Farmakoterapi vid unipolär depression hos vuxna och äldre
- Behandlingsrekommendation

Inledning

Den 27-28 januari 2004 hölls en workshop om läkemedelsbehandling av unipolär depression (återkommande depressionsperioder utan inslag av mani/hypomani) hos vuxna och äldre baserat på SBU:s rapport Behandling av depressionssjukdomar – en litteraturöversikt (www.sbu.se). Mötet anordnades av Läkemedelsverket och Statens legemiddelverk i Norge.

Det finns såväl effektiv behandling av depression som möjlighet att förebygga recidiv. Målet med behandlingen skall vara tillfrisknande, vilket i tillägg till frihet från depressionssymtom också innebär återvunnen arbetsförmåga och social funktion. Ett lika viktigt mål är att minska risken för återinsjuknande.

För farmakologisk behandling av lindrig till måttlig unipolär depression rekommenderas i första hand SSRI-läkemedel pga. mindre allvarliga biverkningar och lägre toxicitet vid överdosering jämfört med andra antidepressiva läkemedel. Vid svår unipolär depression, särskilt av melankolisk typ, kan läkemedel som hämmar återupptaget av både serotonin och noradrenalin vara att föredra. Tricykliska antidepressiva är fortfarande ett alternativ vid djup depression pga. god effektdokumentation. Hos äldre är biverkningarna ofta annorlunda och fordrar särskild hänsyn.

För fördjupad kunskap hänvisas till SBU-rapporten samt bakgrundsdokumentationen till denna workshop.

Epidemiologi

Depression är en av våra stora folksjukdomar. Sjukdomen karaktäriseras av episoder med sjukligt sänkt stämningsläge och/eller minskad förmåga till känslomässigt engagemang samt nedsatt funktionsförmåga inklusive kognition Tillståndet kännetecknas vidare av symtom som självunderskattning, skuldkänslor, sömnstörningar och psykomotorisk hämning eller agitation. Självmordstankar är vanliga.

Epidemiologiska undersökningar visar att minst 25 % av alla kvinnor och 15 % av alla män någon gång under livet kommer att drabbas av en behandlingskrävande depression. Andelen sjuka i den vuxna befolkningen vid ett bestämt tillfälle uppskattas till cirka 5 %. Vissa studier talar för att depressioner blivit vanligare under de senaste 50 åren, och att debuten sker i lägre åldrar. Med bipolär affektiv sjukdom avses ett tillstånd där till skillnad från vid den unipolära varianten patienten har perioder av depression växlande med perioder av mani/hypomani. Livstidsprevalensen för bipolär sjukdom med maniska episoder är 1-2 % för båda könen.

Prognos

Ett enskilt skov i depressionssjukdomen går ofta spontant över inom ett halvår, men mer långdragna sjukdomsperioder är inte ovanliga. Risken för recidiv är stor, varför den sammanlagda sjukdomsbördan kan bli betydande. De symtomfria intervallen tenderar att bli allt kortare med tiden. Sjukdomen medför en överdödlighet, inte bara i självmord utan också i somatiska sjukdomar, t.ex. kardiovaskulära tillstånd.

Etiologi och patofysiologi

Depression anses orsakad av ett samspel mellan ärftliga faktorer och miljöfaktorer. I hög ålder bidrar neurodegenerativa förändringar. Betydelsen av gener är större vid den bipolära än vid den unipolära sjukdomen. Även om vissa enskilda gener och ett antal specifika miljöfaktorer föreslagits vara av betydelse för risken att utveckla depression föreligger ännu inga definitiva kunskaper härvidlag. Kunskapsläget för depressionssjukdomens etiologi och patogenes är sålunda begränsat liksom för andra komplexa sjukdomar, exempelvis astma och diabetes.

Depressionssjukdomens patofysiologi är föga känd. Kunskap om verkningsmekanismen hos en rad olika substanser som lindrar eller förvärrar depressiva symtom har lett till att serotonin och noradrenalin, och eventuellt dopamin, antagits vara involverade. Några bevis för att aktiviteten hos dessa signalämnen avviker vid depression föreligger dock ej.

En omfattande forskning talar för att patienter med depression, betraktade som grupp, skiljer sig från kontroller med avseende på en rad biologiska parametrar. Den mest studerade av dessa är en avvikande insöndring av kortisol. För de rubbningar som påvisats gäller dock att det föreligger omfattande överlappning mellan jämförda grupper, och att det är svårt att avgöra om de är primära eller sekundära till de depressiva symtomen.

Den aktuella diskussionen kring depressionssjukdomens patofysiologi har i hög grad kommit att kretsa kring cellulär plasticitet i hjärnan. Således har man visat att patienter med depression ibland uppvisar en reversibel volymminskning inom vissa specifika hjärnområden, t.ex. hippocampus. Vidare tycks anti-

depressiv behandling i djurförsök kunna stimulera celltillväxt inom dessa regioner. Relevansen av dessa data för depressionssjukdomens patofysiologi och behandling är dock ännu en öppen fråga.

Diagnostik

En depressionsdiagnos förutsätter att patienten uppfyller vissa kriterier. Exempel på kriterier som kan användas är de som ingår i DSM-IV och ICD-10. Systematik, precision och kommunicerbarhet kan därvid befrämjas.

Egentlig depression (”major depression”) är beteckningen för ett fullt utvecklat depressivt syndrom (Tabell I). Om vanföreställningar och/eller hallucinationer förekommer betecknas den egentliga depressionen som *psykotisk*. Det är viktigt att skilja mellan *unipolära* och *bipolära* tillstånd. Vid bipolära tillstånd har patienten också *maniska (bipolär I)* eller *hypomana (bipolär II) episoder*. För *manisk* respektive *hypoman episod* finns separata kriterier (Tabell II). Äldre patienters depression kan te sig annorlunda och för detta saknas etablerade diagnoskriterier.

Differentialdiagnoser är krisreaktioner, sorg, anpassningsstörningar, ångestsyndrom samt mindre utpräglade, men långdragna och socialt handikappande depressiva syndrom t.ex. dystymi, samt andra psykiska sjukdomar med depressiva symtom.

Många patienter med depression söker läkare pga. somatiska besvär (t.ex. smärtor, parestesier, trötthet, kraftlöshet, gastrointestinala besvär). Med hjälp av en strukturerad intervju kan man undersöka om patienten uppfyller kriterierna för en egentlig depression. Skattningsskalor som Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (se Appendix) kan sedan användas för att värdera graden av patientens depression. Depression är också en vanlig komplikation vid flera somatiska sjukdomar och förekomsten av obehandlad depression kan försämra den somatiska sjukdomens prognos.

Diagnos ställs utifrån anamnes, aktuellt sjukdomsförlopp och symtomatologi. Sjukhistorien bör innefatta uppgifter om familjeanamnes, ärftlighet, social situation, tidigare och nuvarande sjukdomar av såväl somatisk som psykisk art, suicidalitet och eventuellt missbruk. Tidigare och aktuell medicinering, behandlingseffekt och biverkningar ska penetreras. En suicidriskbedömning görs baserad på familjeanamnes, patientens autoanamnes samt aktuellt psykiskt status. Somatiska sjukdomar som förklaring till de aktuella symtomen måste övervägas, t.ex. malignitet, anemi, diabetes, tyreoidea- och paratyreoideasjukdomar. Eventuell ogynnsam effekt av annan samtidig läkemedelsbehandling bör värderas. Detta innebär att patienter med depressiva syndrom alltid måste bedömas av läkare.

Behandlingsmål

Målet med depressionsbehandling skall vara tillfrisknande, vilket inte bara innebär frihet från depressionssymtom utan också återvunnen arbetsförmåga och social funktion. Ett lika viktigt långtidsmål är att minska risken för återinsjuknande.

Utvärdering av behandlingseffekt

Terapin kan effektiviseras om depressionens svårighetsgrad registreras under behandlingens gång. Detta kan göras med hjälp av skattningsskalor. Det finns ett flertal skalor, både sådana som grundas på intervju med patienten och sådana där patienten själv gör skattningen. För bruk i rutinsjukvården rekommenderas MADRS och dess version för egenbedömning (se Appendix). För patienter med samtidig kognitiv störning är The Cornell Scale for Depression in

Tabell I

DSM-IV kriterier för egentlig depression (Förkortade. Fullständiga kriterier finns i MINI-D IV. Diagnostiska kriterier enligt DSM-IV. Pilgrim Press 1995).
Minst fem av följande symtom har förekommit under samma tvåveckorsperiod. Detta har inneburit en förändring av personens tillstånd. Minst ett av symtomen (1) nedstämdhet eller (2) minskat intresse eller glädje måste föreligga.

(1) Nedstämdhet
(2) Klart minskat intresse eller minskad glädje
(3) Betydande viktnedgång
(4) Sömnstörning
(5) Psykomotorisk agitation eller hämning
(6) Svaghetskänsla eller brist på energi
(7) Känslor av värdelöshet eller överdrivna eller obefogade skuldkänslor
(8) Minskad tanke- och koncentrationsförmåga
(9) Återkommande tankar på döden eller återkommande självmordstankar.

