

Behandlingsrekommendation vid depression, ångestsyndrom och tvångssyndrom hos barn och vuxna – bakgrundsdocumentation

Texter publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarens/författarnas enskilda. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Patofysiologi och farmakologiska mekanismer vid depression – en översikt

Lars Oreland

Behandling av depression hos barn och ungdomar

Håkan Jarbin

Behandling av tvångssyndrom hos barn och ungdomar

Tord Ivarsson, Lena Wallin

Behandling av ångesttillstånd hos barn och ungdomar

Tord Ivarsson, Catharina Winge Westholm

Depression – bakgrund och behandling

Mats Adler, Lars von Knorring, Lars Oreland

Behandling av ångestsjukdomar

Diana Radu Djurfeldt

Behandling av tvångssyndrom

Christian Rück

Behandling av affektiv sjukdom och ångestsyndrom vid samtidig förekomst av substansbrukssyndrom

Åsa Magnusson

Behandling av depression och ångestsyndrom hos äldre

Anne Tham

Behandling av depression och ångestsyndrom under graviditet och amning

Marie Bendix, Margareta Blomdahl

Behandling av depression och ångest vid somatisk samsjuklighet

Lars Wahlström

Patofysiologi och farmakologiska mekanismer vid depression – en översikt

Lars Oreland

Sammanfattning

Efter flera decennier av ringa framsteg i förståelsen av de patofysiologiska mekanismerna bakom depression har på senare tid vissa framsteg gjorts, som förhoppningsvis kan komma att öka kunskaperna om denna enormt komplexa fråga.

Läkemedel med delvis nya verkningsmekanismer har lanserats och en viss optimism beträffande en fortsatt utveckling även inom detta område är berättigad. Agomelatin är en melatonin M1- och M2-receptoragonist och antagonist för serotonin 5-HT_{2C}-receptorn. Vortioxetin är en serotoninåterupptagshämmare och antagonist för vissa serotoninreceptorer, som 5-HT₃, 5-HT₇ och 5-HT_{1D}.

Helgenomanalyser (GWAS) har ännu inte identifierat några säkra genvarianter förknippade med förhöjd risk för depression, men analyser av framför allt en variation i promotorn för serotoninåterupptagsgenen (5-HTT) har, i samverkan med miljön, i flera studier visats påverka risken för att utveckla depression.

Hämning av framför allt icke-synaptiska glutamaterga NMDA-receptorer med ketamin har visats ge en god och snabbt insättande effekt även av behandlingsresistenta fall av depression. Sådana resultat har stärkt hypotesen att en aktivering av BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*)-produktionen i hippocampus, som ett resultat av ökad aktivering av synaptiska NMDA-receptorer, kan resultera i en antidepressiv effekt. Aktiveringen av BDNF-produktionen kan tänkas öka den omsättning av neuron i hippocampus som är nödvändig för att upprätthålla hjärnans normala plasticitet. Hypotesen får stöd av vissa studier, som visar att den aktuella NMDA-aktiveringen i hippocampus även följer av behandling av depression med monoaminergt verkande antidepressiva läkemedel och med elektrokonvulsiv terapi (ECT). Den av glutamaterg NMDA-receptoraktiveringsberoende BDNF-produktionen synes däremot minska i samband med stress eller inflammatoriska processer i hjärnan.

Inledning

Efter flera decennier av ringa framsteg i förståelsen av de patofysiologiska mekanismerna bakom depression har på senare tid vissa framsteg gjorts, som förhoppningsvis kan komma att öka kunskaperna i vissa delar av det enormt stora problemkomplexet. Vid depression, liksom vid schizofreni, kan det finnas flera olika patofysiologiska vägar, som leder till en likartad symtombild. Det finns rapporter vari man redan utifrån den kliniska bilden ansett sig kunna förutsätta olika patofysiologiska mekanismer (1,2).

Djurmodeller för depression och för studier av effekter av antidepressiva läkemedel

Trots den stora mängden rapporterade studier över patofysiologi och behandlingsresultat med användande av försöksdjur kvarstår alltid frågan i vilken utsträckning den använda modellen motsvarar det aktuella sjukdomstillståndet hos människa. Dock är djurstudier av stor betydelse för att förklara mekanismer och även för tester av eventuellt användbara läkemedel. Ett paradexempel utgörs av Arvid Carlssons epokgörande insats i slutet av 1950-talet att påvisa att impulsöverföring över synapser i hjärnan sker via transmittorer på samma sätt som i perifera nervsystemet, och att dopamin (DA) där är en betydelsefull monoaminerg transmittor.

”Vid depression kan det finnas flera olika patofysiologiska vägar”

Tre huvudsakliga strategier för att utveckla djurmodeller har använts:

1. Genetisk manipulation. Stora svårigheter föreligger när det gäller att med genetisk manipulation av försöksdjur efterlikna klinisk depression. Modern teknologi tillåter numera visserligen att man hos det levande djuret tillfälligt kan stänga av och återskapa aktiviteten hos specifika gener av intresse, men ännu har inga genombrott skett beträffande depressionens patofysiologi med hjälp av sådan teknologi.
2. Selektiv avel för specifika beteenden. I en population av råttor finns som regel individer som är mer benägna än andra att reagera på exempelvis ”*learned helplessness*” (se nedan), och denna egenskap kan sedan avlas fram i en specifik stam. Mest känd är rättstammen *Flinders Sensitive Line* (3).
3. Farmakologisk behandling av djuret, ofta i kombination med specifik miljöpåverkan (4–8).

Forced swim test (FST) är en metod vars resultat har visat en överraskande god överensstämmelse med effekten av antidepressiva läkemedel. Metoden mäter tiden tills ett djur, nedsläppt i en cylinder fylld med vatten, slutar att simma och bara ligger och flyter. De flesta antidepressiva läkemedel förlänger denna tid. Mekanismen hos denna metod förefaller involvera nervbanor som också är intressanta för patofysiologin bakom depression (9). Farmakologisk inaktivering av det område i rättans hjärna som motsvarar människans Broddman area 25, det vill säga det område där djup hjärnstimulering visats kunna verka antidepressivt, gav också en ”antidepressiv”effekt i FST-modellen (10).

”*Learned helplessness*” innebär att djuret utsätts för någon form av chock, som det oförutsägbart kan undvika eller inte. En längre tid innan djuret slutar att försöka undvika chocken tolkas som en antidepressiv effekt. I de fall psykofarmaka har effekt i denna modell har det vanligen krävts en längre behandlingstid än för effekt i FST (11).

”*Olfactory bulbectomy*” medför en rad beteenden, som tolkas som ekvivalenta med depressiva symtom hos människa. Märkligt nog är det klart visat att detta beteende inte är orsakat av förlusten av rättans luktsinne (12). Modellen har visats åstadkomma en rad förändringar i rättans serotonerga system i CNS, vilka reverseras av antidepressiv behandling inom ett tidsperspektiv som mycket liknar den kliniska situationen (13).

Kronisk mild stress (CMS) genom olika behandlingsstrategier leder till ett anhedoniskt beteende hos råttor eller möss liknande anhedoni hos deprimerade patienter, ofta i samband med kronisk stress. Den uppkomna anhedonin hos försöksdjuren kan reverseras med kronisk behandling med antidepressiva läkemedel, men resultaten mellan olika laboratorier är inte alltid jämförbara (14).

Verkningsmekanismer för i kliniskt bruk förekommande antidepressiva läkemedel

De flesta av dagens antidepressiva läkemedel utövar sin primära effekt via påverkan på något eller några av de monoaminerga systemen. Historien är välkänd men tål att upprepas. När man vid tuberkulosbehandling prövade medlet iproniazid, närbesläktat med antituberkulosmedlet isoniazid, tyckte man sig se en förändrad sinnestämning hos patienterna, vilken 1953 karakteriserades som antidepressiv. Samma år fann Albert Zeller att iproniazid hämmar enzymet monoaminoxididas (MAO). Än idag används efter licensförskrivning liknande MAO-hämmare, fenelzin och tranlycypromin. På 1970-talet fann man att det finns två MAO-enzym, varav A-enzymet i hjärnan hos människa huvudsakligen metaboliserar serotonin (5-HT) och noradrenalin (NA), och B-enzymet dopamin. Idag finns, till skillnad mot äldre MAO-hämmare, en selektiv och reversibel MAO-A-hämmare (moklobemid) där man lyckats eliminera den så kallade ”*cheese-effekten*”, det vill säga att hämning av MAO-A kan åstadkomma en riskabel blodtryckshöjning vid intag av tyraminhaltig föda, exempelvis ost. Reversibiliteten gör att höga halter av tyramin från födan kan konkurrera bort hämmaren moklobemid från MAO-A i tarmslimhinnan och därigenom metaboliseras på normalt sätt, vilket leder till att risken för blodtrycksstegring reduceras avsevärt.

I samband med sökandet efter nya neuroleptika fann man 1957 att en mindre kemisk förändring hos fentiazinstrukturen hos promazin, som medförde en stor förändring av molekylens steriska egenskaper, istället för antipsykotisk effekt resul-

terade i en antidepressiv effekt – det första tricykliska antidepressiva (TCA) medlet, imipramin. Efter att det klarlagts att effekten berodde på en hämning av återupptaget av 5-HT och NA i den synaptiska klyftan formulerades den så kallade monoaminhypotesen för depression i mitten av 1960-talet. Bidragande till hypotesens genomslag var kunskapen om MAO-hämmarnas verkningsmekanism och erfarenheterna av att reserpin, som utarmar de monoaminerga nervändsluten på transmittorsubstans, kan ge svårartade depressiva tillstånd. Samtliga förekommande TCA har också, i olika utsträckning, en hämmande effekt på receptorer i många andra transmittorsystem, vilket ger upphov till olika biverkningsprofiler. TCA hämmar återupptaget av både 5-HT och NA.

”Den så kallade monoaminhypotesen för depression formulerades i mitten av 1960-talet”

Arvid Carlsson sökte under 1960-talet medel med en mer selektiv effekt på 5-HT-upptaget. Detta ledde 1971 fram till den första selektiva serotoninåterupptagshämmaren (SSRI) zimelidin, vilket oturligt nog kunde orsaka en sällsynt biverkan, Guillain-Barrés syndrom. Upptäckten av zimelidin öppnade vägen för fluoxetin och efterföljande SSRI-läkemedel. Senare har även medel med kombinerad hämning av 5-HT- och NA-återupptag (SNRI) eller enbart hämning av NA-återupptag (NRI) lanserats. Gemensamt för dessa är att de i mindre utsträckning än TCA-läkemedlen blockerar postsynaptiska monoaminerga och andra receptorer. Även andra vägar att förstärka monoaminerg transmission har kommit att utnyttjas, framför allt genom att, såsom mianserin, hämma presynaptiska noradrenerga alfa-2-receptorer, vilket ökar frisättningen av 5-HT och NA. Mirtazapin är ett liknande medel som dessutom hämmar postsynaptiska 5-HT₂- och 5-HT₃-receptorer, vilka föreslagits förmedla snarare en ångestframkallande effekt (15). Hämning av 5-HT₂-receptorn, närmare bestämt 5-HT_{2C}-antagonism, återfinns också hos det nyintroducerade läkemedlet agomelatin, som dessutom aktiverar melatoninets M₁- och M₂-receptorer. Anmärkningsvärt är att varken enbart melatoninagonism eller 5-HT_{2C}-antagonism ger antidepressiv effekt. Samstämmiga uppgifter visar att den hämning av stressinducerad glutamatfrisättning i bland annat hippocampus, som åstadkommes av agomelatin, beror av en synergism mellan de två mekanismerna (16) via ökade koncentrationer av framför allt NA och DA. Hämning av stressinducerad glutamatfrisättning



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

synes kunna vara en gemensam nämnare för alla monoaminergt verkande medel vid depression (17). Illustrativt för komplexiteten i samverkan mellan olika bansystem är hypoteserna kring det nya, lovande medlet vortioxetins verkningsmekanism. Grundläggande mekanismer är att vortioxetin har en serotoninåterupptagshämmande effekt, samt såväl agonistiska som antagonistiska effekter på en rad olika serotoninreceptorer, främst en hämmande effekt på 5-HT₃-receptorn (18). En kortare latenstid än för SSRI föreslås bero på en snabbare aktiverande effekt på den form av glutamaterg aktivering i hippocampus som leder till ökad plasticitet (19).

