrke 2). Den kliniske betydning af denne forskel er usikker«. I denne sammenhæng er det vigtigt at nævne, at ovenstående konklusion bl.a. bygger på tre danske undersøgelser, der sammenligner effekten af klomipramin og nyere antidepressiva hos hospitaliserede patienter. Alle tre undersøgelser viser en bedre effekt af klomipramin sammenlignet med de nyere præparater (16-18).

- Effekten af antidepressive lægemidler og ECT indtræder hurtigere end effekten af psykologisk behandling (Evidensstyrke 2).
- Der er ingen signifikant forskel i, hvor effektive de forskellige antidepressive lægemidler er ved behandling af lettere og moderat depression (Evidensstyrke 1).
- I gennemsnit fører den først påbegyndte lægemiddelbehandling til utilfredsstillende resultat hos hver tredje patient enten pga. udeblivende effekt eller pga. bivirkninger (Evidensstyrke 1).
- Pludselig afbrydelse af behandling med SSRI-præparat eller de tricykliske lægemidler som påvirker serotoninoptagelsen kan give svære seponerings symptomer (Evidensstyrke 2). Dette er dog ikke et udtryk for afhængighed, eftersom klassiske symptomer på afhængighed så som betydelig dosisøgning, højere prioritet for tabletindtag end for andre aktiviteter, samt forsømmelse af arbejde, venner og normale interesser, ikke forekommer.

- Ved vedvarende lettere depressiv forstemning (dystymi) har lægemiddelbehandling større effekt end psykoterapi (Evidensstyrke 1).

Den sidste konklusion bygger på undersøgelser med varianter af kortvarig kognitiv adfærdsterapi. McCulloughs kognitive adfærdsanalytiske terapi, der specifikt er udviklet til behandling af dystymi og kronisk depression, er afprøvet over for kronisk depression med lovende resultater i en stor undersøgelse (19).

Udvalgte delkonklusioner

- Mange klinisk væsentlige spørgsmål er fortsat ubesvarede på trods af et stort antal studier. Et vigtigt spørgsmål er bl.a., hvor længe man skal afvente effekten af en påbegyndt behandling, inden dosis ændres, eller der skiftes til et andet præparat. Det er også vigtigt at udrede mellem, hvilke præparatyper et skift kan medføre behandlingsgevinst, samt hvor lang tid behandlingen må pågå, før et flertal af patienter opnår symptomfrihed.

I danske anbefalinger anføres det, at ved manglende effekt bør man vælge et andet antidepressivum fra en gruppe med anden farmakodynamisk virkningsprofil (8, 9).

Svarende hertil konkluderer den svenske MTV rapport senere i kapitlet vedrørende behandling af terapiresistente depressioner og psykotiske depressioner, at »der er begrænset belæg for gevinsten ved at skifte mellem præparater med forskellig effekt på det noradrenerge og serotonerge system, men der er et presserende behov for flere studier«. De danske anbefalinger er endvidere i overensstemmelse med anbefalingerne af World Federation of Societies of Biological Psychiatry (20).

Begrænsninger i forhold til danske forhold

Ikke alle godkendte præparater i Danmark indgår i den svenske undersøgelse, idet der kun er medtaget de i Sverige godkendte lægemidler. Det betyder, at effekten af behandling med Dosulepin, Doxepin og Isocarboxacid ikke er medtaget i undersøgelsen.

Behandling af terapiresistente depressioner og psykotiske depressioner samt kombinationsbehandling og mere eksperimentelle behandlinger af egentlig depression

Hovedkonklusioner

Der er ingen hovedkonklusioner på området.

Udvalgte delkonklusioner

- I forhold til de store problemer, som findes med terapiresistente depressioner, er den videnskabelige baggrund meget mangelfuld. Foruden ECT, som omtales i et andet kapitel i rapporten, er det kun for potentiering med lithium, at der findes et rimeligt videnskabeligt belæg (Evidensstyrke 2).
- Der findes et vist belæg for tillæg med mianserin eller mirtazepin til et SSRI-præparat eller TCA, når disse er prøvet først uden effekt på depressionen (Evidensstyrke 2).
- Den bedst dokumenterede behandling af psykotiske depressioner er ECT (Evidensstyrke 2). Ældre studier har vist bedre effekt af at kombinere TCA med antipsykotika end af at give et af disse præparater separat.