Symtomen orsakar kliniskt signifikant lidande eller försämrad funktion i arbete, socialt eller i andra viktiga avseenden.

Dementia (CSDD) ett alternativ (se Appendix).
Användningen av MADRS förutsätter såväl träning som erfarenhet av intervjuer med deprimerade patienter. Skattningen kan göras av läkare eller specialutbildad sjuksköterska och tar vanligen 15 minuter – längre tid med djupt deprimerade patienter. Egenbedömning förutsätter att patienten vid första skattningstillfället får instruktion. Samstämmigheten mellan egenbedömning och expertbedömning är vanligen god för lätt till måttligt deprimerade patienter, dock med undantaget att egenbedömningar gjorda av vissa patienter med personlighetsstörning kan skilja sig mer påtagligt från expertens. Förutom att de depressiva symtomen bedöms bör man även värdera depressionens inverkan på familjeliv, sociala relationer och arbetsförmåga. För detta finns globala skattningsskalor, t.ex. GAF, CGI (se Appendix).

Terapiformer vid egentlig depression

Antidepressiva läkemedel

De antidepressiva läkemedlen påverkar signalsystemen i hjärnan på olika sätt. Verkningsmekanismerna framgår av Tabell III.

Klinisk effekt

På gruppnivå finns det inga säkerställda skillnader i effekt mellan olika antidepressiva medel vid behandling av lindriga och måttliga depressioner (Evidensstyrka 1). På individnivå förekommer att patienter som ej svarar på ett preparat svarar på andra preparat såväl inom som utom samma klass av substans. Vissa studier talar för att Johannesört kan ha effekt vid

Tabell II

DSM-IV kriterier för manisk respektive hypoman episod (Förkortade. Fullständiga kriterier finns i MINI-D IV. Diagnostiska kriterier enligt DSM-IV. Pilgrim Press 1995).

Manisk episod

Ihållande och abnormt förhöjd, expansiv eller irritabel sinnesstämning under en avgränsad period av minst en vecka.
Under sjukdomsepisoden har minst tre av följande symtom (fyra om sinnesstämningen bara är irritabel) påtagligt och ihållande funnits i bilden:

(1) Förhöjd självkänsla
(2) Minskat behov av sömn
(3) Mer pratsam än vanligt
(4) Tankeflykt
(5) Lättdistraherad
(6) Ökad målinriktad aktivitet
(7) Hänger sig år lustbetonade aktiviteter med sannolikt obehagliga konsekvenser

Störningen är så allvarlig att den förorsakar påtaglig funktionsförsämring i yrkeslivet eller i vanliga sociala aktiviteter eller mellanmänskliga relationer eller att sjukhusvård är motiverad.

Hypoman episod

Ihållande förhöjd, expansiv eller irritabel sinnesstämning under en avgränsad period av minst fyra dagar. Skillnaden gentemot neutral sinnesstämning är tydlig.
Under sjukdomsperioder har minst tre av följande symtom (fyra om sinnesstämningen bara är irritabel) påtagligt och ihållande funnits i bilden:
(1) Förhöjd självkänsla
(2) Minskat behov av sömn
(3) Mer pratsam än vanligt
(4) Tankeflykt
(5) Lättdistraherad
(6) Ökad målinriktad aktivitet
(7) Hänger sig åt lustbetonade aktiviteter med sannolikt obehagliga konsekvenser

Den förändrade sinnesstämningen och funktionsförändringen är iakttagbar för omgivningen.
Störningen är inte så allvarlig att den orsakar påtaglig funktionsförsämring i yrkeslivet eller motiverar sjukhusvård.

milda depressioner, men denna effekt kan ännu ej anses säkerställd (Evidensstyrka 2). Vid svårare depression och depression som behandlas på sjukhus har de tricykliska preparaten klomipramin och amitriptylin något större effekt än SSRI (Evidensstyrka 2).

Biverkningar

Biverkningsprofilen skiljer sig påtagligt mellan olika antidepressiva läkemedel. Vid jämförelser av biverkningsfrekvenser bör dock beaktas, dels att de beror på hur länge ett medel använts, dels att de inte säger något om biverkningens svårighetsgrad.

SSRI, SNRI: För serotoninåterupptagshämmande medel, såväl SSRI som SNRI, dominerar initialt gastrointestinala biverkningar och huvudvärk. Dessa besvär är normalt övergående. Biverkningar som kan kvarstå under behandlingen är bl.a. svettningar, tremor och sexuella störningar (nedsatt libido och ejakulations/orgasmsvårigheter). Venlafaxin, som är ett SNRI, kan framkalla blodtrycksstegring. För såväl SSRI som SNRI förekommer hyponatremi som kan ge diffusa symtom som trötthet, speciellt hos äldre och somatiskt sjuka. För SSRI har ökad blödningsbenägenhet rapporterats med ökad risk vid kombination med NSAID-preparat. Nyligen har miktionsstörning, såväl urininkontinens som -retention, uppmärksammats som biverkning.

TCA: Antikolinerga bieffekter (muntorrhet, förstoppning, urinretention, ackommodationsstörning, kognitiva störningar) liksom sedering, viktuppgång och ortostatism är relativt vanliga vid behandling med TCA. En annan viktig problematik med TCA är uttalad toxicitet vid överdos.

Alfa2-antagonister: Vid behandling med mirtazapin eller mianserin är sedering och dåsighet, yrsel och viktökning relativt vanliga biverkningar. För mianserin har även allvarliga blodbiverkningar rapporterats i enstaka fall.

MAO-hämmare: För den selektiva MAO-hämmaren moklobemid är illamående, yrsel och huvudvärk de oftast rapporterade biverkningarna.

Inga medel som hämmar serotoninåterupptaget (SSRI, SNRI, TCA) bör kombineras med MAO-hämmare, då kombinationen kan utlösa ett så kallat serotonergt syndrom som är en potentiellt livshotande komplikation. Detta kan även uppkomma om man utan avbrott direkt byter från ett sådant medel till en MAO-hämmare eller vice versa. Vid byte från fluoxetin till ett annat medel kan risken för interaktionsproblem kvarstå under flera veckor eftersom fluoxetin och dess aktiva metaboliter elimineras mycket långsamt.

NRI: De vanligaste biverkningarna vid behandling med den selektiva noradrenalinåterupptagshäm-

Tabell III

Huvudsaklig verkningsmekanism	**Läkemedel**
Icke-selektiv monoaminåterupptagshämning Tri/tetracykliska antidepressiva (TCA)	Amitriptylin Imipramin Klomipramin Maprotilin Nortriptylin Trimipramin
Selektiv serotoninåterupptagshämning (SSRI)	Citalopram Escitalopram Fluoxetin Fluvoxamin Paroxetin Sertralin
Selektiv noradrenalinåterupptagshämning (NRI)	Reboxetin
Serotonin- och noradrenalin- återupptagshämning (SNRI)	Venlafaxin
Presynaptisk alfa2-receptorblockad	Mirtazapin Mianserin
Selektiv hämning av monoaminooxidas typ A	Moklobemid
Icke selektiv hämning av monoaminooxidas (licensläkemedel)	Fenelzin Tranylcypromin

maren reboxetin är muntorrhet, förstoppning, urinretention, svettning, huvudvärk och insomnia, samt illamående, yrsel och takykardi.

De antidepressiva läkemedlen kan medföra särskilda risker vid olika former av samsjuklighet. Kontraindikationer och tillstånd där försiktighet bör iakttas framgår av Tabell IV.

Farmakokinetik och interaktioner

Antidepressiva läkemedel är lipofila substanser som huvudsakligen elimineras genom metabolism i levern katalyserad av enzymer i cytokrom P450-systemet, särskilt enzymerna CYP2D6 och CYP2C19. Medlen uppvisar stora interindividuella variationer i eliminationshastighet. Detta bidrar till att alla antidepressiva medel bör doseras individuellt.

Genetiska variationer i läkemedelsmetabolism

Cirka 7 % av den kaukasiska befolkningen saknar funktionellt CYP2D6 och cirka 4 % saknar funktionellt CYP2C19. Patienter som saknar dessa enzym och som behandlas med läkemedel vars metabolism katalyseras av dessa enzymsystem riskerar därmed att få toxiska läkemedelskoncentrationer redan vid låga doser. Några få procent av befolkningen har pga. multipel genuppsättning extra hög CYP2D6-aktivitet och får därmed mycket låga koncentrationer vid behandling med läkemedel som bryts ned av detta enzym. Information om en patients genotyp (information om patienten genetiskt är ultrasnabb, snabb eller långsam metaboliserare) för det enzym som katalyserar huvuddelen av metabolismen kan vara till hjälp vid utredning av behov av dosjustering eller terapibyte.