Den aktuella synen på depressionens patofysiologi

Den sedan länge förhärskande ”monoaminhypotesen” utgör med säkerhet ett av många delmoment i depressionens patofysiologi. Den hittills starkaste enskilda genvariant som tycks predicera vulnerabilitet för depression är en variant i den gen som kodar för serotonintransportören, vilket leder till att antalet transportörer blir lägre (20,21) och kan påverka inaktivering av 5-HT under individens livstid, men framför allt också utvecklingen av neuron under fosterstadiet (22). En måttligt ökad vulnerabilitet innebär att kronisk stress kan behövas för att utlösa sjukdomen – en påtaglig gen-miljö-interaktion. Märkligt nog förefaller det i vissa studier hos män istället vara den andra varianten av samma polymorfism hos genen för serotonintransportören som medför ökad risk (23). Att NRI kan utöva viss antidepressiv effekt (fast troligen lägre än den som utövas av SSRI) kan antingen bero på att det föreligger en primär underfunktion i hjärnans NA-system eller på att det finns ett intimt samspel mellan 5-HT- och NA-systemen.

Varken ökad synaptisk aktivitet hos 5-HT- eller NA-systemen kan antas utgöra den direkta antidepressiva effekten, vilket stöds av den långa latenstiden. Det finns dessutom de som menar att den gynnsamma effekt som inträder efter viss tids behandling med TCA, SSRI och SNRI beror på en nedreglering av den serotonerga transmissionen, det vill säga att 5-HT utövar ett depressivt och anxiogent inflytande snarare än motsatsen.

Både 5-HT och NA har förmåga att via en rad mellanliggande led aktivera bildning av BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) (24), vilket i hippocampus stimulerar till neurogenes (neurogeneshypotesen). Även andra system, som komponenter i HPA-axeln och det cirkadianska (melatonin-) systemet, anses av många spela roll för neurogenesen, med risk för depression vid avvikelser. Hos råttor och möss omsätts dagligen cirka 1 % av nervcellerna i den subgranulära zonen i *gyrus dentatus* i hippocampus (25) och denna omsättning tycks vara betydelsefull för hjärnans plasticitet, vilken förutsätts vara nedsatt vid depression. Den ökade BDNF-aktiviteten av antidepressiva läkemedel, liksom även av elektrokonvulsiv terapi (ECT), kan då med viss fördröjning restituera hjärnans plasticitet, vilket i sin tur sätts i samband med den antidepressiva effekten (26). Depression har hos människa kopplats till låga serumnivåer av BDNF och en ökning av nivåerna är korrelerad till effekten av antidepressiv behandling (27). Vissa menar dock att nybildning av nerv-

celler hos människa spelar mindre roll men att däremot annan påverkan på plasticiteten, till exempel en effekt på befintliga nervers benägenhet att förgrena sig, kan vara av betydelse. Något klart samband mellan varianter av BDNF-genen och vulnerabilitet för depression föreligger inte (26), men däremot med en samvariation mellan varianter av BDNF- och 5-HTT-generna (28). Många oklarheter föreligger dock ännu hur denna neurogenes i hippocampus förhåller sig till den reducerade volym av hippocampus som observerats hos många deprimerade, och till det förhållandet att en reduktion av volymen av hippocampus hos försöksdjur inte medför tecken på depression (29,30). Djurförsök tyder på att neurogenes i hippocampus behövs för att upprätthålla normal balans mellan hippocampusaktivitet och aktiviteten i HPA-axeln, vilket delvis skulle kunna förklara sambanden emellan depression och stresskänslighet (31).

”Depression har hos människa kopplats till låga serumnivåer av BDNF”

Upptäckten att en låg engångsdos av ketamin kan ge en antidepressiv effekt med en latenstid på några timmar (32,33) har öppnat för nya hypoteser om depressionens patofysiologi. Stress leder normalt till ökad glutamatfrisättning, men hos individer med vulnerabilitet för depression leder det till en minskad glutamaterg neurotransmission i kritiska områden och därigenom till bland annat minskad BDNF-bildning, frisättning och hämning av de signaler som resulterar i en normal plasticitet hos hjärnan. Ketamin blockerar framför allt extrasynaptiska glutamaterga NMDA-receptorer och ger därigenom en minskad aktivering av hämmande GABA-erga interneuron, vilket i sin tur leder till en våg av glutamatfrisättning. Den ökade glutamatfrisättningen, tillsammans med blockaden av framför allt extrasynaptiska NMDA-receptorer, stimulerar glutamaterga AMPA-receptorer och synaptiska NMDA-receptorer som är väsentliga för frisättning av BDNF och för de mekanismer som ökar hjärnans plasticitet (33). En liknande effekt med ökad frisättning av glutamat och ökad plasticitet, utan hämning av NMDA-receptorer, synes också kunna åstadkommas av vortioxetin (34,35). Ketamin, framför allt i högre doser än som behövs för en antidepressiv effekt, är emellertid psykosframkallande och kan därför knappast bli ett vanligt använt antidepressivt läkemedel, inte minst mot bakgrund av ett pågående utbrett missbruk av ketamin i Kina. De andra NMDA-blockerande medel man prövat har dock inte givit samma antidepressiva effekt, men eftersom det finns olika varianter av NMDA-receptorn finns möjligheten att i framtiden finna mer lämpliga läkemedel.

I många studier har man funnit ökade halter av inflammationsmarkörer hos cirka en tredjedel av patienter med depression, trots de ibland ökade halter av kortisol man finner hos sådana patienter (36). I en nyligen publicerad och uppmärksam studie påvisade man ett robust samband mellan höjda glutamatnivåer i hjärnan och halter av inflam-

mationsmarkörer i blod (37). Frågan uppstår då om inflammationen har orsakat det depressiva tillståndet eller om det uppkommit som en följd av sänkt immunkompetens i samband med depressionen (36) – en fråga som ännu är obesvarad. Under alla förhållanden kan man tänka sig att ketamin eller kommande analoger borde vara särskilt effektiva hos individer med höjda halter av inflammationsmarkörer i blod. Resultat av sådana studier har emellertid ännu inte rapporterats.

Referenser

1. Sharpley CF, Bitska V. Differences in neurobiological pathways of four "clinical content" subtypes of depression. *Behav Brain Res.* 2013;256:368-76.
2. Blier P. Rational site-directed pharmacotherapy for major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17:997-1008.
3. Neumann ID, Wegener G, Homberg JR, et al. Animal models of depression and anxiety: What do they tell us about human condition? *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35:1357-75.
4. Hammels C, Pishva E, De Vry J, et al. Defeat stress in rodents: From behavior to molecules. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;59:111-40.
5. Slattery DA, Cryan JF. The ups and downs of modelling mood disorders in rodents. *ILAR Journal.* 2014;55:297-309.
6. Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci.* 2010;13:1161-9.
7. Harro J. Animal models of depression vulnerability. *Curr Top Behav Neurosci.* 2013;14:29-54.
8. Belzung C. Innovative drugs to treat depression: did animal models fail to be predictive or did clinical trials fail to detect effects? *Neuropsychopharmacology.* 2014;39:1041-51.
9. Chaudhury D, Walsh JJ, Friedman AK, et al. Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons. *Nature.* 2013;493:532-6.
10. Slattery DA, Neumann ID, Cryan JF. Transient inactivation of the infralimbic cortex induces antidepressant-like effects in the rat. *J Psychopharmacol.* 2011;25:1295-303.
11. Pryce CR, Azzinari D, Spinelli S, et al. Helplessness: a systematic translational review of theory and evidence for its relevance to understanding and treating depression. *Pharmacol Ther.* 2011;132:242-67.
12. Song C, Leonard BE. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29:627-47.
13. van der Stelt HM, Breuer ME, Olivier B, et al. Permanent deficits in serotonergic functioning of olfactory bulbectomized rats: an in vivo microdialysis study. *Biol Psychiatry.* 2005;57:1061-7.
14. Nollet M, Le Guisquet AM, Belzung C. Models of depression: unpredictable chronic mild stress in mice. *Curr Protoc Pharmacol.* 2013;Chapter 5:Unit 5.65.
15. Martin CB, Hamon M, Lanfumey L, et al. Controversies on the role of 5-HT(2C) receptors in the mechanisms of action of antidepressant drugs. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;42:208-23.
16. Tardito D, Milanese M, Bonifacino T, et al. Blockade of stress-induced increase of glutamate release in the rat prefrontal/frontal cortex by agomelatine involves synergy between melatonergic and 5-HT2C receptor-dependent pathways. *BMC Neurosci.* 2010;11:1471-2202.
17. Milanese M, Tardito D, Musazzi L, et al. Chronic treatment with agomelatine or venlafaxine reduces depolarization-evoked glutamate release from hippocampal synaptosomes. *BMC Neurosci.* 2013;14:1471-2202.
18. Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): blocking 5HT3 receptors enhances release of serotonin, norepinephrine, and acetylcholine. *CNS Spectr.* 2015;20:455-9.
19. Dale E, Pehrson AL, Jeyarajah T, et al. Effects of serotonin in the hippocampus: how SSRIs and multimodal antidepressants might regulate pyramidal cell function. *CNS Spectr.* 2015;8:1-19.
20. Caspi A, Hariri AR, Holmes A, et al. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry.* 2010;167:509-27.
21. Kenna GA, Roder-Hanna N, Leggio L, et al. Association of the 5-HTT gene-linked promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with psychiatric disorders: review of psychopathology and pharmacotherapy. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2012;5:19-35.
22. Nordquist N, Orelund L. Serotonin, genetic variability, behaviour, and psychiatric disorders - a review. *Ups J Med Sci.* 2010;115:2-10.
23. Pitychoutis PM, Zisaki A, Dalia C, et al. Pharmacogenetic insights into Depression and Antidepressant Response: Does Sex Matter? *Current Pharmaceutical Design.* 2010;16:2214-23.
24. Takano K, Yamasaki H, Kawabe K, et al. Imipramine induces brain-derived neurotrophic factor mRNA expression in cultured astrocytes. *J Pharmacol Sci.* 2012;120:176-86.
25. McDonald HY, Wojtowicz JM. Dynamics of neurogenesis in the dentate gyrus of adult rats. *Neurosci Lett.* 2005;385:70-5.
26. Castren E, Rantamäki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. *Dev Neurobiol.* 2010;70:289-97.
27. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, et al. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analysis on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry.* 2014;19:791-800.
28. Ignacio ZM, Réus GZ, Abelaria HM, et al. Epigenetic and epistatic interactions between serotonin transporter and brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism: insights in depression. *Neuroscience.* 2014;275:455-68.
29. Boldrini M, Underwood MD, Hen R, et al. Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacol.* 2009.
30. Hanson ND, et al. Depression, antidepressants, and neurogenesis: a critical reappraisal. *Neuropsychopharmacology.* 2011;34:2376-89.
31. Snyder JS, Soumier A, Brewer M, et al. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature.* 2011;476:458-61.
32. Xu Y, Hackett M, Carter G, et al. Effects of Low-Dose and Very Low-Dose Ketamine among Patients with Major Depression: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;1-15. (PMID: 26578082).
33. Abdallah CG, Sanacora G, Duman RS, et al. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics. *Annu Rev Med.* 2015;66:509-23.
34. Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): actions at serotonin receptors may enhance downstream release of four pro-cognitive neurotransmitters. *CNS Spectr.* 2015;20:331-6.
35. Dale E, Pehrson AL, Jeyarajah T, et al. Effects of serotonin in the hippocampus: how SSRIs and multimodal antidepressants might regulate pyramidal cell function. *CNS Spectr.* 2016;21(2):143-61.
36. Patel A. Review: the role of inflammation in depression. *Psychiatr Danub.* 2013;25 Suppl 2:216-23.
37. Haroon E, Fleischer CC, Felger J, et al. Conceptual convergence: increased inflammation is associated with increased basal ganglia glutamate in patients with major depression. *Mol Psychiatr.* 2016;21(10):1351-7.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se