Konklusionernes forskellige evidensstyrke afspejles i de forskellige anbefalinger i Danmark samt i Sundhedsstyrelsens vejledning.

I Sundhedsstyrelsens vejledning står, at kombinationsbehandling kan ske ved at kombinere behandlingen med et andet antidepressivum, evt. ved tilføjelse af lithium, men at effekten af de forskellige kombinationsbehandlinger ikke er veldokumenteret (8). I Lægemiddelstyrelsens publikation vedrørende depression står der derimod, at kombinationsbehandling generelt bør undgås fraset

addition af lithium til igangværende behandling med TCA og kombination af et antidepressivum og et antipsykotikum ved psykotisk depression (9). Det skal endvidere anføres, at den danske anbefaling er, at hvis en praktiserende læge har gennemført to virkningsløse behandlingsforsøg hos en patient, bør denne henvises til speciallæge i psykiatri mhp. kombinationsbehandling (7).

- Der findes et moderat belæg for, at et kortvarigt (mindre end 6 uger) tillæg af benzodiazepiner til antidepressiv behandling øger følsomheden for behandlingen, og giver en hurtigere antidepressiv effekt, hvis søvnvanskeligheder eller angst er et fremtrædende symptom (Evidensstyrke 2).
- Tillæg af folsyre til antidepressivt lægemiddel for at øge effekten har et vist belæg (Evidensstyrke 2). Behandlingstidens længde er dog ikke klarlagt og heller ikke den optimale dosis.
- Behandling med s-adenosylmetionin (SAM), et nødvendigt stof for et flertal af hjernefunktioner, som eneste antidepressivum har et vist belæg, men behandlingstidens længde og optimal dosis er ikke klarlagt (Evidensstyrke 2).

Disse tre delkonklusioner føjer yderligere/mulige fremtidige behandlingsmuligheder til de danske anbefalinger.

Begrænsninger i forhold til danske forhold

Det er uklart, om MTV rapporten i søgningen vedr. kombinationsbehandling og mere eksperimentelle behandlinger af egentlig depression har medtaget alle lægemidler, som er indregistreret til depressionsbehandling i Danmark.

Lægemiddelbehandling af depression ved samtidig somatisk sygdom

Hovedkonklusioner

Der er ingen hovedkonklusioner på området. En af delkonklusionerne er, at der er en begrænset viden på området, men at studier tyder på, at behandlingsresultater ligner dem, der opnås hos personer uden somatisk sygdom.

Farmakologisk langtidsbehandling af depressioner

Hovedkonklusioner

- Efter opnået symptomfrihed under lægemiddelbehandling er risikoen for tilbagefald høj, hvis ikke behandlingen fortsætter i samme dosering af lægemidlet i mindst 6 måneder (Evidensstyrke 1). Forlængelse af behandlingen til mindst 1 år reducerer risikoen for tilbagefald yderligere.
- Patienter, som har hyppige tilbagefald eller særlig svære depressive episoder, får halveret risikoen for tilbagefald, hvis lægemiddelbehandlingens fortsætter i op til 3 år (Evidensstyrke 1).

Af danske anbefalinger og af Sundhedsstyrelsens vejledning fremgår, at en forebyggende behandling er mindst 5 år og kan være livslang, hvis en person har haft flere depressioner inden for en kort årrække (8, 9). I den engelske guideline er anbefalingen vedrørende forebyggende behandling med antidepressiva, at patienter, der har haft to eller flere depressive episoder i nærmeste fortid, og som oplevede signifikant funktionel svækkelse i disse perioder, bør anbefales at fortsætte behandlingen i 2 år (6).