Interaktioner

Enzymhämning: För terapiområdet antidepressiv behandling gäller interaktionerna främst hämning av/tävlan om enzymet CYP2D6. Två läkemedel som metaboliseras av samma enzym kan hämma varandras metabolism. Därför kan ett flertal antidepressiva läkemedel påverka varandras metabolism. Många antipsykotiska läkemedel metaboliseras också av CYP2D6 och kan interagera med de antidepressiva medlen. Ett läkemedel som är en stark enzymhämmare, dvs. som binder starkt till ett enzym vid terapeutisk koncentration, hämmar andra läkemedels metabolism via detta enzym. Fluoxetin och paroxetin är starka hämmare av CYP2D6 och kan därför öka plasmakoncentrationen av andra läkemedel vars metabolism katalyseras av CYP2D6. Om antidepressiva medel som metaboliseras av CYP2D6 kombineras med andra läkemedel som är starka hämmare av enzymet, t.ex. terbinafin och bupropion, kan en markant ökning av plasmakoncentrationerna av det antidepressiva medlet erhållas. Analogt med denna diskussion om CYP2D6 finns också interaktioner med antidepressiva som orsakas

Tabell IV

Kontraindikationer och tillstånd där försiktighet bör iakttas vid behandling med de olika typerna av antidepressiva.

Typ av antidepressiva	Somatiska kontraindikationer förutom överkänslighet mot läkemedlet	Försiktighet exempelvis vid följande somatiska tillstånd
Icke-selektiva monoaminåterupptagshämmare (TCA)	Akut hjärtinfarkt	Kardiella överledningsrubbningar, okontrollerad epilepsi, sänkt kramptröskel, urinretention, prostatahypertrofi, ökad blödningsbenägenhet spontant eller pga. läkemedel
Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)	-	Ökad blödningsbenägenhet spontant eller pga. läkemedel, okontrollerad epilepsi
Selektiva noradrenalinåterupptagshämmare (NRI)	-	Urinretention, prostatahypertrofi, glaukom och hjärtsjukdom, okontrollerad epilepsi
Kombinerade noradrenalin- och serotoninåterupptagshämmare (SNRI)	Akut hjärtinfarkt, akut cerebro-vaskulär sjukdom, okontrollerad hypertoni	Ischemisk hjärtsjukdom, okontrollerad epilepsi, hypertoni
Presynaptiska alfa2-receptorantagonister		Ischemisk hjärtsjukdom, okontrollerad epilepsi, organisk hjärnsjukom
Selektiva hämmare av monoaminooxidas typ A	Akuta förvirringstillstånd	Nedsatt leverfunktion

av hämning av andra enzym. Enzymet CYP2C19 hämmas av omeprazol och moklobemid. Ökad plasmaexponering kan således erhållas om antidepressiva läkemedel som metaboliseras av detta enzym kombineras med dessa läkemedel. Reboxetin förefaller delvis metaboliseras av enzymet CYP3A4. Detta är vårt kvantitativt sett mest betydelsefulla enzym och katalyserar nedbrytningen av en rad läkemedel. Hämmare av detta enzym (exempelvis antisvampmedel av azoltyp, vissa makrolidantibiotika, proteashämmare) bör ej ges tillsammans med reboxetin.

Enzyminduktion: Johannesört ökar metabolismen av en rad olika läkemedel genom att öka syntesen av enzymer (s.k. enzyminduktion). Följden kan bli att plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade läkemedel blir mycket låg. Kombination med andra läkemedel, inklusive hormonell antikonception, skall därför undvikas (Evidensstyrka 2). Ett fåtal fall av serotonergt syndrom har dessutom rapporterats vid kombination av SSRI och Johannesört. Andra läkemedel som inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer t.ex. barbiturater, karbamazepin, fenytoin och vissa hiv-medel, kan också ge minskade plasmakoncentrationer av de antidepressiva läkemedlen.

Äldre patienter och patienter med nedsatt organfunktion

Patienter med leverfunktionsnedsättning får ofta ökade plasmakoncentrationer av antidepressiva medel eftersom dessa i huvudsak elimineras genom levermetabolism. Dessutom kan koncentrationerna av metaboliter som utsöndras renalt vara förhöjda vid njurinsufficiens. För antidepressiva läkemedel spelar dock detta liten roll i praktiken. Äldre kan få ökade plasmakoncentrationer av antidepressiva läkemedel, framför allt genom en minskad metabolism. Till dessa patientgrupper kan därför en dosjustering vara nödvändig (för detaljer se varje enskilt läkemedels produktresumé).

Plasmakoncentrationsbestämning av antidepressiva läkemedel

Bestämning av plasmakoncentrationen kan användas för att möjliggöra optimering av behandlingen. I motsats till för TCA finns för de nya antidepressiva medlen inga säkra samband mellan koncentration, effekt och biverkningar dokumenterade. Plasmakoncentrationsbestämning kan ändå vara av värde vid terapiresistens eller svårtolkade biverkningar, för att belysa om patienten följer den givna ordinationen. Under graviditet och amning, vid njur- och leversjukdom samt vid misstanke om läkemedelsinteraktioner kan koncentrationsbestämning också vara av värde.

Utsättningsproblem

Långtidsbehandling med de flesta antidepressiva, särskilt i hög dos, kan medföra utsättningssymtom om behandlingen avbryts tvärt eller dosen sänks kraftigt (Evidensstyrka 2). Problemen kan ses efter redan någon dags glömd medicinering, och inte bara i samband med planerat avbrott i behandlingen. Risken för utsättningssymtom motiverar att man trappar ut ett antidepressivt medel långsamt. Utsättningen bör pågå under flera veckor och måste anpassas till hur patienten reagerar. Det kan ibland ta lång tid innan patienten kan sluta med det allra sista av läkemedlet. Endast hos en liten del av alla som behandlas har symtomen en betydande svårighetsgrad eller tar lång tid på sig innan de klingar av. Symtomen vid utsättning kan likna de symtom som ursprungligen motiverade behandlingen, men är ofta annorlunda med yrsel, huvudvärk, krypningar i kroppen, ”elektriska stötar” och allmän sjukdomskänsla. Utsättningssymtom skall inte förväxlas med återkomst av ursprungliga sjukdomssymtom. Risken för utsättningsproblem tycks vara mindre med vissa substanser, t.ex. fluoxetin.

Förekomst av utsättningssymtom betyder inte att antidepressiva medel ger upphov till vad som vanligen menas med beroende. Klassiska tecken som dosökning, toleransutveckling, ruseffekt eller socialt skadligt fokuserande på medlet föreligger inte. Beroendeutveckling finns inte heller beskrivet för de antidepressiva medel som är godkända i Sverige.

Psykoterapi

Man har inte kunnat säkerställa skillnader i effekt mellan olika typer av psykologisk behandling. Det finns dock visst stöd för att kognitiv beteendeterapi (KBT) och interpersonell terapi (IPT) har bättre effekt än psykodynamisk terapi (Evidensstyrka 2).

Effekten kan vara likvärdig med den av läkemedel vid lätta och medelsvåra depressioner (Evidensstyrka 1-2).

Psykoterapin bör vara speciellt avpassad för deprimerade patienter, strukturerad och gärna manualiserad.

Om psykoterapi inte har givit säkerställd klinisk förbättring efter sex veckors behandling övervägs tilläggsbehandling med antidepressiva.

Vid djupa depressioner bör psykoterapi ej ges enbart men kan komplettera läkemedelsbehandling.

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

ECT har en antidepressiv effekt som uppträder snabbare än den av läkemedelsbehandling (Evidensstyrka 2). Sannolikheten att få fullgod behandlingseffekt av ECT hos en enskild patient är större än efter insättande av ett antidepressivt läkemedel. Vid djupa depressioner, med eller utan psykotiska inslag svarar nästan 90 % på behandlingen (Evidensstyrka 2).

ECT ges idag med narkos och muskelavslappning och är väsentligen en riskfri behandling med mycket få medicinska kontraindikationer. De minnesstörningar som ses i anslutning till behandlingarna är mycket sällan bestående mer än för händelser i direkt anslutning till behandlingsperioden. Återfallsrisken

efter avslutad behandling är dock hög och fortsatt behandling med antidepressiva läkemedel, eventuellt i kombination med litium (Evidensstyrka 2) är vanligen nödvändig. Underhållsbehandling med ECT är ett alternativ som används ibland men behandlingen är ännu otillräckligt vetenskapligt utvärderad.

Ljusbehandling

Ljusbehandling vid depression har ännu inte visats ge någon effekt som skiljer sig från den av placebo.

Experimentella behandlingar

Transkraniell magnetisk stimulering (TMS) och vagusnervstimulering (VNS) är ännu otillräckligt dokumenterade och har ingen plats i rutinsjukvården.

Behandling av unipolär egentlig depression

(för äldre personer bör särskilda aspekter beaktas, se vidare nedan)

Alla patienter med depression skall bemötas med förståelse och empati samt ges möjlighet att tala om sin livssituation, sina känslor och upplevelser. Information och psykologiskt stöd är viktigt och om möjligt bör närstående engageras.