Behandling av depression hos barn och ungdomar

Håkan Jarbin

Sammanfattning

Depression förekommer hos barn och är vanligt bland ungdomar. Det är den viktigaste och vanligaste förklaringen till funktionsnedsättning och självmord. Risken för återinsjuknande vid depression är mycket hög.

Depression uppstår i samspelet mellan ärftlig risk och en lång rad faktorer hos individ och familj samt belastningar i miljön. Detta kräver en bred och systematisk diagnostisk utredning och kartläggning av symtom, funktionspåverkan och påverkande faktorer.

Psykopedagogisk basbehandling (PB) bör vara första steget i behandlingen och ges före specifik psykoterapi eller läkemedelsbehandling. PB innebär att strukturerat genomföra psykopedagogiska insatser med fokus på depression. PB fokuserar på att återfå vardagsrutiner, öka aktivitetsnivån, minska skolbelastningen och hantera stress i familjen inklusive en eventuell pågående depression hos förälder. Exempelvis behöver behoven av adekvat sömn, mat och fysisk aktivitet tillgodoses.

Strukturerad psykopedagogisk (psykosocial) behandling tillsammans med kognitiv beteendeterapi (KBT) eller interpersonell terapi (IPT) har god effekt vid lindrig depression. KBT kan vara särskilt gynnsamt för att förhindra återinsjuknanden och kan kombineras med medicinering, men vid medelsvår till svår depression ges KBT först efter initial förbättring med PB eller läkemedelsbehandling.

Fluoxetin är förstahandsmedel och bör övervägas om PB inte gett effekt efter cirka fyra till åtta veckor vid medelsvår depression eller två veckor vid svår depression. Suicidalitet och aggressivitet ska monitoreras jämte längdtillväxt, biverkningar och symtom.

Sertralin eller escitalopram är andrahandsmedel men inte godkända för behandling av depression hos barn och ungdomar.

Vid svårbehandlad (terapieresistent) depression kan kombinationsbehandling med selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och bupropion, mirtazapin eller litium övervägas, men då med särskilt noggrann uppföljning av effekt och biverkningar då vetenskaplig dokumentation är otillräcklig eller saknas.

Elektrokonvulsiv behandling (ECT) bör övervägas vid svår depression med påtaglig suicidrisk och där läkemedelsbehandling inte gett effekt.

Bakgrund Symtom

Kärnan i depression är ett episodiskt förlopp och minst ett kärnsymtom i form av nedstämdhet eller anhedoni enligt DSM-5, och är detsamma för både barn och vuxna. En skillnad är att nedstämdhet hos barn och unga istället kan uttryckas som irritabilitet. Man ska addera duration och

omfattning av nedstämdhet och irritabilitet när kriteriet ska värderas diagnostiskt. En annan skillnad är att diagnosen kronisk depression, som i ICD-10 benämns ”dystymi” och i DSM-5 ”ihållande depression”, hos barn sätts efter ett år av depressiva besvär istället för efter två år hos vuxna.

Depression har mycket olika svårighetsgrad och symtombilden färgas också av ålder och utvecklingsnivå. Hos yngre ser man mer irritabilitet, utbrott, kort stubin och kroppsliga symtom, medan melankola symtom är mindre vanliga jämfört med hos vuxna (1).

Samsjuklighet vid depression är mycket vanligt och uppemot hälften har två eller fler samtidiga diagnoser. Det rör sig om både emotionella och beteendestörningar, och vanligast är ångeststörningar följt av beteendestörningar, adhd och substansbrukssyndrom (1).

DSM-5 har infört en ny depressionsdiagnos i form av dysforiskt syndrom med debut under barndom och tonår (DMDD). Denna diagnos ska enbart ställas mellan sex och 18 års ålder. Kärnsymtomen är en irritabel eller argstint sinnesstämning och återkommande häftiga vredesutbrott under minst ett år. DMDD introducerades i DSM-5 främst för att minska överdiagnostik av bipolära syndrom bland barn i USA. Retrospektiva studier anger förekomst runt 1 % (2). Långtidsuppföljning av en av dessa studier visar en förhöjd risk för depression och ångest, samt mycket dålig psykosocial prognos vid 25 års ålder för de cirka 4 % av barn som någon gång uppfyllt kriterier för DMDD (3). Det saknas studier av behandling då diagnosen är helt ny. I förarbetena till ICD-11 betonas att långvarig irritabilitet hos barn är lite studerat och behäftat med allvarlig prognos, men man föreslår att symtombilden blir en specifikation till trotsyndrom, som DMDD har mycket gemensamt med. Detta beslut grundar sig på att empiriskt och neurobiologiskt stöd för DMDD som en separat diagnos är bristfälligt.

Epidemiologi

Depression är vanligt och når efter puberteten samma förekomst som hos vuxna. Före pubertet drabbas pojkar och flickor i lika stor utsträckning med en förekomst på 2 %, medan 4–8 % av tonåringar är drabbade och då mest flickor, 2–3:1 (4,5). Vid 18 års ålder har 15 % av unga någon gång haft en episod av depression, och 9 % en depression med svår funktionsnedsättning (6).

Dystymi förekommer hos 1 % av svenska tonåringar (5). Depressiva besvär utan att nå upp till kriterier för diagnos förekommer hos uppemot 10 % av unga (1). Detta är förenat med en betydande risk för att utveckla depression och funktionsnedsättning, samt för självmord (1,7).

Prognos

Depression är globalt den vanligaste sjukdomsorsaken till funktionsnedsättning. Detta är särskilt framträdande i en

yngre åldersgrupp i utvecklade länder, där depression är den mycket klart dominerande orsaken (8).

Självmod är efter trafikolyckor den näst vanligaste orsaken till dödsfall bland äldre tonåringar (9). Bland de tonåringar som suiciderat var depression den vanligaste diagnosen. Ungdomsdebut av depression medför en ökad risk för suicidalitet senare i livet jämfört med vuxendebut.

Depression leder till ökad risk för en lång rad negativa utfall. Depression försämrar skolresultat, utbildningsnivå, social mognad och både fysisk och psykisk hälsa som vuxen (10,11). Risken för senare substansbruk är ökad (1).

”Depression är globalt den vanligaste sjukdomsorsaken till funktionsnedsättning”

De allra flesta unga tillfrisknar efter en första episod av depression men risken för återinsjuknande är hög. Efter två år har 20–60 % och efter fem år har 50–70 % återinsjuknat i en ny episod (1,7). Inte sällan kvarstår funktionsnedsättning och vissa residualsymtom efter att depressionen har avklingat (1).

Ett insjuknande i depression kan vara del av en manodepressiv sjukdom. Livstidsrisken för en framtida episod av mani uppskattas till 1–2 % per år eller ungefär 20 % (1,12). Detta är i linje med uppföljning av TADS-studien där 6 % av ungdomar som haft en depressiv episod drabbats av en mani under fem års observation (13). Risken är större vid ungdomsdebut jämfört med vid vuxendebut av depression (12,14).

Prognostiska faktorer som ökar risken för insjuknande i depression eller för ett mer kroniskt förlopp, kopplas både till barnet och till faktorer i omgivningen. Depression hos mamman ökar risk för insjuknande hos barnet (15) och leder till att psykologisk behandling av barnet inte har effekt (16,17). Prognosen försämras vid ett mer långdraget förlopp, mer uttalade symtom, uppgivenhet, samsjuklighet, kvarstående symtom, konflikter i familjen och en negativ kognitiv stil hos barnet (1). TORDIA-studien lyfte särskilt fram betydelsen av anhedoni, agitation, sömnstörning, belastning i form av familjekonflikter och skolgången.

Etiologi

Ärftlighet är den enskilt viktigaste faktorn för depression och förklarar 40 % av insjuknandena. Miljöfaktorer som ökar risk för insjuknande är konflikter i familjen, skilsmässa hos föräldrar, bristande omsorg, övergrepp, fattigdom och påfrestande livshändelser. Risk för insjuknande påverkas även av barnets kognitiva stil men också av psykisk och somatisk samsjuklighet (1).

Diagnostik

Epidemiologiska studier har visat att underdiagnostik av depression är ett större problem hos tonåringar än hos vuxna. Man bör därför ha en hög beredskap för att screena för depression hos samtliga barn och ungdomar som söker för psykiska besvär. Screening bör innefatta frågor om ned-

stämdhet, irritabilitet, anhedoni och dödstankar (1) och ställas till både barn och förälder (7). Diagnosen ställs på symtombeskrivning där värdering av funktionsnedsättning för varje symptom krävs för att bedöma om diagnos uppfylls. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) fann 2012 att *Child Behavior Checklists* (CBCL:s) affektiva del och *Beck Depression Index* (BDI)-I har tillräckligt stöd som screeningverktyg medan andra både halv- och helstrukturerade intervjuer samt skattningsskalor för barn och unga är otillräckligt studerade (18). Internationellt sett är *Mood and Feelings Questionnaire* (MFQ) validerad både i befolkningen och i kliniska grupper av tonåringar med goda resultat både för screening och för att mäta förändring. *Quick Inventory of Depressive Symptomatology in Adolescents* (QIDS-A17) har visat förmåga att mäta depressionsgrad hos tonåringar. MFQ och QIDS-A17 finns nu i svenska översättningar på Svenska föreningen för barn- och ungdomspsykiatri (SFBUP) webbplats, www.svenskabupforeningen.se/medlemorg.