Elektrokonvulsiv behandling (ECT) ved depression

Hovedkonklusioner

- Ved svær depression, f.eks. melankoli og depression med psykotiske symptomer, er antidepressive lægemidler og elektrokonvulsiv behandling (ECT) de bedst dokumenterede behandlinger (Evidensstyrke 2).
- Effekten af antidepressive lægemidler og ECT indtræder hurtigere end effekten af psykologisk behandling (Evidensstyrke 2).
- ECT er en effektiv og sikker behandlingsmetode med hurtigere og større effekt end ved lægemiddelbehandling (Evidensstyrke 1). Sandsynligheden for tilbagefald er dog stor, og der findes kun begrænset viden om hvilket lægemiddel, som er effektiv som forebyggende behandling efter ECT (Evidensstyrke 2).

I den engelske guideline rekommanderes det, at ECT kun bruges til at opnå hurtig og kort-tids forbedring af sværere symptomer efter adækvat forsøg med andre behandlingsmuligheder har vist sig ineffektive, og/eller at tilstanden må betragtes at være potentiel livstruende hos personer med svær depressiv sygdom (6). Dette står i nogen kontrast til ovenstående konklusioner i den svenske MTV-rapport og til de danske anbefalinger jf. Dansk Psykiatrisk Selskabs rapport vedr. ECT-behandling, hvor det anbefales at bruge ECT som førstevalgsbehandling ved patienter med svær endogen depression, når patienten har vrangforestillinger og/eller hallucinationer, er stuporøs, er suicidal, og hvis medikamentel behandling er kontraindiceret pga. somatisk sygdom (12). Disse danske anbefalinger er endvidere i overensstemmelse med anbefalingerne af World Federation of Societies of Biological Psychiatry (20).

Udvalgte delkonklusioner

- Behandling med unilateral elektrodeplacering (stød gives på den ikke-dominerende hjernehalvdel) er med rigtig teknik ligeså effektiv som bilateral elektrodeplacering, men giver i mindre udstrækning hukommelsesproblemer (Evidensstyrke 2).

I Dansk Psykiatrisk Selskabs rapport vedr. ECT-behandling i Danmark står der, at der ikke findes noget endegyldigt svar på spørgsmålet, om man bør anvende uni- eller bilateralt elektrodeplacering, men at der er enighed om, at bilateral ECT virker hurtigere, og at unilateral ECT er mere skånsom, hvad angår de kognitive bivirkninger, især i den akutte og subakutte fase (12).

Transkraniel magnetisk stimulering (TMS) og vagusnervestimulering (VNS)

Hovedkonklusioner

- Transkraniel magnetstimulering (TMS) og vagusstimulering (VNS) er eksperimentelle behandlinger, hvor der ikke er tilstrækkelig videnskabeligt belæg for brug i rutinemæssige behandling.

Lysbehandling og andre behandlinger ved vinterdepression

Hovedkonklusioner

- Ved årstidsrelateret depressionsbehandling har lysbehandling ikke en signifikant større effekt end placebo.

I Danmark bruges lysbehandling ved vinterdepression. Ovenstående konklusion understøtter ikke brugen af en sådan behandling. Der er dog netop publiceret en oversigtsartikel i American Journal of Psychiatry ved Golden et al., hvor konklusionen er, at lysbehandling har virkning ved både vinterdepressioner og andre depressioner (21). Den svenske MTV rapport og Golden et al. medtager studier frem til og med 2003, men den svenske MTV rapport inkluderer søgning i flere databaser end Goldens studie, og der indgår flere studier i den svenske gennemgang. Inklusionskriterierne er dog forskellige i de to studier, og i Goldens studie indgår studier, der ikke er medtaget i den svenske rapport.

Hovedkonklusioner

- Johannesurt har en dokumenteret effekt mod kortvarige og lette depressioner (Evidensstyrke 2), men effekten ved langtidsbehandling er ikke undersøgt. Præparatet øger nedbrydningen af mange almindelige lægemidler (bl.a. kolesterolsænkende midler, blodfortyndende midler, p-piller og immunhæmmende midler som gives efter transplantationer), hvilke kan betyde, at effekten af disse lægemidler mindskes eller udebliver.