Vid suicidrisk är det extra viktigt att man har en god dialog med patientens anhöriga eller andra närstående.

Det saknas evidens för att specifik behandling har bättre effekt än psykologiskt stöd vid lättare nedstämdhet som föranleder många att söka kontakt med sjukvården. Många av dessa patienter lider inte av egentlig depression. I dessa fall kan man ofta avstå från läkemedelsbehandling eller psykoterapi efter samråd med patienten.

Vem behandlar vad?

De flesta patienter med depression behandlas i primärvården. Följande patientgrupper bör dock hänvisas till eller behandlas i samarbete med specialist i psykiatri:

- patienter med misstänkt eller verifierat bipolärt syndrom
- patienter med dramatiskt initialförlopp, psykotiska symtom eller stor suicidrisk
- diagnostiskt oklara fall
- terapirefraktära patienter
- patienter med intolerabla biverkningar eller dålig behandlingsmotivation
- specialfall (patienter med graviditetsdepression, reaktioner post partum, komplicerande missbruk, schizofrena syndrom eller allvarlig personlighetsstörning).

Indikationer för sluten vård

För sluten vård talar suicidrisk, svåra psykotiska symtom, matvägran eller kraftig viktnedgång, komplicerande somatisk sjukdom, samt sviktande socialt nätverk.

Specifik behandling

Avgörande för val av behandlingsstrategi är depressionens djup och graden av funktionssvikt, dvs. den kliniska bilden. Svårighetsgraden bör värderas med hjälp av en skattningsskala.

Vid lätt och måttlig depression har man inte kunnat påvisa tydlig skillnad i effekt mellan psykoterapi och farmakologisk behandling. Vid djup depression tycks farmakologisk behandling vara mer effektivt.

Det saknas stöd för den vanliga föreställningen att alla depressioner utlösta av yttre händelser enbart bör behandlas psykologiskt. I vissa fall kan en depression uppfattas som en naturlig följd av en ”hopplös” situation, men det finns god evidens för att även depressioner utlösta av yttre händelser är tillgängliga för antidepressiv läkemedelsbehandling.

Behandling med läkemedel

Vid lindrig och måttlig depression rekommenderas i första hand SSRI-läkemedel. För patienter som har svårigheter att tolerera SSRI-biverkningar kan mirtazapin eller mianserin med sin annorlunda biverkningsprofil vara ett lämpligt val. Det är väsentligt att observera att andra samtidiga sjukdomar (Tabell IV) och annan läkemedelsbehandling pga. eventuella interaktioner kan påverka valet av läkemedelstyp. TCA som amitriptylin och klomipramin bör i första hand förbehållas svårare depressioner och depressioner som behandlas på sjukhus. Troligen har också venlafaxin bättre effekt än SSRI hos sådana patienter. TCA kan också användas om patienten tidigare har haft en depression som svarat bra på ett sådant medel och om det tolererats väl.

Individualisering av läkemedelsval kan också ske utifrån depressionens karaktär och vilka biverkningar patienten kan förväntas vara mer eller mindre känslig för. Exempel på detta är att en patient med agitation och sömnbesvär kan behandlas med ett läkemedel som ger viss sedering, medan samma läkemedel bör undvikas om patienten pga. sin yrkesverksamhet inte tolererar sedering.

Om man inte har förväntad effekt med sitt förstahandsval och efter att man förvissat sig om att patienten tar läkemedlet enligt ordination, bör den första åtgärden vara att öka dosen (Se stycket Behandlingsstart och dosering). Det förekommer en stor variation i förmågan att metabolisera alla antidepressiva läkemedel och därför måste doseringen

anpassas individuellt (Se stycket Farmakokinetik och interaktioner). Nästa steg vid otillräcklig eller utebliven effekt bör vara att man byter till ett medel med annan verkningsmekanism (Evidensstyrka 3).

Det är viktigt att känna till att skilda läkemedel inom samma grupp kan ge olika behandlingseffekt och biverkningar hos en och samma patient även om det inte finns någon skillnad mellan läkemedlen på gruppnivå.

För de patienter som inte når full remission med monoterapi finns några alternativ. Ett är att pröva kombinationsbehandling med tillägg av antingen litium, mianserin eller mirtazepin till SSRI eller TCA. Evidensbaserad dokumentation angående kombinationsbehandling saknas dock i stort sett (Evidensstyrka 2). Litium har bäst dokumenterad tilläggseffekt, men behandlingen kräver noggrann monitorering med återkommande plasmakoncentrationsmätningar. Ett annat alternativ är ett försök med monoterapi med icke-selektiv monoaminooxidashämmare (licenspreparat) särskilt vid atypisk symtombild. Icke-selektiva MAO-hämmare bör ej kombineras med andra antidepressiva men kan kombineras med litium.

Specifik psykoterapi som tillägg till farmakologisk behandling samt ECT kan övervägas när farmakologisk behandling enbart ej ger effekt.

Behandlingsstart och dosering

För samtliga antidepressiva gäller att dosen måste individualiseras.

Patienten samt, i förekommande fall, närstående måste informeras noga om läkemedlets effekter och biverkningar. Speciellt viktigt är att informera om möjligheten till aktivering innan stämningshöjning inträder, vilket kan öka risken för suicidalt beteende initialt. Det är också viktigt att diskutera patientens eventuella tankar och farhågor om att medicinerna kan vara beroendeframkallande. Negativa föreställningar om behandlingen kan påverka behandlingssamarbetet ogynnsamt.

Det är lämpligt med ett återbesök senast efter sju till tio dagar, eftersom direkta observationer är viktiga som komplement till patientens egen rapport. Allmänt gäller att läkaren bör vara tillgänglig för patienten. Initiala biverkningar som uppträder innan förbättring inträder riskerar att försämra patientens behandlingsmotivation och tät telefonkontakt kan då förebygga att patienten avslutar behandlingen på eget initiativ. Vaksamhet avseende uppkomst av suicidtankar är viktigt. Enstaka patienter kan under den första behandlingstiden utveckla en hypoman eller manisk bild varvid behandlingen bör omprövas och patienten remitteras till specialist eftersom patienten då har en bipolär sjukdom.

Påtaglig klinisk förbättring kan inte förväntas förrän efter två till fyra veckor och ibland först efter fyra till åtta veckor. Äldre patienter förbättras i allmänhet långsammare på antidepressiva medel.

Uppföljning av behandlingseffekten med MADRS rekommenderas. Avsaknad av tecken på förbättring efter tre till fyra veckor kan bero på problem med behandlingsmotivationen och -följsamheten. Bestämning av plasmakoncentration kan övervägas för att få information om patienten intar läkemedlet. Vid god behandlingsföljsamhet bör man ompröva doseringen alternativt läkemedelsvalet samt vid behov fördjupa diagnostiken. Full effekt av den antidepressiva behandlingen nås ofta inte förrän efter två till tre månader. Om patienten inte blivit kliniskt fullt återställd vid denna tidpunkt bör läkemedelsvalet och doseringen omprövas på nytt, eftersom behandlingsmålet är full remission.

Behandling med ECT

ECT bör övervägas när en fördröjd behandlingseffekt bedöms innebära risk såsom vid:

- Svår depression med allvarlig suicidrisk
- Svår depression med psykomotorisk hämning
- Depressiv sjukdomsbild som domineras av psykotiska symtom.

ECT kan med fördel också användas som depressionsbehandling vid:

- Hög ålder
- Besvärande biverkningar av läkemedel
- Somatiska komplikationer t.ex. kardiovaskulär sjukdom
- Depression post partum

Behandling av ångest och sömnlöshet vid egentlig depression

De flesta patienterna har initiala ångest- och sömnproblem. Vid påtagliga besvär bör ett anxiolytikum och/eller hypnotikum (bensodiazepin eller liknande preparat) ges under en kort period. Neuroleptika skall undvikas. Vanligen försvinner ångest och sömnstörningar i takt med den kliniska förbättringen.

Underhållsbehandling

En obehandlad depressionsepisod varar ofta sex månader eller längre. Efter uppnådd symtomfrihet under läkemedelsbehandling är risken för återfall hög om inte behandlingen fortsätter med samma dos av läkemedlet i minst sex månader (Evidensstyrka 1). Förlängning av behandlingen till ett år minskar återfallsrisken ytterligare. Efter denna tidsperiod (6-12 månader) trappas medlet ut, förutsatt att fortsatt symtomfrihet föreligger. Om depressiva symtom återkommer återinsätts läkemedlet i full dos och behandlingen fortsätter ytterligare ett par månader, varefter ett nytt utsättningsförsök görs; detta under förutsättning att inte skäl för profylaktisk långtidsbehandling föreligger (se nedan).