”Underdiagnostik av depression är ett större problem hos tonåringar än hos vuxna”

Behandling

Psykopedagogisk basbehandling

Psykopedagogisk basbehandling (PB) (*brief psychosocial intervention, BPI*) saknar i litteraturen en enhetlig definition och manual, och begreppen psykopedagogisk och psykosocial används här överlappande. BPI utgörs av en pragmatisk syntes av erfarenhetsbaserade interventioner. Evidens ger indirekt stöd för att BPI är en rimlig basnivå av behandling att först ges ensam och som sedan kan kombineras med antidepressiv behandling, särskilt vid medelsvår till svår depression. I den engelska ADAPT-studien på ungdomar i åldern 11–17 år med medelsvår eller svår depression gavs initialt en kort psykopedagogisk behandling med fokus på information och utbildning om depression, stöd till familj, uppföljning av symtom, samarbete med skola, samsjuklighet och problemlösning. Funktionsnivån var kraftigt påverkad av depression och hälften av ungdomarna hade en allvarlig funktionspåverkan. Trots detta svarade 22 % av ungdomarna på några psykopedagogiska samtal. Dessa ungdomar exkluderades och ingick inte i den efterföljande randomiserade kontrollerade studien. De kvarvarande ungdomarna (n = 208) fick fluoxetin och BPI, och hälften randomiserades till att dessutom få individuell kognitiv beteendeterapi (KBT) och därmed nästan fyra gånger större omfattning av samtal. Det var ingen skillnad i respons mellan grupperna efter sju månader (19). Eftersom studien inte var designad för att testa effekten av psykopedagogisk behandling jämfört med ingen behandling så går det inte att uttala sig om BPI:s effekt på depressionssymtomen, men fluoxetin med tillägg av BPI var lika bra som fluoxetin med tillägg av en betydligt mer omfattande KBT.

Vid medelsvår depression i klinisk vardag kan man förmoda att placebo svaret kan vara uppemot 60 %. Därmed är det rimligt att inte inleda antidepressiv farmakologisk behandling förrän PB provats i 4–8 veckor. En översikt över tolv randomiserade kontrollerade studier (RCT:s) av barn och unga med depression visade en placeborespons på 47 %, och denna var starkt korrelerad till antal kliniker som deltog i studien och i mindre grad till svårighetsgrad av depression. Placebo svaret utgjorde en mycket större skillnad mellan studierna än svaret på aktiv medicinering. Nyare studier visade ett högre placebo svar, som närmade sig 60 % (20). Detta ligger väl i linje med de senaste RCT:s, som haft ett placebo svar runt 60 % (21–23) och därmed kan anses vara misslyckade studier med felaktigt selekterad patientgrupp för utvärdering av farmakologisk behandling. Slutsatsen blir att nyare studier med många deltagande kliniker verkar ha en sämre precision av diagnostik och därmed selektera patienter av lägre svårighetsgrad, även om rapporterade poäng på symtomskalor är grovt sett desamma som i de äldre studierna. De nyare studierna kan anses ligga närmare kvaliteten på diagnostiken i den kliniska vardagen jämfört med de äldre studierna med bättre kvalitet på diagnostiken och lågt placebo svar.

”PB innebär också att ge kunskap om sjukdomen och hur dess konsekvenser kan hanteras”

Den engelska BPI har utgjort grunden i SFBUP:s ”psykosocial basbehandling”, som i behandlingsrekommendationen *Läkemedelsbehandling av depression, ångestsyndrom och tvångssyndrom hos barn och vuxna* benämns ”Psykopedagogisk basbehandling” (PB). Modellen har manualiserats inom SFBUP:s ”Deptyftet”, www.deptyftet.se, och innebär att strukturerat genomföra psykopedagogiska insatser med fokus på depression. PB ges i dialog och i samspel med barnet och familjen med syfte att påverka familjens förståelse för hur depressionen uppstått och vidmakthålls. PB innebär också att ge kunskap om sjukdomen och hur dess konsekvenser kan hanteras. Dessutom ingår att barn och familj får en förståelse för hur barnets hela livssituation och vardagsliv vidmakthåller den psykiska ohälsan. Behandlingen sker mestadels med hela familjen och med ett stödjande och lösningsfokuserat förhållningssätt. PB fokuserar på att återfå vardagsrutiner, öka aktivitetsnivån, minska skolbelastningen och hantera stress i familjen inklusive en eventuell pågående depression hos förälder.

Psykologisk behandling

Psykologisk behandling är effektiv vid lindrig depression eller depressiva besvär. Tre systematiska översikter (SÖ) värderar kognitiv beteendeterapi (KBT) vid lindrig till medelsvår depression (24–26). I en SÖ av barn (n = 523) mellan 9 och 12 års ålder med depressiva besvär gavs KBT

mestadels i gruppformat i skolmiljön, och jämfördes med kontrollgrupp från väntelista. Effektstorlek för minskade depressionssymtom vid självskattning var 0,5–0,7 till fördel för KBT. I en SÖ av barn och ungdomar (n = 1 289) i åldern 9–18 år gav KBT enskilt eller i grupp 15 % fler med respons jämfört med väntelista eller rutinvård. En SÖ av ungdomar mellan 12 och 17 års ålder med minst medelsvår egentlig depression jämförde KBT mot antidepressiv medicinering. Antidepressiva gav då oftare remission än KBT men med ett osäkrare vetenskapligt underlag (n = 475). Interpersonell terapi (IPT) har visat effekt vid lindrig depression eller depressiva besvär hos ungdomar i åldern 12–18 år vad gäller respons (n = 83) eller symtomförbättring (n = 260) jämfört med rutinvård.

Det saknas vetenskapligt underlag för att värdera effekt av psykodynamisk terapi, systemisk familjeterapi, anknytningsbaserad familjeterapi och *mindfulness*-baserad stressreduktion vid lindriga till medelsvåra depressiva besvär hos barn och ungdomar (27). Stödet för effekt av konditionsträning är begränsat men har ökat både hos vuxna och hos ungdomar med depression.

Läkemedelsbehandling

Nyare antidepressiva läkemedel

En SÖ från 2012 med RCT:s på selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och andra nyare antidepressiva jämfört med placebo vid egentlig depression (n = 3 335) visar en signifikant effekt till fördel för läkemedel vad gäller minskade symtom och respons (28). Inklusionskriterium är genomgående medelsvår till svår depressiv episod medan unga med påtaglig suicidalitet eller sjukhusvård exkluderas. På substansnivå kunde minskade symtom ses vid behandling med fluoxetin, sertralin och escitalopram men inte med paroxetin, citalopram, venlafaxin eller mirtazapin. Signifikant ökad andel med respons kunde ses vid behandling med fluoxetin och sertralin. Subgruppsanalys av studier på venlafaxin har visat respons bland ungdomar men inte bland barn.

En betydande svårighet vid analys av evidensen är den stora skillnaden i placeborespons. Studierna på fluoxetin är mestadels av något äldre datum och har en lägre placeborespons på 33–37 %. Studier av övriga antidepressiva uppvisar placeborespons på 45–61 % samtidigt som responsen på antidepressiva läkemedel ligger runt 60 % (20). De senaste stora RCT:s (n = 1 108) av duloxetin vs fluoxetin vs placebo (21,23) respektive selegilinplåster vs placebo (22) hade inklusionskriteriet minst medelsvår depression, men placeboresponsen låg där runt 60 % och varken fluoxetin som referenssubstans eller de nyare medlen var bättre än placebo. Dessa studier kan anses vara misslyckade snarare än negativa då referenssubstansen inte skiljde sig från placebo. En nyare RCT med escitalopram (n = 165) förlängdes till sex månader och visade ökad respons och remission jämfört med placebo svar på 50 % för respons och 35 % för remission (29).

Texasalgoritmen för farmakologisk behandling av depression hos unga anger att bupropion kan övervägas som tredjehandsval (30). Det saknas RCT för bupropion till unga med depression. En liten öppen studie (n = 27) angav att ungdomar i åldern 11–16 år med depression och adhd fick respons på depressionssymtomen. Hos vuxna med depression

har bupropion i översikter visat effekt jämförbar med venlafaxin eller SSRI, men med lägre grad av biverkningar. Bupropion tolereras oftast väl. En SÖ hos vuxna av farmakologisk behandling av adhd med fokus på bupropion fann inga avbrytanden av behandling kopplade till bupropion (n = 62). En RCT av adhd hos barn fann biverkningar på nivå med metylfenidat (n = 40). En RCT för rökavvänjning hos ungdomar (n = 134) såg något ökade biverkningar av bupropion i form av huvudvärk, irritabilitet och sömnstörning jämfört med placebo. Ökad risk för epileptiska anfall hos ungdomar finns beskrivna.

Det krävs observans för nyttillkommen suicidalitet när antidepressiva ges till unga. Risken för självmordsbenägenhet för de nyare antidepressiva är ökad till 4,0 % jämfört med 2,5 % för placebo. Venlafaxin är den enda enskilda substansen med särskilt förhöjd suicidalitet, men riskökningen anses vara en klasseffekt (28). Det föreligger en ökad risk även för aggressivitet (31). De nyare studierna (n = 1 108) noterade dock inte någon signal för ökad suicidalitet eller självska- beteende (21–23). Detta kan ses mot bakgrund av en sannolikt lägre depressionsgrad i dessa studier. Det saknas belägg för att behandling med antidepressiva läkemedel till unga ökar risken för fullbordat självmord. Evidensen pekar snarare i motsatt riktning (32,33).

”En betydande svårighet vid analys av evidensen är den stora skillnaden i placeborespons”

Andra biverkningar av SSRI är ofta milda men något mer uttalade för venlafaxin och duloxetin. Längdtillväxten bör monitoreras. Den systematiska översikten fann att nyare antidepressiva ger en liten men signifikant ökad risk för milda biverkningar (28). För enskilda substanser var detta signifikant endast för fluoxetin. En detaljerad beskrivning av biverkningsmönstret hos SSRI ges i bakgrundsdokumentet [Behandling av tvångssyndrom hos barn och ungdomar](#). Venlafaxin gav signifikant ökad puls, blodtryck och hudförändringar jämfört med fluoxetin (34). De senaste RCT:s har haft en särskilt noggrann monitorering av biverkningar. Duloxetin gav mer magbesvär, huvudvärk, trötthet och fler avbrytanden jämfört med fluoxetin och placebo. Man såg även enstaka patienter med lätt förhöjt blodtryck av duloxetin (21,32). Fluoxetin och selegilin tolererades väl och var jämförbara med placebo (22). Patienterna följdes utan placebo-kontroll upp till nio månader med fortsatt god tolerabilitet, men med ett observandum för längdtillväxten vid behandling med fluoxetin. Patienterna minskade från 48:e till 45:e åldersnormerade percentilen i längd, vilket innebär ett tapp av 0,05 SD i längd (33). Detta motsvarar 3 mm på gruppnivå men kan vara mer hos enskilda individer. Fynden ligger i linje med data som nästan uppnådde trend för minskad längdtillväxt vid sex månaders behandling med fluoxetin, och stöds av försök på djur och av att serotonin är involverat i tillväxt.