Den engelske guideline fraråder brugen af Johannesurteekstrakt. Først og fremmest på baggrund af alvorlige interaktioner med andre lægemidler, dernæst pga. at præparaterne er dårligt karakteriserede, så man ikke kender det præcise indhold af aktivt stof, og endelig fordi der er randomiserede kontrollerede studier, der sår tvivl om deres effektivitet (6).

Opsporing og behandling af depression i primær sektor

Hovedkonklusioner

- Studier indenfor primær sektor har i adskillige udenlandske studier vist bedre behandlingsresultat end ved den almindelige rutinebehandling, når behandlingen indeholder patientundervisning, telefonstøtte til patienter, elektroniske påmindelser om behandlingsprincipper samt nem adgang til psykiater og psykolog med uddannelse i korttidspsykoterapier (Evidensstyrke 1).

I Danmark anbefales det fra Dansk Selskab for Almen medicin, at alle patienter behandles med en eller anden form samtalebehandling, herunder counselling, mens patientundervisning, telefonstøtte til patienter, elektroniske påmindelser om behandlingsprincipper ikke er omtalt. Counselling er jf. den danske rapport almindelig støttende samtalebehandling (7). Normalt refererer counselling til uspecifik, relationsfokuseret psykoterapi varetaget af terapeuter med mellemuddannelser. Counselors anvendes i udstrakt grad i tilknytning til lægeklinikker i England, og der er dokumentation for omkostningsneutral virkning i forhold til sædvanlig lægebehandling af kortvarig counselling (6). Svarende hertil er en af delkonklusioner i afsnittet vedr. psykologisk behandling i den svenske MTV-rapport: »Der findes et moderat belæg for, at psykosocial rådgivning ("counselling") er effektiv ved behandling af lettere og moderat depression i almen praksis (Evidensstyrke 2)«.

Der er ikke nem adgang til psykiater og psykolog med uddannelse i korttidspsykoterapi i Danmark (4). I en rapport fra Dansk Psykiatrisk Selskab foreslås det, at ventetiden til praktiserende psykiater maksimalt bør være 4 uger fra henvisningstidspunktet, og at den regionale tilgængelighed til praktiserende psykiater bør være bedre og mere ensartet (10). I konsensusrapporten anbefales det, at der bliver adgang til psykologisk behandling af depression med sygesikringsdækning (4). Der er i Danmark i de senere år sket en betydelig forbedring af honoreringen for opsporing, graduering og psykoterapi af patienter med depression i almen lægepraksis, og overenskomsten tillader en meget hyppig follow-up af behandlingen.

Udvalgte delkonklusioner

- Et stort antal studier viser, at mange patienter med depression ikke opdages og behandles.
- På trods af at studier er delvist modstridende, er der alt i alt evidens for, at en struktureret behandling, svarende til den som er organiseret for personer med kroniske kropslige sygdomme, er almindelig rutinemæssig behandling overlegen (Evidensstyrke 1).

Disse konklusioner giver belæg for en del af anbefalingerne i en rapport fra Dansk Psykiatrisk Selskab og en rapport fra Dansk Psykiatrisk Selskab og Dansk Selskab for Almen Medicin (10, 15).

Begrænsninger i forhold til danske forhold

Der indgår kun svensk- og engelsksprogede studier i den svenske MTV-rapport. Da det er anført i sammenfatningen, at man pga. store forskelle i bl.a. organisering af primær sektor ikke uden videre kan generalisere til svenske forhold, er det fundet relevant at udføre en supplerende søgning for at finde dansksproget litteratur på området. Der er foretaget søgning i Medline, Embase, Psycinfo og Bibliotek.dk. Det findes for omfattende at redegøre for søgeordene i denne rapport. Ved søgningen fandtes to studier, der er relevant i denne sammenhæng. Rosholm et al konkluderede i 1997 på baggrund af en interviewundersøgelse i Odense, at behandlingen med antidepressiva i almen praksis var forskellig fra de videnskabelige baserede rekommandationer (22). Lublin et al fandt i 2002 ud fra en spørgeskemaundersøgelse af tilfældigt udvalgte alment praktiserende speciallæger, at der var et klart behov for en efteruddannelse for at sikre en korrekt depressionsdiagnose og depressionsbehandling (23). Endelig er der en dansk undersøgelse, publiceret på engelsk, der dog ikke er inkluderet i MTV-rapporten, idet den er publiceret efter afslutning af deres søgninger. Dette registerstudie har vist, at en stor del af patienter behandlet i almen praksis afbryder behandlingen for tidligt (24).