Även efter framgångsrik elektrokonvulsiv behandling (ECT) bör farmakologisk underhållsbehandling ges. Detta är en utpräglad specialistuppgift, inte minst i de fall ECT givits på grund av utebliven effekt av farmaka.

Recidiv

Vid begynnande recidiv skall behandling omedelbart återupptas. Man bör då välja full dos av det läkemedel som patienten tidigare svarat bra på.

Långtidsprofylax

Majoriteten av dem som insjuknat i en första depression drabbas av ytterligare episoder. Det blir därför ofta aktuellt med profylaktisk långtidsbehandling.

Profylax vid unipolära syndrom

Indikationer för långtidsprofylax:
Två eller flera depressionsperioder under en femårsperiod. Förekomsten av en eller flera av följande riskfaktorer förstärker indikationen för långtidsprofylax:

- sen debut (>60 år)
- tidig debut (<20 år)
- täta recidiv
- snabba insjuknanden
- allvarliga episoder (inklusive suicidalitet)

Vid val av preparat väljs företrädesvis medel som patienten tidigare haft god effekt av och tolererat väl. I första hand används samma doser vid långtidsprofylax som vid akutbehandling.

Några generella rekommendationer angående behandlingstidens längd är svåra att ge. Beslutet måste baseras på en individuell bedömning och fattas i samråd med patienten. Aktuella studier av sjukdomens naturalförlopp talar för att risken för återfall kvarstår oförändrad under större delen av livet. I vissa fall kan därför behandlingen bli livslång.

Depression vid somatisk sjukdom

Depressiva symtom är vanliga vid somatisk sjukdom. Ett depressivt syndrom bör behandlas med sedvanliga antidepressiva åtgärder, inkluderande farmakoterapi och psykosociala åtgärder. Effekten av antidepressiva läkemedel påverkas inte av somatisk sjukdom (Evidensstyrka 2). Sämre antidepressiv effekt kan dock ses vid samtidig hypotyreos.

Depression kan också vara ett symtom på behandlingskrävande somatisk sjukdom. Observera att många läkemedel kan ge depressiva symtom som biverkan.

SSRI-preparaten är vanligen förstahandsalternativ också vid samtidig somatisk sjukdom. Risken för interaktioner med andra läkemedel som patienten använder måste alltid beaktas.

Depression hos äldre

Det är vanligt med depressiva symtom hos människor i hög ålder. Prevalensen har uppskattats till cirka 15 % i en befolkning över 65 år. Vid somatisk sjukdom är frekvensen dubbelt så hög. Vid Alzheimers sjukdom/vaskulär demens förekommer depressiva symtom hos 50 % av patienterna.

Med stigande ålder ökar frekvensen deprimerade patienter som inte uppfyller alla kriterier för egentlig depression. Trots detta kan symtomen vara så uttalade att de kräver behandling. Depressioner hos äldre visar ofta ett långdraget förlopp, medan skovvisa depressioner är mindre vanliga i hög ålder. Symtomen är ofta mindre tydliga och diagnosen svårare att ställa än hos yngre. Det är viktigt att skilja en depression från oförmågan att kontrollera känslor vilket är vanligt vid till exempel hjärnskador, där gråt snabbt kan växla med upprymdhet. Apati orsakad av organisk skada/sjukdom i CNS kan också förväxlas med depression. Bilden vid depression i hög ålder präglas ofta av hopplöshetskänsla, ångest eller oro. Ofta finns en hypokondrisk prägel och sömnproblem är vanliga.

Behandling

Dokumentationen vad gäller antidepressiv behandling av personer över 80 år är mycket begränsad trots att användningen av antidepressiva är högst i denna grupp. Äldredepression recidiverar ofta men recidiv kan förhindras av fortsatt behandling. I vissa fall bör man redan efter en episod överväga profylaktisk långtidsbehandling.

För äldre rekommenderas i första hand ett medel ur SSRI-gruppen (Evidensstyrka 2). Till äldre, som ofta använder andra läkemedel, är det särskilt viktigt att välja ett preparat med så litet interaktionsproblematik som möjligt. I regel bör en låg initialdos användas.

Mirtazapin och mianserin saknar antikolinerga effekter och kan prövas vid terapisvikt eller då sederande och/eller aptitstimulerande effekter eftersträvas. Venlafaxin har visad effekt hos äldre och kan prövas då SSRI inte givit tillräcklig effekt. Effektdokumentationen är inte lika omfattande som för SSRI och biverkningar såsom förhöjt blodtryck kan vålla problem. Tricykliska antidepressiva bör undvikas på grund av att de antikolinerga effekterna har en negativ inverkan på kognitiva funktioner (Evidensstyrka 2) även om den antidepressiva effekten är jämförbar med den för SSRI (Evidensstyrka 2).

Elektrokonvulsiv behandling bör övervägas vid allvarliga och/eller terapirefraktära depressioner. Vid ECT av äldre ses en ökad risk för snabbt övergående konfusion, framförallt vid samtidig hjärnskada, men detta utgör ingen kontraindikation för behandling.

Tillfrisknandet sker långsammare hos äldre än hos yngre (Evidensstyrka 2). Fortlöpande utvärdering av behandlingens effekt måste ske, gärna med symtomskattningsskala, exempelvis enligt CSDD (se Appendix). Vid långvarig sjukdom eller samtidig hjärnskada bör profylaktisk långtidsbehandling övervägas redan vid behandlingens start.

Behandling vid samtidig personlighetsstörning

Patienter med depression har inte sällan extrema personlighetsdrag eller personlighetsstörning, framför allt av borderlinetyp och fobisk typ (för definition se bakgrundsdokumentation). Patientgruppen utmärks av att ofta vara svårbehandlad och att följsamheten till behandlingen många gånger är bristfällig. Det är dock angeläget att också denna patientgrupp får behandling för sin depression även om det finns speciella svårigheter. Bipolär störning typ II bör uteslutas eftersom den förutsätter en annan typ av behandling. I de fall där borderlinepersonlighetsstörning är primär och depression är en komplikation kan specifik psykoterapi vara aktuell.

I patientgruppen ses en ökad risk för intoxikationer och i vissa fall en ökad biverkningskänslighet. Ur en begränsad dokumentation framträder SSRI-preparaten som det lämpligaste valet för behandling av depression även i denna patientgrupp.

Behandling vid samtidig annan psykisk sjukdom

Samsjuklighet är vanligt vid depression och det är viktigt att särskilja de olika tillstånden för att kunna ge optimal behandling och förutse prognosen. Behandling av depression kan försvåras vid en eller flera samtidigt vanligt förekommande psykiska sjukdomar.

Depression vid ångestsyndrom

Vid läkemedelsbehandling av depression vid samtidigt ångestsyndrom bör man välja ett antidepressivt medel med dokumenterad effekt på ångestsyndrom, t.ex. vissa SSRI-läkemedel, venlafaxin och klomipramin. Läkemedelsbehandling av depressionen underlättar ofta den kompletterande icke-farmakologiska behandling som många ångestsyndrom kräver.

Depression vid schizofrena syndrom

Omkring hälften av alla öppenvårdspatienter med schizofrena syndrom uppger besvär av ångest och depression. Depressiva symtom vid schizofreni kan spegla patientens insikt om sin livssituation, höra till grundsjukdomen eller ha samband med antipsykotisk behandling och behöver således inte alltid föranleda antidepressiv medicinering. Differentialdiagnostiska svårigheter kan förekomma genom att negativa symtom som nedsatt känslomässig kontaktförmåga, fåordighet, trötthet, tillbakadragenhet, apati och obeslutsamhet kan ingå i sjukdomsbilden.

Diagnostiserat depressivt syndrom vid schizofrena tillstånd kan på försök behandlas med antidepressiva läkemedel med samtidig bibehållen antipsykotisk behandling. Vid antidepressiv behandling under stabil fas av psykosen visar ett antal kontrollerade studier ofta god effekt utan försämring av de psykotiska symtomen. Eventuellt byte till modernt antipsykotiskt läkemedel kan vara en strategi. Det bör noteras att flera antidepressiva medel kan hämma nedbrytningen av antipsykosmedel.

Depression vid missbruk och beroende

Depressiva symtom förekommer ofta vid missbruk och beroende och kan förstärka självmordsrisken. Cirka 10-15 % av alkoholberoende personer har egentlig depression. Depressionen kan både vara primär (föregå missbruk) eller sekundär (utlösas av missbruket). Under tidig abstinensfas ses regelmässigt sekundära depressiva symtom, som i regel läker spontant. Patienter med samtidigt missbruk och depression kräver behandling av båda tillstånden. Behandling med antidepressiva läkemedel har effekt på depressionen, både primär och sekundär, men förutsätter att missbruket har upphört (Evidensstyrka 1). Antidepressiva läkemedel har ingen direkt effekt på missbruket.

Behandling av depression vid graviditet

Depressiva tillstånd förekommer under graviditet i en frekvens av 10-20 % .