Tricykliska antidepressiva (TCA)

Tricykliska antidepressiva (TCA) uppvisar viss effekt hos tonåringar med depression men användning begränsas kraftigt av att biverkningar är betydligt vanligare än hos nyare läkemedel och att toxiciteten vid överdos av TCA är allvarlig. En SÖ av TCA (n = 462) med små RCT:s av lägre kvalitet visade ingen effekt på respons men en liten effekt på symtomreduktion jämfört med placebo (34). Effekten var tydligare enbart på tonåringar medan barn inte visade någon tendens till effekt. Biverkningar i form av yrsel, ortostatism och illamående var vanliga medan suicidaliteten inte studerades i dessa äldre studier.

En SÖ som inkluderade både tricykliska och nyare antidepressiva (n = 3 069) visade resultat i linje med översikterna ovan. *Number needed to treat* (NNT) var lägre med nyare läkemedel än med TCA, samt lägre hos tonåringar än hos barn med depression (35).

Kombinationsbehandling med flera läkemedel

Att komma till rätta med eventuell sömnstörning är en viktig faktor för tillfrisknandet. Läkemedelsverkets kunskapsdokument *Sömnstörningar hos barn*, www.lv.se/somnstorningar-hosbarn, anger att sömnhygien är första valet, följt av melatonin och i tredje hand mirtazapin.

Det vetenskapliga underlaget är mycket tunt eller saknas för kombinationsbehandling av antidepressiva läkemedel. Texasalgoritmen anger utifrån data bland vuxna att man med stor försiktighet och noggrannhet kan kombinera antidepressiva om monoterapi inte gett tillräcklig effekt. Man pekar på möjliga kombinationer av SSRI med mirtazapin, bupropion eller litium (30).

Kombinationsbehandling med läkemedel och psykoterapi

Det finns ett mycket begränsat stöd för att kombinera farmakologisk behandling med KBT i akutskedet. En mer rationell kombination vid lindrig till medelsvår depression kan vara att efter PB välja KBT eller IPT. Vid medelsvår till svår depression kan man inleda med PB och vid bristande respons pröva antidepressiva läkemedel, medan KBT eller IPT vid svårare depressioner bäst kan ges efter en viss förbättring på läkemedel eller psykopedagogisk basbehandling. En systematisk Cochrane-översikt baserad på tre RCT:s (n = 378) visade en trend till ökad remission med kombinationsbehandling jämfört med enbart behandling med SSRI (26). En engelsk systematisk översikt inkluderade även ADAPT-studien (19) och TORDIA-studien (34) och baseras således på fem studier (n = 536). Efter tolv veckors kombinationsbehandling sågs ingen skillnad i symtom mot enbart SSRI vid bedömskattning eller självrapport eller i suicidalitet, men funktionsnivån var bättre (39).

Stegvis behandling där KBT adderas i ett andra steg är en alternativ kombinationsmöjlighet. En RCT randomiserade unga i åldern 8–17 år med depression som svarat på sex veckors behandling med fluoxetin (n = 144), till fortsatt behandling med fluoxetin eller till kombinationen fluoxetin och KBT. Man såg inte någon skillnad i tid till remission

mellan grupperna men risken för ett återinsjuknande under 30 veckors observation var väsentligt lägre (9 % vs 26,5 %) för de som även fått KBT (40). Detta är i linje med två studier som visat att unga med tidigare depression eller hög risk för depression, som ges KBT när de har subsyndromal nivå av depressiva besvär får bestående effekt med lägre risk för återinsjuknande både efter sex månader och upp till sex år framåt i tiden (16). Ett observandum är att i båda studierna var denna effekt helt uttraderad om en förälder hade en episod av depression samtidigt som KBT-behandling gavs.

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

ECT har inte utvärderats för ungdomar i kontrollerade studier. Kunskap vilar på kohortstudier och data från vuxna. Resultaten för ungdomar är samstämmiga med studier på vuxna, som visat en måttlig till stor effekt på symtomen vid svår depression. Biverkningsbilden med övergående illamående, huvudvärk och minnesstörningar är likartad (27).

Referenser

- Birmaher B, Brent D, Bernet W, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(11):1503-26.
- Copeland WE, Angold A, Costello EJ, et al. Prevalence, comorbidity, and correlates of DSM-5 proposed disruptive mood dysregulation disorder. *Am J Psychiatry*. 2013;170(2):173-9.
- Copeland WE, Shanahan L, Egger H, et al. Adult diagnostic and functional outcomes of DSM-5 disruptive mood dysregulation disorder. *Am J Psychiatry*. 2014;171(6):668-74.
- Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, et al. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(11):1427-39.
- Olsson G, von Knorring AL. Depression among Swedish adolescents measured by the self-rating scale Center for Epidemiology Studies-Depression Child (CES-DC). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1997;6(2):81-7.
- Merikangas KR, He JP, Burstein M, et al. Service utilization for lifetime mental disorders in U.S. adolescents: results of the National Comorbidity Survey-Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(1):32-45.
- Thapar A, Collishaw S, Potter R, et al. Managing and preventing depression in adolescents. *BMJ*. 2010;340:c209.
- Patel V, Flisher AJ, Hetrick S, et al. Mental health of young people: a global public-health challenge. *Lancet*. 2007;369(9569):1302-13.
- Wasserman D, Hoven CW, Wasserman C, et al. School-based suicide prevention programmes: the SEYLE cluster-randomised, controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9977):1536-44.
- Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, et al. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(12):1575-83.
- Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR. Major depressive disorder in older adolescents: prevalence, risk factors, and clinical implications. *Clin Psychol Rev*. 1998;18(7):765-94.
- Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness, Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. Second edition ed. New York: Oxford University Press; 2007. p. 119-54.
- Curry J, Silva S, Rohde P, et al. Recovery and recurrence following treatment for adolescent major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):263-9.
- Williams JM, Barnhofer T, Crane C, et al. Pre-adult onset and patterns of suicidality in patients with a history of recurrent depression. *J Affect Disord*. 2012;138(1-2):173-9.
- Weissman MM, Pilowsky DJ, Wickramaratne PJ, et al. Remissions in maternal depression and child psychopathology: a STAR*D-child report. *JAMA*. 2006;295(12):1389-98.
- Brent DA, Brunwasser SM, Hollon SD, et al. Effect of a cognitive-behavioral prevention program on depression 6 years after implementation among at-risk adolescents: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(11):1110-8.
- Garber J, Clarke GN, Weersing VR, et al. Prevention of depression in at-risk adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(21):2215-24.
- SBU. Diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), 2012.
- Goodyer IM, Dubicka B, Wilkinson P, et al. A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression treated by selective serotonin reuptake inhibitors. The ADAPT trial. *Health Technol Assess*. 2008;12(14):iii-iv, ix-60.
- Bridge JA, Birmaher B, Iyengar S, et al. Placebo response in randomized controlled trials of antidepressants for pediatric major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2009;166(1):42-9.
- Atkinson SD, Prakash A, Zhang Q, et al. A double-blind efficacy and safety study of duloxetine flexible dosing in children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(4):180-9.
- DelBello MP, Hochadel TJ, Portland KB, et al. A double-blind, placebo-controlled study of selegiline transdermal system in depressed adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(6):311-7.
- Emslie GJ, Prakash A, Zhang Q, et al. A double-blind efficacy and safety study of duloxetine fixed doses in children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(4):170-9.
- Arnberg A, Ost LG. CBT for children with depressive symptoms: a meta-analysis. *Cogn Behav Ther*. 2014;43(4):275-88.
- Watanabe N, Hunot V, Omori IM, et al. Psychotherapy for depression among children and adolescents: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116(2):84-95.
- Cox GR, Callahan P, Churchill R, et al. Psychological therapies versus antidepressant medication, alone and in combination for depression in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014;(11). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008324.pub3/abstract>.
- Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångest-syndrom. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2016/2016-12-6>
- Hetrick Sarah E, McKenzie Joanne E, Cox Georgina R, et al. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2012;(11). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004851.pub3/abstract>.
- Findling RL, Robb A, Bose A. Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(7):468-80.
- Hughes CW, Emslie GJ, Crismon ML, et al. Texas Children's Medication Algorithm Project: update from Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Major Depressive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(6):667-86.
- Sharma T, Guski LS, Freund N, et al. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ*. 2016;352:i65.
- Bridge JA, Greenhouse JB, Weldon AH, et al. Suicide trends among youths aged 10 to 19 years in the United States, 1996-2005. *JAMA*. 2008;300(9):1025-6.
- Isacson G, Rich CL. Antidepressant drugs and the risk of suicide in children and adolescents. *Paediatr Drugs*. 2014;16(2):115-22.
- Brent D, Emslie G, Clarke G, et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(8):901-13.
- Findling RL, Groark J, Chiles D, et al. Safety and tolerability of desvenlafaxine in children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(4):201-9.
- Emslie GJ, Wells TG, Prakash A, et al. Acute and longer-term safety results from a pooled analysis of duloxetine studies for the treatment of children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(4):293-305.
- Hazell P, Mirzaie M. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013;(6). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002317.pub2/abstract>.
- Tsapakis EM, Soldani F, Tondo L, et al. Efficacy of antidepressants in juvenile depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2008;193(1):10-7.
- Dubicka B, Elvins R, Roberts C, et al. Combined treatment with cognitive-behavioural therapy in adolescent depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2010;197(6):433-40.
- Kennard BD, Emslie GJ, Mayes TL, et al. Sequential treatment with fluoxetine and relapse-prevention CBT to improve outcomes in pediatric depression. *Am J Psychiatry*. 2014;171(10):1083-90.

Behandling av tvångssyndrom hos barn och ungdomar

Tord Ivarsson, Lena Wallin

Sammanfattning

Tvångssyndrom (engelska *Obsessive Compulsive Disorder*, OCD) kännetecknas av tvångshandlingar som avser neutralisera de påträngande tvångstankarna och den ångest, känsla av äckel, avsky eller obehag som följer. Undvikande av situationer som väcker tvångstankar och obehag är mycket vanligt.

Etiologin är heterogen, ännu ofullständigt klarlagd och kan ofta inte fastställas i det enskilda fallet, men anses handla om samspel av genetik, miljö, fysiologi och livshändelser. Tvångssyndrom förekommer hos cirka 0,5–2 % av barn och ungdomar. Obehandlat är tillståndet ofta långdraget och fluktuerande med uttalad påverkan på funktion och livskvalitet. Samsjuklighet är vanligt, cirka 80 % med tics, adhd, autism, depression och ångestsyndrom. Dessa associerade tillstånd kan medföra ytterligare påfrestning, bidra till och vidmakthålla tvångssymtomen, försämra behandlingssvar och kan behöva åtgärdas först.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) med exponering och responsprevention rekommenderas i första hand vid OCD hos barn och ungdomar och har god evidens och god effekt. Läkemedelsbehandling med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) har god evidens men måttlig effekt och bör ges först efter att KBT prövats i tillräcklig omfattning och av personal med kompetens för uppgiften, då det kan anses klart att behandlingen inte fungerat adekvat. SSRI ska inte ersätta KBT. SSRI kan behöva ges som tillägg till KBT för att öka förutsättningarna att klara exponeringsbehandlingen i vissa svåra fall. Byte till SSRI kan också vara indicerat om KBT inte kan genomföras.

Om svåra symtom kvarstår trots adekvat behandling med KBT och SSRI kan tillägg av låg dos atypiska neuroleptika prövas. Denna tilläggsbehandling har ett visst, men otillräckligt vetenskapligt stöd och effekt och biverkningar ska utvärderas systematiskt.