Effekten af behandling med lægemidler ved depression hos børn og unge

Hovedkonklusioner

- Ved depressioner hos børn og unge har et antidepressivt lægemiddel (fluoxetin) vist at have effekt på kort sigt (Evidensstyrke 2). Intet antidepressivt middel er godkendt til depressionsbehandling for denne aldersgruppe i Sverige.
- Kontrollerede langtidsstudier savnes helt, samtidig med at risikoen for tilbagefald er ligeså høj som hos voksne. Der er moderat videnskabeligt belæg for behandling med kognitiv adfærdsterapi og interpersonel psykoterapi af depression hos børn og unge (Evidensstyrke 2), men langtidsseffekt er utilstrækkeligt dokumenteret.

Den engelske guideline konkluderer ligeledes, at fluoxetin er det eneste antidepressivum, der har dokumenteret virkning over for børn og unge. Den amerikanske sundhedsstyrelse FDA har maj 2005 udsendt en »Black Box Warning«, hvor der tilrådes til stor forsigtighed ved anvendelse af antidepressiva til børn og unge på grund af øget risiko for suicidal adfærd (www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/PI_template.pdf).

Ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning skal diagnosen verificeres af speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri/psykiatri. Endvidere står der i Sundhedsstyrelsens vejledning, at ved sværere depression kan medicin være påkrævet, og endeligt anføres det, at indikationsområdet for SSRI-præparaterne principielt er det samme som hos voksne (8). I lægemiddelkataloget 2004 er det angivet, at monoaminoxidasehæmmere ikke bør anvendes til børn (11).

Begrænsninger i forhold til danske forhold

Det er uklart om MTV-rapporten i søgningen har medtaget alle lægemidler, som er indregistreret til depressionsbehandling i Danmark.

Lægemiddelbehandling af ældre med depression

Hovedkonklusioner

- Der findes god dokumentation for effekten af behandling med antidepressivt lægemiddel og psykoterapi hos ældre op til 75 år (Evidensstyrke 1), men studier på personer over 80 år savnes helt.

I en delkonklusion står der derimod, at studier på personer over 80 år næsten savnes helt. Denne formulering er den korrekte, idet der er nogle enkelte studier på området.

Hovedkonklusioner

- Flere nyere antipsykotiske lægemidler har også dokumenteret effekt ved behandling af akutte maniske episoder (Evidensstyrke 1), men den forebyggende effekt har kun moderat videnskabeligt belæg (Evidensstyrke 2).
- Nogle lægemidler, der oprindeligt er udviklet til behandling af epilepsi, har vist sig at have effekt ved behandling af mani² (Evidensstyrke 1), men kun for lamotrigin findes der belæg for en forebyggende effekt, først og fremmest mod depressive episoder (Evidensstyrke 1).
- Forskning i effektiv behandling ved bipolar sygdom har været meget begrænset, og resultaterne fra flere store studier, som pågår i disse år, kan ikke forventes at foreligge før om flere år. Lithium er det bedst dokumenterede lægemiddel for behandling i den akutte fase af såvel depression som maniske episoder og ved forebyggende behandling (Evidensstyrke 1).

Konklusionen i en dansk klaringsrapport er, at lithium er førstevalgspræparat. Hvis lithium af forskellige grunde ikke kan vælges, anbefaler man behandling med carbamazepin, valproat eller lamotrigin. Det nævnes samtidig, at dokumentationen for forebyggende effekt blandt disse er bedst for carbamazepin, men at dette præparat på den anden side også har flest bivirkninger (13). Konklusionerne vedrørende behandling med carbamazepin og valproat i den danske klaringsrapport understøttes af følgende delkonklusioner i den svenske MTV-rapport »Forebyggende behandling med carbamazepin ved bipolar sygdom har en vis dokumentation, men virkningen er svagere end ved lithium (Evidensstyrke 2)«. »Ved såkaldt "rapid cycling" har carbamazepin større effekt end lithium (Evidensstyrke 2)«. »Valproat har en svag videnskabelig dokumentation som profylaktikum ved bipolar sygdom (Evidensstyrke 3)«.