De allvarliga följderna av en obehandlad depression som uppfyller kriterierna för egentlig depression hos en gravid kvinna måste ställas emot eventuella ogynnsamma läkemedelseffekter på fostret. Behandlingen måste därför alltid ske i samråd med kvinnan.

Behandling med antidepressiva läkemedel under graviditeten har inte visats öka risken för missbildningar hos barnet (Evidensstyrka 2). För många av de nya medlen är dock dokumentationen begränsad.

Bland SSRI-preparaten är avsaknad av teratogenicitet bäst dokumenterat för fluoxetin. Det finns numera inget skäl att föredra tricykliska antidepressiva före SSRI hos gravida kvinnor.

Behandling under den senare delen av graviditeten kan medföra kortvarig (1-2 veckor) adaptationsstörning till exempel irritabilitet, skrikighet och sömnproblem hos det nyfödda barnet. Trots detta rekommenderas att utsättning av läkemedlet ej sker inför förlossning på grund av risk för återfall i depression hos modern.

Inga ogynnsamma långtidseffekter på barnet har påvisats men dokumentationen är bristfällig.

Behandling av depression efter förlossning och under amning

Depression av varierande svårighetsgrad förekommer hos 10-20 % av nyförlösta kvinnor. För patienter som uppfyller kriterierna för egentlig depression bör antidepressiv behandling övervägas. Risken för depressionsinsjuknande är ökad hos kvinnor som tidigare haft depression.

De positiva effekterna av amning bedöms i allmänhet vara större än den ringa risken för barnet vid antidepressiv behandling av modern. Även i denna

situation är det dock viktigt att riskbedömningen sker i samråd med kvinnan. Mot bakgrund av mer omfattande klinisk erfarenhet rekommenderas SSRI i första hand (Evidensstyrka 3). Paroxetin och sertralin utsöndras i modersmjölk mindre än övriga medel inom denna grupp. Den kliniska relevansen av dessa skillnader är dock oklar. För venlafaxin, mirtazapin, mianserin och reboxetin är kunskapen ännu begränsad. Litium utsöndras i modersmjölk i sådan mängd att ogynnsamma effekter på barnet ej kan uteslutas.

ECT är ett behandlingsalternativ vid allvarlig depression i post partumperioden.

Appendix

Skattningsskalan MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale)

Observera att de i texten givna gränserna på 20, 30 och 40 poäng enligt MADRS gäller skattning via intervju. Vid självskattning motsvaras detta av ungefär 18, 27 respektive 36 poäng, då självskattningen endast innehåller 9 items.

A. Skattning via intervju

Instruktion till skattaren

Skattningen bör baseras på en flexibel klinisk intervju. Patienten uppmanas till en början att med egna ord beskriva sitt tillstånd. Därefter kan intervjuaren ställa frågor, till en början öppet formulerade och efter hand mer specifika för att belysa de rapporterade variabler som inte blivit tillfredsställande täckta.

Den första intervjun i en serie skattningar är på visst sätt en träning både för skattaren och patienten. Det kan därför vara lämpligt att låta den täcka en längre tidsrymd än den som skattningen avser för att övertyga sig om att frågorna blivit förstådda och ge skattaren tillfälle att sätta sig in i sjukhushistorien. Detta kommer att göra det lättare för skattaren att formulera sina frågor i senare intervjuer.

För varje ny skattning bör ett nytt fullständigt skattningsformulär användas.

Variabelförteckning
1. nedstämdhet
2. sänkt grundstämning
3. ångestkänslor
4. minskad nattsömn
5. minskad aptit
6. koncentrationssvårigheter
7. initiativlöshet
8. minskat känslomässigt engagemang
9. depressivt tankeinnehåll
10. livsleda och självmordstankar

1. NEDSTÄMDHET

Avser uppgift om sänkt grundstämning oavsett om den tar sig yttre uttryck eller ej.
Omfattar känslor av sorgsenhet, olycklighet, tungsinthet, hopplöshet och hjälplöshet. Bedömningen baseras på intensitet, varaktighet och i vilken grad sinnesstämningen påverkas av yttre omständigheter.
Förhöjd sinnestämning skattas ”0”.

0 Neutralt stäningsläge. Kan känna såväl tillfällig munterhet som nedstämdhet, alltefter omständigheterna, utan övervikt för ena eller andra stämningsläget.

1

2 Övervägande upplevelser av nedstämdhet men ljusare stunder förekommer.

3

4 Genomgående nedstämdhet och dyster till sinnes. Sinnesstämningen påverkas föga av yttre omständigheter.

5

6 Genomgående upplevelser av maximal nedstämdhet.

2. SÄNKT GRUNDSTÄMNING

Avser en sänkning av det emotionella grundläget (till skillnad från situationsutlösta affekter). Omfattar dysterhet, tungsinne och nedstämdhet som manifesterar sig i mimik, kroppshållning och rörelsemönster. Bedömningen baseras på utpräglingsgrad och avledbarhet.

Förhöjd grundstämning skattas ”0” på detta item.

0 Neutralt stämningsläge.
1
2 Ser genomgående nedstämd ut men kan tillfälligt växla till ljusare sinnesstämning.
3
4 Ser nedstämd och olycklig ut oavsett samtalsämne.
5
6 Genomgående uttryck för extrem dysterhet, tungsinne eller förtvivlad olycka.

3. ÅNGESTKÄNSLOR

Avser känslor av vag psykisk olust, inre oro eller obehaglig inre spänning, ångest eller vånda som kan stegras till det outhärdliga. Bedömningen baseras på intensitet, frekvens, duration och behov av hjälp.

Särhålles från nedstämdhet (1).

0 Mestadels lugn.
1
2 Tillfälliga känslor av obehaglig psykisk spänning.
3
4 Ständig känsla av inre oro, någon gång så intensiv att den endast med viss svårighet kan bemästras.
5
6 Långdragna ångestkänslor. Överväldigande känslor av skräck eller dödsångest som ej kan bemästras på egen hand.

4. MINSKAD NATTSÖMN

Avser uppgifter om minskad sömntid eller sömndjup i förhållande till det ordinära sömnvanorna.

Ökad sömn skattas ”0” på detta item.

0 Sover som vanligt.
1
2 Måttliga insomningssvårigheter eller kortare, ytligare eller oroligare sömn än vanligt.
3
4 Minskad sömntid (minst två timmar mindre än normalt). Vaknar ofta under natten även utan yttre störningar.
5
6 Mindre än två till tre timmars nattsömn totalt.

5. MINSKAD APTIT

Avser upplevelser av att aptiten är sämre än normalt.

0 Normal eller ökad aptit.
1
2 Dålig matlust.
3
4 Aptit saknas nästan helt, maten smakar inte, måste tvinga sig att äta.
5
6 Måste övertalas att äta något över huvudtaget. Matvägran.

6. KONCENTRATIONSSVÅRIGHETER

Avser svårigheter att samla tankarna eller koncentrera sig. Bedömningen baseras på intensitet, frekvens och i vilken mån olika aktiviteter försvåras.

0 Inga koncentrationssvårigheter.
1
2 Tillfälligt svårt att hålla tankarna samlade vid t.ex. läsning eller TV-tittande.
3
4 Uppenbara koncentrationssvårigheter som försvårar läsning eller samtal.
5
6 Kontinuerliga, invalidiserande koncentrationssvårigheter.

7. INITIATIVLÖSHET

Avser den subjektiva upplevelsen av initiativlöshet, känslan av att behöva övervinna ett motstånd, innan en aktivitet kan påbörjas.

0 Ingen svårighet att ta itu med nya uppgifter.
1
2 Lätta igångsättningssvårigheter.
3
4 Svårt att komma igång även med enkla rutinuppgifter som kräver stor ansträngning.
5
6 Oförmögen att ta initiativ till de enklaste aktiviteter. Kan inte påbörja någon verksamhet på egen hand.

8. MINSKAT KÄNSLOMÄSSIGT ENGAGEMANG

Avser upplevelser av minskat intresse för omvärlden eller för sådana aktiviteter som vanligen bereder nöje eller glädje. Subjektiv oförmåga att reagera känslomässigt inför människor eller företeelser i omgivningen.

0 Normalt intresse för omvärlden och för andra människor.
1
2 Svårigheter att finna nöje i sådant som vanligen väcker intresse. Minskad förmåga att bli arg eller irriterad.
3
4 Ointresserad av omvärlden. Upplevelser av likgiltighet inför vänner och bekanta.
5
6 Total oförmåga att känna adekvat sorg eller vrede. Total eller smärtsam likgiltighet och oförmåga att uppleva känslor även för närstående.

9. DEPRESSIVT TANKEINNEHÅLL

Avser självförebråelser, självanklagelser, föreställningar om synd och skuld, mindrevärdighet och ekonomisk ruin.

0 Inga pessimistiska tankar.
1
2 Fluktuerande självförebråelser och mindrevärdesidéer.
3
4 Ständiga självanklagelser. Klara men inte orimliga tankar om synd eller skuld. Uttalat pessimistisk framtidssyn.
5
6 Absurda föreställningar om ekonomisk ruin och oförlåtliga synder. Absurda självanklagelser.