Inledning

Barn och ungdomar med oönskade tankar (till exempel om smuts, baciller eller om farliga saker som kan hända) upplever dem som påträngande och förenade med besvärande ångest, äckel/avsky eller obehag. Därför agerar de med målet att neutralisera det ”farliga” och för att dämpa oron genom ritualiserade (målinriktade) beteenden och undvikanden (1). Tillståndet som finns hos cirka 0,5–2 % av barn och ungdomar (2,3) är ofta förenat med påtaglig funktionspåverkan (4). Dessutom har de ofta andra psykiska problem, cirka 80 % har diagnostiserbara sådana och utöver det subkliniska symtom (5). Barnens livskvalitet påverkas mycket negativt av symtomen, än mer uttalat då samsjuklighet förvärrar situationen (6). För en mer utförlig beskrivning se (7).

Bedömning och diagnostik bör göras strukturerat för att identifiera eventuell samsjuklighet och för differentialdiagnostik. I bedömningen bör också grad av familjeanpassning till OCD:n och den psykosociala situationen värderas utifrån hur dessa möjliggör eller begränsar behandlingen. I kartläggningen inför behandling samt för uppföljning och utvärdering av behandlingen rekommenderas symtomskattning med *Children’s Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (CY-BOCS).

Samsjukligheten för ofta med sig frågan om i vilken sekvens behandlingen ska ges. Framför allt bör man behandla tillstånd med måttlig till allvarlig inverkan på exekutiva funktioner (till exempel adhd) då OCD-behandlingen annars kan påverkas negativt.

”Barnens livskvalitet påverkas mycket negativt av symtomen”

Behandling

I samband med att OCD noggrant kartläggs och diagnostiseras ska psykopedagogisk behandling (PB) ges, med allmän information om barnets diagnos och behandlingsalternativ. Även specifik information utifrån kartläggningen av samsjuklighet och vidmakthållande faktorer samt basala råd för att påverka sjukdomstillståndet bör ges, som att tillgodose barnets behov av adekvat sömn, mat och fysisk aktivitet. Dessutom kan stöd i att hantera stressorer och ångest vara av värde, liksom basala tekniker för att hantera ångest samtidigt som man lär sig att stegvis utsätta sig för rädsloväckande situationer och minska undvikanden (Rekommendationsgrad D). En begränsad andel av patienter med OCD svarar på sådan ospecifik behandling. I flertalet fall övergår man utan onödig fördröjning till den mer specifika PB som ingår i specifik OCD-behandling.

Evidensbaserad behandling vid OCD innefattar psykologisk behandling i form av kognitiv beteendeterapi (KBT), eller läkemedel som hämmar återupptaget av serotonin i synapserna.

KBT baseras på exponering för de situationer som utlöser tvångstankarna på ett kontrollerat, konsekvent och stegvist sätt, samtidigt som man tränar barnet att inte agera för att neutralisera faran eller lindra ångesten, så kallad exponering med responsprevention (ERP) (8). Psykopedagogik och kognitiva interventioner ges för att barnet ska få en förståelse för tanken bakom metoden och för att möjliggöra ERP. En aktiv terapeut som planerar behandlingen så att även de svåraste symtomen och situationerna hinns med inom ramen för en tidsbegränsad terapi (vanligen 12–14 veckor) ger goda förutsättningar. Stöd från föräldrarna kring de dagliga träningsmomenten som bygger vidare på terapitimmarna är centralt.

Beroende på familjens förutsättningar kan ytterligare familjeinterventioner behövas för att möjliggöra ERP-träningen (8).

Läkemedel som hämmar återupptaget av serotonin (SRI), specifika sådana (SSRI) samt tricykliska (TCA), påverkar de hjärnkretsar som styr målinriktade beteenden. Verkningsmekanismerna och verkningarna av dessa läkemedel är ofullständigt kända. Deras effekt på OCD-symtom visades först i en randomiserad kontrollerad studie (RCT) av Rapoport och medarbetare (9). Därefter följde ett flertal RCT vilka visade på en pålitlig, om än partiell respons (vid sertralinbehandling cirka 50 % [10]) och få som går i remission (cirka 20 % [11]). Dessutom svarar många patienter svagt och många avbryter. Bland de som fullföljer behandlingen når drygt hälften remission då behandlingen förlängs upp till ett år (12,13).

Evidensen för behandling av OCD hos barn och ungdomar

I de senaste systematiska översikterna framkommer att KBT ger effektivare symtomlindring än både psykologisk placebo-behandling och läkemedelsbehandling med SSRI och TCA (14,15). När KBT utförs på ett konsekvent sätt baserat på en manual, både vid vanliga barnpsykiatriska kliniker och vid specialistcentra, får mer än 70 % en så uttalad förbättring att ytterligare behandling inte behövs (16). Dessutom kan man notera att samtidig SSRI-behandling inte potentierar effekten av KBT (14). KBT däremot förstärker effekten av partiellt svar på SSRI-behandling, och har dessutom likvärdig effekt med sertralin hos patienter som inte svarat på KBT med 14 sessioner (17), och kan därför ses som den mest robusta behandlingsmetoden (14).

Idag ser därför flertalet forskare KBT som förstahandsbehandling vid OCD oavsett svårighetsgrad, en slutsats som även Socialstyrelsens arbetsgrupp för uppdatering av kliniska riktlinjer dragit (se www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellariktlinjer). Riktlinjerna publicerades i remissversion hösten 2016.

Då SSRI-behandling ges till patienter som inte kan medverka i eller svarat på KBT är evidensläget svagt. Som nämndes har sertralin visat sig ha likvärdig effekt med KBT hos patienter som inte svarat på KBT (14 sessioner) (17), och möjligen är SSRI-behandling att föredra om denna typ av patient också har en ticssjukdom (18). I andra studier, då SSRI getts som första behandling, har däremot samsjuklighet med tics visat sig leda till sämre resultat. Av patienter som fått utvidgad KBT (24 sessioner) men inte svarade och därefter gavs sertralin, svarade bara två av elva på behandlingen i en öppen fortsättningsstudie (19) av ovannämnda RCT (17).

”Behandlingen måste bedrivas aktivt med sikte på remission”

Vad gäller patienter som inte önskar delta i KBT saknas data men sannolikt svarar de som behandlingsnaiva patienter i övrigt, till exempel om SSRI ges för att god KBT inte finns tillgänglig. Behandlingsresultaten motsvarar måttlig effektstorlek ([Hedge’s] $g = -0,43$), likartad mellan de olika SSRI och TCA (se Tabell I) (14). Metaanalytisk metod visar på högre effektstorlek för klomipramin (TCA) än för SSRI (14), i linje med mångas kliniska erfarenhet. Dock är klomipramin-studierna äldre än SSRI-studierna, varför skillnaden kanske kan förklaras av att det vid den tidpunkten inte fanns effektiv behandling tillgänglig så att patienterna var helt behandlingsnaiva. Därför behöver den starkare effekten av klomipramin klarläggas bättre i direkta jämförelser med SSRI.

Tabell I. Läkemedel vid OCD.

Läkemedelssubstans	Startdos	Maxdos	Halveringstid*	Interaktion	Övrigt
Sertralin	12,5–25 mg	200 mg	26 timmar	Lätt till måttlig hämning av CYP2D6	
Fluvoxamin	12,5–25 mg	200 mg**	17–22 timmar vid upprepad dosering	Hämmar framför allt CYP1A2. Interagerar med och driver kraftigt upp nivåerna av klomipramin och melatonin.	Godkänt vid OCD från 8 år
Fluoxetin	5–10 mg	60 mg	2–4 dagar (4 veckor till steady state)	Hämmar CYP2D6	Godkänt vid depression från 8 år
Klomipramin	10–25 mg	200 mg	21 respektive 36 timmar (desmetylklomipramin)	Hämmar CYP2D6	Har många farmakologiska effekter och därav biverkningar

*OBS! Kan variera beroende på barnets ålder

**300 mg enligt FDA (*Food and Drug Administration*)

Läkemedelsbehandling vid OCD – praktiska aspekter Val av SSRI respektive TCA och dosering

Två läkemedel har registrerats på indikationen OCD hos barn och ungdomar, sertralin (från sex år) samt fluvoxamin (från åtta år). Dessutom är evidensen för fluoxetin och klomipramin god (14) varför dessa omnämns i Tabell I (Evidensgrad 1a).

Vanligen, utom hos de yngsta eller känsligaste individerna, kan man börja med den tabellerade startdosen och höja med 25 mg var tredje till femte dag tills man nått en dos som motsvarar 100 mg sertralin, den lägsta dos då man kan förvänta sig visst respons. Hos vissa, framför allt de med neuropsykiatrisk samsjuklighet, kan denna dos räcka, men flertalet behöver högre doser och många maxdos (Tabell I). Behandlingen måste bedrivas aktivt med sikte på remission, då dosen kan minskas till underhållsdos, vanligen i området motsvarande 75–150 mg sertralin.

Biverkningar

Biverkningarna för serotoninåterupptagshämmarna i Tabell I är likartade utom för klomipramin på grund av dess vidare farmakologiska effekter, vilket inkluderar antikolinerga biverkningar. En bra sammanfattning av biverkningar av SSRI och råd om hur de ska hanteras har gjorts av Murphy och medarbetare (20). Exempel på biverkningar är följande:

- Psykiska: aktivering, demotivering, rastlöshet
- Neurologiska: tremor, koordinationsproblem, akatysi, sexuell dysfunktion
- Mage-tarm: magont, diarréer, hård mage
- Övriga: ökad blödningsbenägenhet, ortostatisk blodtryckssänkning

Behandlingsduration

Det finns inga empiriska studier som kan ge vägledning om behandlingsduration, varför rekommendationerna baseras på kliniska erfarenheter. Innan behandlingen avslutas bör patienten först och främst ha gått i remission, vanligen definierad som att poängen på symtomskalan CY-BOCS (baserad på intervju med patienten och föräldern) sjunkit till 10 eller under, något som vanligen tar över ett år i anspråk. Det kan ta kortare tid om KBT ges parallellt, något som är att rekommendera. Dessutom bör man kunnat hantera påfrestningar av olika slag utan återfall i klinisk OCD under ett år. Av många kliniker brukar våren och sommarhalvåret föredras för utsättning. Utsättning bör ske långsamt, med monitorering av utsättningsreaktioner (21) och med stöd av KBT-interventioner om OCD-symtom återkommer.

Byte av SSRI

Om ett första SSRI-läkemedel inte ger avsedd effekt bör ett annat prövas då det, analogt med resultaten från studier vid ångestsyndrom (22), är sannolikt att ett byte kan ge effekt hos cirka hälften av patienterna (RCT saknas). Vid byte är det viktigt att beakta de olika läkemedlens halveringstider, framför allt vid byte från fluoxetin till annat läkemedel med kortare halveringstid, något som kan leda till förhöjd serumkoncentration och i värsta fall ett serotonergt syndrom. Man

måste också beakta den tid det tar till dess att det nya läkemedlet nått *steady state* vad gäller avsedd koncentration, så att det inte blir en ”dip” i serumkoncentrationen vid bytet. I den mån klomipramin används, med dess mer uttalade biverkningar men kanske också bättre effekt, måste monitoreringen av biverkningar, koncentration och effekter ökas. Dessutom bör ett EKG tas före behandlingsstart. Om klomipramin kombineras med fluvoxamin är monitorering och dosanpassning särskilt viktigt på grund av risk för farmakokinetisk interaktion.