Udvalgte delkonklusioner

- Effekten af elektrokonvulsiv behandling (ECT) har en begrænset dokumentation ved behandling af mani (Evidensstyrke 3).

I Dansk Psykiatrisk Selskabs rapport vedr. ECT anføres det, at ECT til behandling af mani er undersøgt i langt mindre omfang end til behandlingen af depression og skizofreni, men at der imidlertid er udført en række undersøgelser, som klart påviser ECT's gavnlige effekt på maniske tilstande (12). MTV-rapporten bygger på en litteraturundersøgelse, som inkluderer tre randomiserede undersøgelser, mens den danske anbefaling henviser til en naturalistisk undersøgelse, et review og en randomiseret undersøgelse.

Effekt af psykologisk behandling ved depression

Hovedkonklusioner

- Der findes et stort antal antidepressive lægemidler og flere slags psykoterapier, som har veldokumenteret effekt i behandlingen af depression hos voksne (Evidensstyrke 1).

I Danmark kan den psykoterapeutiske behandling ydes af praktiserende læger, hvis disse har en terapeutisk uddannelse, hos praktiserende psykiater, hvortil der ofte er lang ventetid, og hos privat praktiserende psykolog, hvor patienten ofte selv må betale. Der ydes dog refusion ved henvisning til psykolog fra den praktiserende læge, når der er tale om særlige krisetilstande, (fx overfald, trafikulykker, selvmordsforsøg, alvorlig sygdom, dødsfald eller alvorlig sygdom hos pårørende).

- Ved akutbehandling af lettere og moderat depression hos voksne er flere slags psykoterapier lige så effektive som tricykliske antidepressive lægemidler (TCA) (Evidensstyrke 1) og sandsynligvis lige så effektive som selektive serotonin reuptake hæmmere (SSRI) (Evidensstyrke 2).

2 I den svenske udgave står der »ved mani«, mens der i den engelske udgave står »ved mani og depression«.

Der er forskellige konventioner for vurdering af depressionens sværhedsgrad, og der menes derfor ikke altid det samme, når man klassificerer en depression til at være hhv. lettere, moderat og svær, hvilket man skal være opmærksom på, når man vurderer denne konklusion overfor andre resultater. Den svenske MTV angiver depressioner som svære ved $\text{Ham-D}_{17} \geq 25$. I vejledning fra Sundhedsstyrelsen anbefales det at behandle moderat depression med antidepressiva (8). I Dansk Selskab for Almen Medicin vejledning om behandling i den primære sundhedstjeneste anføres, at psykoterapi kan behandle lette til moderate depressioner, mens medicinsk behandling er nødvendig ved svære tilfælde, der defineres ved $\text{Ham-D}_{17} \geq 18$ (7). Den svenske MTV konkluderer derimod, at særlige psykoterapiformer er mindst lige så virksomme som medicin for Ham-D_{17} -værdier op til ca. 25, hvilket er i overensstemmelse med den engelske guideline (6).

- Effekten af antidepressive lægemidler og ECT indtræder hurtigere end effekten af psykologisk behandling (Evidensstyrke 2).
- En fortsat psykoterapeutisk kontakt med mindre hyppighed reducerer eller forsinker tilbagefald, specielt hvis akutbehandlingen med lægemiddel eller psykoterapi ikke har resulteret i fuld symptomfrihed (Evidensstyrke 1).
- Ved vedvarende lettere depressiv forstemning (dystymi) har lægemiddelbehandling større effekt end psykoterapi (Evidensstyrke 1).

Udvalgte delkonklusioner

- Der findes et stærkt belæg for, at adfærdsterapi, kognitiv terapi, kognitiv adfærdsterapi og interpersonel terapi er effektive ved behandling af lettere og moderat depression (Evidensstyrke 1).