10. LIVSLEDA OCH SJÄLVMORDSTANKAR

Avser upplevelser av livsleda, dödsönskningar och självmordstankar samt förberedelser för självmord. Eventuella självmordsförsök påverkar ej i sig skattningen.

0 Ordinär livslust. Inga självmordstankar.
1
2 Livsleda men inga eller endast vaga dödsönskningar.
3
4 Självmordstankar förekommer och självmord betraktas som en tänkbar utväg men ingen bestämd självmordsavsikt.
5
6 Uttalade avsikter att begå självmord när tillfälle bjuds. Aktiva förberedelser för självmord.

B. Självskattning

Avsikten med detta formulär är att ge en detaljerad bild av ditt nuvarande sinnestillstånd. Vi vill alltså att du skall försöka gradera hur du mått under de senaste tre dygnen.

Formuläret innehåller en rad olika påståenden om hur man kan må i olika avseenden. Påståendena uttrycker olika grader av obehag från frånvaro av obehag till maximalt uttalat obehag. Ringa in den siffra som du tycker bäst stämmer med hur du mått de senaste tre dagarna. Tänk inte allför länge utan försök arbeta snabbt.

Detta är ett EXEMPEL på hur frågorna ser ut. Försök besvara frågan och fråga om allt du tycker är oklart innan du går vidare. KOM IHÅG att bedömningen endast gäller de senaste tre dagarna.

ORO FÖR HÄLSAN

Här vill vi veta om och hur mycket du oroar dig för din hälsa, oavsett om du lider av någon känd sjukdom eller ej.

0 Jag tänker inte särskilt mycket på min hälsa.
1
2 Om jag känner att det gör ont eller om det känns konstigt i kroppen är min första tanke ofta att jag har fått någon sjukdom.
3
4 Jag misstänker starkt att jag har någon kroppslig sjukdom. Jag kan visserligen känna mig lugnare efter en läkarundersökning men har ändå svårt att helt släppa tanken.
5
6 Jag tänker ständigt på att det nog pågår något förskräckligt i min kropp.

1. SINNESSTÄMNING

Här ber vi dig beskriva din sinnesstämning, om du känner dig ledsen, tungsint eller dyster till mods. Tänk efter hur du har känt dig de senaste tre dagarna, om du har skiftat i humöret eller om det varit i stort sett detsamma hela tiden och försök särskilt komma ihåg om du har känt dig lättare till sinnes om det har hänt något positivt.

0 Jag kan känna mig glad eller ledsen, alltefter omständigheterna.
1
2 Jag känner mig nedstämd för det mesta men ibland kan det kännas lättare.
3
4 Jag känner mig genomgående nedstämd och dyster. Jag kan inte glädja mig åt sådant som vanligen skulle göra mig glad.
5
6 Jag är så totalt nedstämd och olycklig att jag inte kan tänka mig värre.

2. OROSKÄNSLOR

Här ber vi dig markera i vilken utsträckning du haft känslor av inre spänning, olust och ångest eller odefinierad rädsla under de senaste tre dagarna. Tänk särskilt på hur intensiva känslorna varit och om de kommit och gått eller funnits nästan hela tiden.

0 Jag känner mig mestadels lugn.
1
2 Ibland har jag obehagliga känslor av inre oro.
3
4 Jag har ofta en känsla av inre oro som ibland kan bli mycket stark och som jag måste anstränga mig för att bemästra.
5
6 Jag har fruktansvärda, långvariga eller outhärdliga ångestkänslor.

3. SÖMN

Här ber vi dig beskriva hur bra du sover. Tänk efter hur länge du sovit och hur god sömnen varit under de senaste tre nätterna. Bedömningen skall avse hur du faktiskt sovit oavsett om du tagit sömnmedel eller ej. Om du sover mer än vanligt sätt din markering vid 0.

0 Jag sover lugnt och bra och tillräckligt länge för mina behov. Jag har inga särskilda svårigheter att somna.
1
2 Jag har vissa sömnsvårigheter, ibland har jag svårt att somna eller sover ytligare eller oroligare än vanligt.
3
4 Jag sover minst två timmar mindre per natt än normalt. Jag vaknar ofta under natten även om jag inte blir störd.
5
6 Jag sover mycket dåligt, inte mer än två till tre timmar per natt.

4. MATLUST

Här ber vi dig ta ställning till hur din aptit är och tänka efter om den på något sätt skilt sig från vad om är normalt för dig. Om du skulle ha bättre aptit än normalt, markera då det på 0.

0 Min aptit är som den brukar vara.
1
2 Min aptit är sämre än vanligt.
3
4 Min aptit har nästan helt försvunnit. Maten smakar inte och jag måste tvinga mig att äta.
5
6 Jag vill inte ha någon mat. Om jag ska få någonting i mig måste jag övertalas att äta.

5. KONCENTRATIONSFÖRMÅGA

Här ber vi dig ta ställning till din förmåga att hålla tankarna samlade och koncentrera dig på olika aktiviteter. Tänk igenom hur du fungerar vid olika sysslor som kräver olika grad av koncentrationsförmåga t.ex. läsning av komplicerad text, lätt tidningstext och TV-tittande.

0 Jag har inga koncentrationssvårigheter.
1
2 Jag har tillfälligt svårt att hålla tankarna samlade på sådant som normalt skulle fånga min uppmärksamhet (t.ex. läsning eller TV-tittande).
3
4 Jag har påtagligt svårt att koncentrera mig på sådant som normalt inte kräver någon ansträngning från min sida (t.ex. läsning eller samtal med andra människor).
5
6 Jag kan över huvudtaget inte koncentrera mig på någonting.

6. INITIATIVFÖRMÅGA

Här ber vi dig försöka värdera din handlingskraft. Frågan gäller om du har lätt eller svårt för att komma igång med sådant du tycker du bör göra och i vilken utsträckning du måste övervinna ett inre motstånd när du skall ta itu med något.

0 Jag har inga svårigheter att ta itu med nya uppgifter.
1
2 När jag skall ta itu med något, tar det emot på ett sätt som inte är normalt för mig.
3
4 Det krävs en stor ansträngning för mig att ens komma igång med enkla uppgifter som jag vanligtvis utför mer eller mindre rutinmässigt.
5
6 Jag kan inte förmå mig att ta itu med de enklaste vardagssysslor.

7. KÄNSLOMÄSSIGT ENGAGEMANG

Här ber vi dig ta ställning till hur du upplever ditt intresse för omvärlden och för andra människor och för sådana aktiviteter som brukar bereda dig nöje och glädje.

0 Jag är intresserad av omvärlden och engagerar mig i den och det bereder mig både nöje och glädje.
1
2 Jag känner mindre starkt för sådant som brukar engagera mig. Jag har svårare än vanligt att bli glad eller svårare att bli arg när det är befogat.
3
4 Jag kan inte känna något intresse för omvärlden inte ens för vänner och bekanta.
5
6 Jag har slutat uppleva några känslor. Jag känner mig smärtsamt likgiltig även för mina närmaste.

8. PESSIMISM

Frågan gäller hur du ser på din egen framtid och hur du uppfattar ditt eget värde. Tänk efter i vilken utsträckning du gör dig självförebråelser, om du plågas av skuldkänslor och om du oftare än vanligt oroat dig för din ekonomi eller din hälsa.

0 Jag ser på framtiden med tillförsikt. Jag är på det hela taget ganska nöjd med mig själv.
1
2 Ibland klandrar jag mig själv och tycker jag är mindre värd än andra.
3
4 Jag grubblar ofta över mina misslyckanden och anser mig mindervärdig eller dålig även om andra tycker annorlunda.
5
6 Jag ser allting i svart och kan inte se någon ljusning. Det känns som om jag var en alltigenom dålig människa och som om jag aldrig skulle kunna få någon förlåtelse för det hemska jag gjort.

9. LIVSLUST

Frågan gäller din livslust och om du känt livsleda. Har du tankar på självmord och i så fall i vilken utsträckning upplever du detta som en verklig utväg?

0 Jag har normal aptit på livet.
1
2 Livet känns inte särskilt meningsfullt men jag önskar ändå inte att jag vore död.
3
4 Jag tycker ofta att det vore bättre att vara död, och trots att jag egentligen inte önskar det, kan självmord ibland kännas som en möjlig utväg.
5
6 Jag är egentligen övertygad om att min enda utväg är att dö och jag tänker mycket på hur jag bäst skall gå tillväga för att ta mitt eget liv.

Global funktionsskattningsskala (GAF-skalan)

DSM-IV kriterier (Förkortade. Fullständiga kriterier finns i MINI-D IV. Diagnostiska kriterier enligt DSM-IV. Pilgrim Press 1995).

Beakta psykologisk, social och yrkesmässig funktionsförmåga längs ett hypotetiskt kontinuum, där psykisk hälsa respektive psykisk sjukdom utgör de bägge polerna.