Behandlingsrefraktär till KBT och SSRI

Om både god och tillräckligt långvarig KBT prövats tillsammans med adekvat utförd SSRI-behandling upp till maxdos utan effekt, kan augmentering av SSRI-behandlingen prövas. Någon evidens för nyttan baserat på RCT finns inte. Se (23) för en diskussion om de öppna studier som finns och de inferenser man kan dra från vuxenstudier. Den vanligaste augmenteringsstrategin är kombination av ett SSRI och ett andra generationens neuroleptikum (SGA), vanligen aripiprazol eller risperidon, för vilka det finns endast öppna och i flera hänseenden bristfälliga studier (23). Då SGA ger besvärande biverkningar, inte minst metabola, måste en sådan behandling och dess uppföljning kvalitetsmässigt uppfylla de råd som ges i *Neuroleptika vid vissa barnpsykiatriska tillstånd hos barn och ungdomar – behandlingsrekommendation*, www.lv.se/neuroleptikatillbarn (24).

”Av många kliniker brukar våren och sommarhalvåret föredras för utsättning”

PAN(DA)S

Vissa OCD-symtom debuterar urakut/akut då ett tidigare väsentligen friskt barn inom några dygn får allvarliga OCD-symtom och/eller åtstörning, och samtidigt plötslig debut av andra svåra neuropsykiatriska symtom. Dessa kan vara exempelvis ångest, tics, humörinstabilitet, tillbakagång i utvecklingsnivå/beteende, försämrade skolprestationer samt neurologiska symtom och tecken. Det har ansetts att insjuknandet inte kan förklaras inom den vanliga ramen (genetiska faktorer, inlärt beteende och miljöfaktorer i samspel). Akronymerna i rubriken står för *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections* (PANDAS), då infektion med grupp A betahemolytiska streptokocker (GABAS) anses utlösa tillståndet, samt *Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome* (PANS), som i större utsträckning fokuserar på symtombilden och inkluderar andra infektioner liksom andra provocerande faktorer än streptokocker. I dagsläget finns ännu inte fullständig enighet om och vetenskapligt stöd för vad som orsakar, ingår i eller avgränsar tillståndet. I enlighet med Socialstyrelsens riktlinjer vid PAN(DA)S finns inga objektiva test (litteraturen är mycket motsägelsefull). Mycket talar för att misstänkt PANS/PANDAS i det akuta skedet bör bedömas och handläggas som vid misstänkt autoimmun encefalit och

att andra neurologiska och medicinska tillstånd ska uteslutas. Behandling inriktad på infektiösa och/eller immunologiska faktorer, med exempelvis antibiotika, immunglobulin eller plasmaferes, har hittills otillräckligt vetenskapligt stöd enligt Socialstyrelsens remissversion av nationella riktlinjer 2016 (se www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellariktlinjer). Därför bör detta normalt inte ske, med undantag för kvalificerad specialistvård inom ramen för forskning. I övrigt är rådet att behandla symtomatiskt, i enlighet med riktlinjerna inom respektive område.

Referenser

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5 ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Heyman I, Fombonne E, Simmons H, et al. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in the British nationwide survey of child mental health. *Br J Psychiatry*. 2001;179:324-9.
- Zohar AH. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 1999;8(3):445-60.
- Valderhaug R, Ivarsson T. Functional impairment in clinical samples of Norwegian and Swedish children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2005;14(3):164-73.
- Ivarsson T, Melin K, Wallin L. Categorical and dimensional aspects of co-morbidity in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008;17(1):20-31.
- Weidle B, Jozefiak T, Ivarsson T, et al. Quality of life in children with OCD with and without comorbidity. *Health and quality of life outcomes*. 2014;12(1):152.
- Ivarsson T. Tvångssyndrom hos barn och ungdomar. In: Gillberg C, Rastam M, Fernell E, editors. *Barn- och Ungdomspsykiatri*. 3 ed. Stockholm: Natur och Kultur; 2015.
- Weidle B, Christensen K, Englyst I, et al. OCD Behandling steg för steg: En praksismanual. Oslo, Norway: Gyldendal Norsk Forlag AS; 2014.
- Rapoport J, Elkins R, Mikkelsen E. Clinical controlled trial of chlorimipramine in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull*. 1980;16(3):61-3.
- March JS, Biederman J, Wolkow R, et al. Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a multicenter randomized controlled trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association* [Internet]. 1998;280(20):[1752-6 pp.]. Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/606/CN-00157606/frame.html>
- POTS Treatment Study Team. Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *Journal of American Medical Association*. 2004;292(16):1969-76.
- Cook EH, Wagner KD, March JS, et al. Long-term sertraline treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(10):1175-81.
- Wagner KD, Cook EH, Chung H, et al. Remission status after long-term sertraline treatment of pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003;13 Suppl 1:S53-S60.
- Ivarsson T, Skarphedinsson G, Kornør H, et al. The place of and evidence for serotonin reuptake inhibitors (SRIs) in obsessive-compulsive disorder (OCD) in children and adolescents: views based on a systematic review and meta-analysis (e-pub). *Psychiatry Res*. 2015;227(1):93-103.
- Skarphedinsson G, Hanssen-Bauer K, Kornør H, et al. Standard individual cognitive behaviour therapy for paediatric obsessive-compulsive disorder: A systematic review of effect estimates across comparisons. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2015;69(2):81-92.
- Torp NC, Dahl K, Skarphedinsson G, et al. The effectiveness of CBT for pediatric OCD: Cognitive behavior treatment for Obsessive-Compulsive Disorder in childhood and adolescence. Step 1 of the Nordic Long-term OCD Treatment Study (NordLOTS). *Behavior Research and Therapy*. 2015;64:15-23.
- Skarphedinsson G, Weidle B, Thomsen PH, et al. Continued cognitive behavior therapy versus sertraline for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder that were non-responders to cognitive behavior therapy - A randomized controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24(5):591-602.
- Skarphedinsson G, Compton S, Thomsen PH, et al. Tics moderate sertraline, but not cognitive-behavior therapy response in pediatric obsessive-compulsive disorder patients who do not respond to cognitive-behavior therapy. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(5):432-9.
- Skarphedinsson G, Weidle B, Ivarsson T. Sertraline treatment of nonresponders to extended cognitive-behavior therapy in pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(7):574-9.
- Murphy TK, Segarra A, Storch EA, et al. SSRI adverse events: how to monitor and manage. *International review of psychiatry*. 2008;20(2):203-8.
- Hosenbocus S, Chahal R. SSRIs and SNRIs: A review of the Discontinuation Syndrome in Children and Adolescents. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Académie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. 2011;20(1):60-7.
- Walkup J, Labellarte M, Riddle MA, et al. Treatment of pediatric anxiety disorders: an open-label extension of the research units on pediatric psychopharmacology anxiety study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002;12(3):175-88.
- Skarphedinsson G, Ivarsson T. Evidence-based treatments in treatment-naïve and treatment-resistant pediatric obsessive-compulsive disorder. *Curr Behav Neurosci Rep*. 2015;2(3):127-36.
- Läkemedelsverket. Neuroleptika vid vissa barnpsykiatriska tillstånd hos barn och ungdomar – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2016;27(4):19-37. www.lv.se/neuroleptikatillbarn



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Behandling av ångesttillstånd hos barn och ungdomar

Tord Ivarsson, Catharina Winge Westholm

Sammanfattning

Ångestsyndrom är vanliga psykiatriska tillstånd i barn- och ungdomsåren och drabbar cirka tio procent av alla barn och ungdomar. Selektiv mutism, separationsångest, social ångest och generaliserat ångestsyndrom har ofta sin debut i barn- och ungdomsåren. Även paniksyndrom förekommer men tillståndet debuterar vanligen först i senare tonåren eller i vuxen ålder. Det finns ofta en hög grad av samsjuklighet med andra psykiatriska tillstånd och många barn och ungdomar med ångestproblematik uppfyller kriterier för mer än en ångestdiagnos samtidigt. Utan behandling finns risk för ett relativt kroniskt förlopp och ökad risk för utveckling av annat ångestsyndrom, depression och substansbrukssyndrom.

Det basala omhändertagandet vid alla ångesttillstånd utgörs av grundlig kartläggning och individanpassad psykopedagogisk basbehandling (PB). Det innefattar även hantering av aktuella stressorer och övergår i specifik behandling baserat på ångeststörningens karaktär och svårighetsgrad. Psykoterapeutisk behandling med KBT i grupp eller enskilt har god evidens och rekommenderas efter PB som förstahandsbehandling vid ångestsyndrom av mild till måttlig grad.

Det finns i dagsläget inget läkemedel i Sverige som har godkänd indikation för behandling av ångestsyndrom hos barn och ungdomar. Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) har i flera randomiserade kontrollerade studier visat sig vara en effektiv och säker behandling vid separationsångest, social fobi och/eller generaliserat ångestsyndrom hos barn och ungdomar. SSRI-behandling kan rekommenderas om inte KBT gett tillräcklig effekt eller av annan anledning valts bort. Om inte ett första SSRI-läkemedel ger effekt bör man byta till ett annat SSRI-läkemedel. Kunskapen om kombinationsbehandling med läkemedel och KBT är begränsad. Det finns visst forskningsstöd för att kombinationsbehandling är effektivare avseende att få snabb respons och därför bör övervägas redan initialt vid svårare ångesttillstånd. Långtidseffekter av behandling är otillräckligt studerade.

All läkemedelsbehandling bör ske under noggrann och strukturerad uppföljning avseende effekt och eventuella biverkningar. Speciell observans bör finnas gällande risk för biverkan i form av aktivering. Studier har inte kunnat påvisa någon signifikant ökad risk för suicidal tankar eller handlingar på gruppnivå men detta bör ändå följas upp noga för varje enskild individ.

Bakgrund

Ångestsyndrom är några av de vanligaste psykiatriska tillstånden hos barn och ungdomar med 12-månaders prevalens varierande runt 6–20 % i åldersgruppen under 18 år (1,2). Samtliga diagnoser som ingår i kapitlet om ångestsyndrom i DSM-5 (30) förekommer i barn- och ungdomsåren.

Tidig debut av ångestsyndrom påverkar ofta den personliga och sociala utvecklingen. Dessutom innebär ångestsyndrom i ungdomsåren en ökad risk för självmordsförsök och självskadabeteende (3,4) samt ökad risk för sekundär utveckling av depression, annat ångesttillstånd och/eller substansbrukssyndrom (5,6). Barn uppvisar mycket kroppsliga symtom, såsom magont och huvudvärk, vid ångest och första vårdkontakten sker ofta inom den somatiska vården. Jämfört med vuxna reagerar ångestfyllda barn oftare med irriterbart och utagerande beteende.

Det är av särskild vikt att kartlägga undvikandebeteende. Barn och närstående upplever och rapporterar ibland lägre grad av ångestsymtom därför att man undviker det som framkallar ångesten. Sådant undvikande leder ofta till betydande funktionsnedsättning. Skolvägran kan vara en allvarlig och negativ konsekvens av ångesten.