I den engelske guideline er kognitiv adfærdsterapi fremhævet frem for andre terapiformer (6), idet man finder dokumentationsgrundlaget for adfærdsterapi utilstrækkelig og mindre klart for interpersonel terapi. Forskellen for de adfærdsoverrettede terapiformers vedkommende beror dog overvejende på forskellig rubricering af terapiformer i de to rapporter. De er enige om, at kognitiv terapi/kognitiv adfærdsterapi (der normalt rubriceres sammen, således som det sker i den engelske rapport) har det bedste dokumentationsgrundlag.

- Der findes et moderat belæg for, at psykodynamisk korttidsterapi er effektiv ved behandling af lettere og moderat depression, men at den sandsynligvis er mindre effektiv end de ovenstående terapiformer (Evidensstyrke 2).
- Effekten af vellykket kognitiv terapi er mere holdbar end effekten af vellykket medicinsk behandling over et år efter afsluttet behandling (Evidensstyrke 1).

NICE-rapporten konkluderer, at kognitiv adfærdsterapi har dokumenteret bedre virkning et år efter behandlingen, men at det er usikkert, om den forebygger udvikling af nye episoder (6).

- Ved lettere og moderat depression er en kombination af psykoterapi og lægemidler ikke med sikkerhed mere effektiv end behandlingerne givet hver for sig, mens der ved svære depressioner findes et moderat belæg for, at kombinationsbehandling er mere effektiv end blot medicinsk behandling (evidensstyrke 2).

NICE-rapporten finder svarende hertil nogen dokumentation for bedre virkning af kombinationsbehandling med kognitiv adfærdsterapi og medicin ved svær depression ($\text{Ham-D}_{17} \geq 19$) (6).

Sundhedsøkonomiske aspekter ved depressionssygdommen

Det svenske resumé af afsnittet

Der findes et betydeligt antal studier, hvor de nyere antidepressiva sammenlignes med de ældre og ofte billigere præparater. En kritisk gennemgang af disse tyder på, at der ikke er forskel i de totale

omkostninger mellem nye og ældre præparater, men både observationelle studier og livstilfredshedsstudier tyder på, at de nye antidepressiva har fordele. Der kan ikke drages konklusioner vedr. omkostningseffektiviteten af psykoterapi i forhold til lægemiddelbehandling, grundet manglende kvalitet i de eksisterende studier. Studier i USA tyder på, at programmer i primær sektor er omkostningseffektive, men der er blevet sat spørgsmålstegn ved deres relevans, idet de ikke er blevet indført i standardbehandlingen grundet uoverensstemmelse omkring, hvem der skal betale de højere direkte omkostninger.

Begrænsninger i forhold til danske forhold

Der indgår kun svensk- og engelsksprogede studier i den svenske MTV-rapport. Da det er anført i diskussionen, at store forskelle i bl.a. prissætning gør det umuligt direkte at overføre resultaterne til svenske forhold, er det fundet relevant at udføre en supplerende søgning for at finde dansksproget litteratur på området. Der er fortaget søgning i Medline, NHS EED-NHS, Embase, Psycinfo og Bibliotek.dk. Det findes for omfattende at redegøre for søgeordene her. Ved søgningen fandtes et studie, der er relevant i denne forbindelse. Det drejer sig om en masterafhandling, der indeholder cost-effectivness analyse og kasseanalyse for Aarhus Amt vedr. behandling af depression i almen praksis. Der er tale om en grundig undersøgelse, der dog har flere metodologiske svagheder, hvorfor resultatet ikke skal refereres nærmere (25). Der er derfor brug for nogle bedre sundhedsøkonomiske analyser.

Referencer

1

Murray CJL, Lopez AD (eds.). The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge: Havard University Press; 1996.

2

Kessing LV. Er prævalensen af depression overvurderet. Ugeskr Læger 2001; 163:1983-1984.

3

Olsen LR, Mortensen EL, Bech P. Prevalence of major depression and stress indicators in the Danish general population. Acta Psychiatr Scand 2004; 109:96-103.