100 Synnerligen god funktionsförmåga inom vitt skilda områden, livsproblemen förefaller aldrig bli ohanterliga. Inga symtom.

90 Frånvaro av symtom eller minimala problem. God funktionsförmåga i alla avseenden. Intresserad och engagerad.

80 Om några symtom föreligger så rör det sig om övergående och förväntade reaktioner på psykosociala stressfaktorer. Endast obetydliga funktionssvårigheter med avseende på sociala kontakter, arbete eller skola.

70 Vissa lindriga symtom eller vissa funktionssvårigheter men i stort sett tämligen välfungerande.

60 Måttliga symtom eller måttliga funktionssvårigheter.

50 Allvarliga symtom eller allvarliga funktionssvårigheter.

40 Viss störning i realitetsvärderingen eller av kommunikationsförmågan eller uttalade funktionssvårigheter i flera avseenden såsom arbete eller studier, familjerelationer, omdöme, tankeförmåga eller sinnesstämning.

30 Beteendet avsevärt påverkat av vanföreställningar eller hallucinationer eller allvarlig störning av kommunikationsförmågan eller omdömet.

20 Viss risk för att individen tillfogar sig själv eller andra skada eller stundtals oförmögen till elementär personlig hygien.

10 Ständig risk för att individen tillfogar sig själv eller andra allvarlig skada eller ständigt oförmögen till elementär personlig hygien eller allvarlig suicidhandling med uppenbar dödsförväntan.

CGI-S (Clinical Global Impression – Severity scale)

Depressionens svårighetsgrad vid tidpunkten för undersökningen

1. Normal, ej deprimerad
2. Deprimerad?
3. Lätt depressionsgrad
4. Moderat depressionsgrad
5. Påtagligt deprimerad
6. Allvarligt deprimerad
7. Mycket allvarligt deprimerad

Cornell Scale for Depression in Dementia

Scoring System

A = unable to evaluate 0 = absent 1 = mild or intermittent 2 = severe

Ratings should be based on symptoms and signs occurring during the week prior to interview.
No score should be given in symptoms result from physical disability or illness.

	A. Mood-Related Signs				
1.	Anxiety: anxious expression, ruminations, worrying	a	0	1	2
2.	Sadness: sad expression, sad voice, tearfulness	a	0	1	2
3.	Lack of reactivity to pleasant events	a	0	1	2
4.	Irritability: easily annoyed, short-tempered	a	0	1	2
	B. Behavioral Disturbance				
5.	Agitation: restlessness, handwringing, hairpulling	a	0	1	2
6.	Retardation: slow movement, slow speech, slow reactions	a	0	1	2
7.	Multiple physical complaints (score 0 if GI symptoms only)	a	0	1	2
8.	Loss of interest: less involved in usual activities (score only if change occurred acutely, i.e. in less than 1 month)	a	0	1	2
	C. Physical Signs				
9.	Appetite loss: eating less than usual	a	0	1	2
10.	Weight loss (score 2 if greater than 5 lb. in 1 month)	a	0	1	2
11.	Lack of energy: fatigues easily, unable to sustain activities (score only if change occurred acutely, i.e., in less than 1 month)	a	0	1	2
	D. Cyclic Functions				
12.	Diurnal variation of mood: symptoms worse in the morning	a	0	1	2
13.	Difficulty falling asleep: later than usual for this individual	a	0	1	2
14.	Multiple awakenings during sleep	a	0	1	2
15.	Early morning awakening: earlier than usual for this individual	a	0	1	2
	E. Ideational Disturbance				
16.	Suicide: feels life is not worth living, has suicidal wishes, or makes suicide attempt	a	0	1	2
17.	Poor self esteem: self-blame, self-depreciation, feelings of failure	a	0	1	2
18.	Pessimism: anticipation of the worst	a	0	1	2
19.	Mood congruent delusions: delusions of poverty, illness, or loss	a	0	1	2

Evidensgradering som används av Läkemedelsverket och SBU

Högt bevisvärde

Tillräckligt stor studie, lämplig studietyp, väl genomförd och analyserad.

Kan vara en stor randomiserad kontrollerad studie (RCT) när det gäller utvärdering av behandlingsform. För övriga områden: Uppfyller väl på förhand uppställda kriterier.

Medelhögt bevisvärde

Behandlingseffekter: Kan vara stora studier med kontroller från andra geografiska områden, matchade grupper eller liknande. För övriga områden: Uppfyller delvis på förhand uppställda kriterier.

Lågt bevisvärde

Ska inte ligga som enda grund för slutsatser, t ex studier med selekterade kontroller (retrospektiv jämförelse mellan patientgrupper som fått respektive inte fått en viss behandling), stort bortfall eller andra osäkerheter.

För övriga områden: Uppfyller dåligt på förhand uppställda kriterier.

Studierna vägdes samman inom respektive delområden och evidensstyrkan (evidensgrad) angavs enligt följande:

Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag

Minst två oberoende studier med högt bevisvärde eller en systematisk översikt av högt bevisvärde.

Följande undantag kan förekomma:

- enstaka mycket stor RCT (med smalt konfidensintervall) utförd på ett stort antal centra
- ”allt eller inget”-studier som visar en dramatisk och odiskutabel effekt.

Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag

En studie med högt bevisvärde plus minst två studier med medelhögt

bevisvärde och entydiga resultat.

Följande undantag kan förekomma:

- väl upplagda kohortstudier eller fall-kontrollstudier med entydiga resultat
- ett flertal RCT med medelhögt eller lågt bevisvärde med entydiga resultat.

Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag

Minst två studier med medelhögt bevisvärde och entydigt resultat.

Följande undantag kan förekomma:

- väl upplagda kohortstudier eller fall-kontrollstudier med divergerande resultat
- ett flertal RCT med medelhögt eller lågt bevisvärde .

Deltagarförteckning

Deltagarnas jävsförhållanden har deklarerats och kan rekvireras från Läkemedelsverket

Senior expert	Jane Ahlqvist-Rastad Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala
Allmänläkare	Kerstin Asplund Kvinnohälsan Box 601 832 23 Frösön
Professor	Björn Beermann Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala
Seniorrådgiver	Magnhild Berge Statens legemiddelverk Sven Oftedals vei 8 0950 Oslo Norge
Projekt-samordnare	Christina Brandt Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala
Docent	Lisa Ekselius Inst för neurovetenskap, psykiatri Akademiska sjukhuset 751 85 Uppsala
Professor	Elias Eriksson Avd för farmakologi Göteborgs Universitet Box 431 405 30 Göteborg
Avd sjef	Trond Fjetland Aarre Nordfjord psykiatrisenter Sjukehusvegen 9 6770 Nordfjordeid Norge
Specialistläkare	Barbro Gerdén Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala
Spes allmen med	Hilde Beate Gudim Skui Legekontor Skuiløkka 17 1340 Skui Norge
Dr	Karin Hedenmalm Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala
Med dr	Lars Johnson Norra Stockholms Psykiatri Affektivt centrum S:t Görans sjukhus 112 81 Stockholm
Docent	Ingvar Karlsson Äldrepsyk Minnesrelaterade sjukdomar SU Mölndal 431 80 Mölndal
Distr läk, universittslektor	Ingvar Krakau Centrum för allmänmedicin. Borgmästarvillan KS 171 76 Stockholm
Med dr	Jöns Lundmark Neuropsyk diagnosteamet Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge 141 86 Stockholm
Professor	Lars von Knorring Inst för neurovetenskap, psykiatri Akademiska sjukhuset 751 85 Uppsala
Statistiker	Hans Melander Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala
Universitets-lektor	Björn Mårtensson Psykiatricentrum Karolinska universitetssjukhuset Solna 171 76 Stockholm
Cand. Pharm	Marianne Møller Institut for Rationel Farmakoterapi Lægemiddelstyrelsen Axel Heides Gade 1 2300 København S. Danmark
Överläkare	Håkan Odeberg Psykiatriska kliniken Kullbergska sjukhuset 641 22 Katrineholm
Konsulent	Heidi Reinnel Statens legemiddelverk Sven Oftedals vei 8 0950 Oslo
Professor	Olav Spigset Avd. for klinisk farmakologi St. Olavs Hospital 7006 Trondheim Norge
Specialist i psykiatri	Sten Thelander SBU Box 5650 114 86 Stockholm

Avd overlege Elisabeth Tjora
Sykehuset Innlandet HF Gjøvik
Kyrre Grepps gate 11
2819 Gjøvik
Norge

Professor Lil Träskman-Bendz
Verksamhetsområde Psykiatri
Universitetssjukhuset
221 85 Lund

Professor Hans Ågren
Psyk kliniken
Karolinska univ sjukhuset
Huddinge
141 86 Stockholm

Professor Marie Åsberg
Psykiatricentrum
Karolinska universitetssjukhuset
Solna
171 76 Stockholm