4

DSI· Institut for Sundhedsvæsen. Depression – en folkesygdom der skal behandles? Rapport fra en konsensuskonference 1.-3. marts 1999, København. DSI rapport 99.02. København: DSI· Institut for Sundhedsvæsen og Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, 1999.

5

Lægemiddelstyrelsen. Forbruget af antidepressiva i Danmark i den primære sundhedssektor i perioden 1994-2004. København: Lægemiddelstyrelsen, 2004.

6

National Collaborating Centre for Mental Health Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. Depression: Management of depression in primary and secondary care. National Clinical Practice Guideline Number Clinical 23. London: National Institute for Clinical Excellence, 2004. (Rapporten kan hentes på www.nice.org.uk).

7

Dansk Selskab for Almen Medicin. Diagnostik og behandling af depression i almen praksis. København: Dansk Selskab for Almen Medicin, 2001.

8

Sundhedsstyrelsen. Vejledning om behandling med antidepressiva. Vejledning om behandling med antipsykotika. Vejledning om behandling af børn med antidepressiva, antipsykotika og centralstimulerende midler. København: Sundhedsstyrelsen, 2000.

9

Lægemiddelstyrelsen. Depression. Rationel Farmakoterapi. København: Lægemiddelstyrelsen, 2001.

10

Dansk Psykiatrisk Selskab. Behandling af psykiske lidelser af ikke-psykotisk karakter. København: Dansk Psykiatrisk Selskab, 2001.

11

Dansk Lægemiddel Information. Lægemiddelkataloget. København: Dansk Lægemiddel Information, 2004.

12

Dansk Psykiatrisk Selskab. ECT-behandling i Danmark. København: Dansk Psykiatrisk Selskab, 2002.

13

Dansk Psykiatrisk Selskab. Udvalget for biologisk behandlingsmetoder. Psykofarmakologisk behandling med lithium og antiepileptika (stemningsstabiliserende farmaka). Klaringsrapport nr. 4. København: Den Danske Almindelige Lægeforening, 2002.

14

Socialministeriet og Sundhedsministeriet. Regeringens statusrapport om tilbuddene til sindslidende 1997 og 1998. Del 1. København: Socialministeriet og Sundhedsministeriet, 1999.

15

Dansk Psykiatrisk Selskab og Dansk Selskab for Almen Medicin. Bedre patientforløb for patienter med psykisk lidelse af ikke-psykotisk karakter. København: Dansk Psykiatrisk Selskab og Dansk Selskab for Almen Medicin, 2004.

16

Danish University Antidepressant Group. Citalopram: Clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. Psychopharmacology 1986; 90:131-138.

17

Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: A selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 1990; 18:289-299.

18

Danish University Antidepressant Group. Moclobemide: A reversible MAO-A-inhibitor showing weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 1993; 28:105-116.

19

Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, Markowitz JC, Nemerhof CB, Russell JM, Thase ME, Trivedi MH, Zajecka J. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000; 342:1462-1470.

20

Bauer M, Whybrow P, Angst J, Versiani M, Moeller HJ. WFSBP Task Force on Treatment of Unipolar Depressive Disorder. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3:5-43.

21

Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, Wisner KL, Nemeroff CB. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry* 2005; 162:656-662.

22

Rosholm J, Gram LF, Damsbo N, Hallas J. Antidepressivabehandling i almen praksis – et interviewstudie. *Ugeskr Læger* 1997; 159:280-283.

23

Lublin HKF, Nielsen UJ, Vittrup P, Bach-Dal C, Larsen JK. Diagnostik og behandling af depression i almen praksis. *Ugeskr Læger* 2002; 164:3440-3444.

24

Hansen DG, Vach W, Rosholm JU, Sondergaard J, Gram LF, Kragstrup J. Early discontinuation of antidepressants in general practice: association with patient and prescriber characteristics. *Fam Pract* 2004; 21:623-629.

25

Fjeldsted R. Behandling af depression i almen praksis: Cost-effectiveness analyse og kasseanalyse for Aarhus Amt. Udgivelse nr. 53. Århus: Master of Public Health, Aarhus Universitet, 2002.