En viktig hjälp för att kartlägga ångestsymtomen kan vara att låta barnet och föräldrarna fylla i en skattningsskala. SCARED-R (*Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders*) är ett skattningsskalainstrument som har validerats för svenska förhållande och uppvisar goda psykometriska egenskaper (31). Den semistrukturerade kliniska intervjun PARS (*Pediatric Anxiety Rating Scale*) (32) ger både en bild av symtomnivån för de vanliga ångestdiagnoserna samt deras funktionspåverkan. Båda instrumenten kan med fördel användas även för att utvärdera behandlingseffekt.

Separationsångest

Grunden i separationsångest är rädslan av att vara ifrån nära anhörig. Barn med separationsångest kan oroas sig för att förälder ska skadas eller dö. Rädslan leder ofta till svårigheter att lämna hemmet för att delta i fritidsaktiviteter och/eller skola. Även inom hemmets ram kan barnet te sig klängigt. Om barnet är ifrån sina föräldrar kan det uppvisa säkerhetsbeteende i form av att ständigt ringa eller SMS:a till föräldrarna. Separationsångesten leder ofta till svårigheter att sova ensam, mardrömmar med separationstema och flera kroppsliga symtom inför eller i samband med separation. 12-månaders prevalens i barngruppen är cirka 4 % och i tonårsgruppen cirka 1,6 % (7).

Social ångest

Den sociala ångesten grundar sig i en rädsla att bli granskad och uppmärksammas, vilket genererar tankar om att bli bortgjord eller misslyckas. Exponering för sociala situationer leder till ångest och ofta utvecklas ett betydande undvikande-beteende. För diagnos måste rädslan finnas även i förhållande till jämnåriga och inte bara vid interaktion med vuxna. Ibland utvecklas förväntansångest inför sociala situationer. Social ångest är associerad med ökad risk för skolvägran från mellanstadiet och uppåt. Social ångest debuterar vanligen i 8–15-årsåldern. 12-månaders prevalens varierar mellan 2–7 % hos barn och ungdomar i USA. Vissa studier tyder på lägre förekomst i europeiska material (7).

Generaliserat ångestsyndrom

Generaliserat ångestsyndrom karaktäriseras av oro och förväntansångest inför en rad olika aktiviteter och händelser. Det kan röra ängslan över prestationer, ängslan över ens egen eller andras hälsa eller rädsla för att olika katastrofer eller negativa händelser ska inträffa. Oron påverkar den unges funktion i vardagen och står inte i proportion till de eventuella svårigheter som finns. Ångesten är också associerad med symtom såsom rastlöshet, uttrötthet, koncentrationssvårigheter, irritabilitet, muskelspänning och sömnsvårigheter. Hos barn och ungdomar krävs endast ett av dessa tilläggsymtom finns närvarande, jämfört med vuxna där minst tre tilläggsymtom krävs. En 12-månaders prevalens på 0,9 % rapporteras i vissa studier, medan det nämns betydligt högre siffror i andra sammanhang (7).

Selektiv mutism

Barn med selektiv mutism kommunicerar inte verbalt, ibland även mycket sparsamt icke-verbalt, i flera sociala sammanhang där barnet förväntas tala, trots att barnet har god förmåga att prata med den närmaste familjen i hemmet. Svårigheterna debuterar vanligen under förskoleåren. Flertalet barn har i grunden ett blygt och hämmat temperament vilket även kan utvecklas till social ångest. Studier har visat en ökad förekomst av lindriga språksvårigheter hos gruppen samt ökad förekomst av viss neurologisk omognad (8). Selektiv mutism är överrepresenterat hos barn med en tvåspråkig bakgrund. Autismspektrumtillstånd är en differentialdiagnos. Prevalenssiffror varierar mellan några promille till 1 % i olika studier beroende på åldersgrupp, med högre prevalenssiffror i yngre åldrar (7,8).

Specifik fobi

Specifik fobi innebär irrationell rädsla och ångest för en specifik typ av situation eller företeelse. Rädslan är så stark att den leder till ett undvikande-beteende. Många fobier debuterar i barndomen (till exempel djur-, blod-, injektions- och skadefobier) medan andra debuterar i tonåren eller vuxen ålder (situations- och höjdfobier). Individer med specifik fobi löper högre risk att utveckla andra sjukdomar, inkluderande andra ångesttillstånd, depression, substansbrukssyndrom och somatiska sjukdomar och det är oftast annan psykopatologi som gör att man söker sjukvård. Prevalensen uppskattas till cirka 5 % i barngruppen och 16 % i ungdomsgruppen (7).

Paniksyndrom

Paniksyndrom innebär återkommande intensiva panikattacker som utvecklas plötsligt och oväntat. Panikattacken är en kraftig ångestreaktion med flera kroppsliga symtom såsom hjärtklappning, svettning, skakningar, andnöd, illamående, yrsel och svaghetskänsla. Ofta reagerar man med rädsla för att dö eller att ”bli galen”. Attackerna åtföljs av oro för nya attacker och/eller ett tydligt undvikande av platser och situationer som kan trigga ångesten (agorafobi). Paniksyndrom är ovanligt i yngre åldrar. Vanligen debuterar paniksyndrom i sen adolescens eller i vuxen ålder. Prevalensen för panikångest är < 0,4 % före 14 års ålder och cirka 2 % i sena tonåren (7).

”Psykoterapeutisk behandling med KBT i grupp eller enskilt har god evidens”

Differentialdiagnoser

Andra psykiatriska tillstånd som kan likna ångestsyndrom och där ångest ofta är en framträdande komponent är posttraumatiskt stressyndrom (PTSD), tvångssyndrom (*obsessive compulsive disorder*, OCD), *attention deficit hyperactivity disorder* (adhd), autismspektrumtillstånd, depressioner, ätstörningar och personlighetsstörningar. Somatiska tillstånd såsom hypertyreos, hypoglykemi, feokromocytom, andningssvårigheter och hjärtrytmrubbningar bör uteslutas. Man bör även beakta att ångest kan vara en biverkan av medicinering eller relaterad till missbruk.

Samsjuklighet

Flertalet studier rapporterar en hög grad av samsjuklighet vid ångestsyndrom. Vanligast är annat ångestsyndrom, depression, PTSD, OCD, adhd, trotssyndrom, uppförandestörning och missbruk (2). Samsjukligheten är viktig att beakta då den kan indicera ett mer svårbehandlat tillstånd (9,10).

Behandling vid ångestsyndrom hos barn och ungdomar

Psykopedagogisk basbehandling

Vid alla ångesttillstånd bör både drabbat barn/ungdom och dess föräldrar få en grundläggande psykopedagogisk basbehandling (PB) för att bättre förstå vad ångest är. PB innefattar information om vad som händer i kroppen vid ångest, tankarnas roll vid ångest samt hur flykt från ångest leder till undvikandebeteenden och till förstärkning av ångesten. Råd och stöd ges gällande grundläggande behov såsom sömn, mat och fysisk aktivitet samt vikten av att undvika ångestframkallande ämnen såsom koffein och alkohol. Basala metoder för att hantera ångest lärs ut och information ges om vikten av exponering. PB kan därigenom på ett naturligt sätt övergå i den psykopedagogiska komponent som ingår i KBT samt vid läkemedelsbehandling med SSRI. Pågående stressorer ska identifieras och om möjligt åtgärdas. Psykosociala interventioner inklusive samverkan med skola och socialtjänst ska alltid övervägas.

Psykoterapeutisk behandling vid separationsångest, generaliserad ångest och social ångest

De flesta behandlingsstudier gällande såväl psykoterapeutisk som farmakologisk behandling hos barn och ungdomar innefattar diagnoserna separationsångest, generaliserad ångestsyndrom och social ångest och inkluderar ofta alla tre diagnoser utifrån att det finns en betydande samsjuklighet dem emellan (11).

Bäst evidens finns för behandling med kognitiv beteendeterapi vid ångestsyndrom av mild eller måttlig grad. I en nyligen publicerad systematisk översikt som innefattar 41 studier (12) framkommer att KBT-behandling ger en signifikant större andel som blir diagnosfria jämfört med kontroller som står på väntelista. I översikten ingår KBT som genomförts individuellt, i grupp eller familjebaserat. Det framkom ingen skillnad i effekt på andel som blir diagnosfria relaterat till hur KBT-behandlingen genomfördes. Den positiva effekten av behandling har också visat sig vara bestående över tid (13). KBT rekommenderas som förstahandsbehandling av milda till måttligt svåra ångestsyndrom.

Tabell I. SSRI vid ångestsyndrom hos barn och ungdomar.

Författare År	Läkemedels- substans	Duration (veckor)	Medeldos	Totalt antal (I/K)	Ålder (år) Diagnos	Effektstorlek (symtomförändring enligt skattningsskala)	Respons CGI-I ≤ 2
RUPP <i>Anxiety Study Group</i> 2001	Fluvoxamin	8	4,0 mg/kg/dag Flexibel	128 63/65	6–17 GAD, SoP, SAD	SMD 1,11	FLV 76 % PBO 29 % RR 2,61
Rynn et al. 2001	Sertralin	9	50 mg Fix	22 11/11	5–17 GAD	SMD 1,86	SER 90 % PBO 10 % RR 10,00
Birmaher et al. 2003	Fluoxetin	12	20 mg Fix	74 37/37	7–17 GAD, SoP, SAD	SMD 0,41	FLX 61 % PBO 10 % RR 1,74
Wagner et al. 2004	Paroxetin	16	24,8 mg Flexibel	319 163/156	8–17 SoP		PAR 78 % PBO 38 % RR 2,44
Beidel et al. 2007	Fluoxetin	12	40 mg Fix	65 33/32	7–17 SoP		FLX 34,6 % PBO 6,3 % RR 5,16
Rynn et al. 2007	Venlafaxin	8	Flexibel Viktberoende	313 154/159	6–17 GAD	SMD 0,42	VFX 69 % PBO 48 % RR 1,44
March et al. 2007	Venlafaxin	16	141,5 mg Flexibel Viktberoende	293 141/152	8–17 SoP	SMD 0,46	VFX 56 % PBO 37 % RR 1,51
Walkup et al. 2008	Sertralin	12	138 mg Flexibel	209 133/76	7–17 GAD, SoP, SAD	SMD 0,45	SER 54,9 % PBO 23,7 % RR 2,32
Strawn et al. 2013	Duloxetin	10	30–120 mg Flexibel	272 135/137	7–17 GAD	Cohens d 0,5	–

Diagnoser: GAD = generaliserad ångeststörning, SoP = social ångest, SAD = separationsångest

Studiebegräpp med mera: I = interventionsgrupp, K = kontrollgrupp, SMD = *Standard Mean Difference*, CGI-I = *Clinical Global Impression-Improvement*, RR = risk ratio, PBO = placebo

Läkemedelssubstanser: FLV = fluvoxamin, SER = sertralin, FLX = fluoxetin, PAR = paroxetin, VFX = venlafaxin

Läkemedelsbehandling vid separationsångest, generaliserad ångest och social ångest

Det finns i dagsläget inga läkemedel som i Sverige har godkänd indikation för behandling av ångestsyndrom hos barn och ungdomar. Däremot är sertralin och fluvoxamin godkända för behandling av OCD från sex respektive åtta års ålder.

Flera RCT-studier har visat effekt vid korttidsbehandling (8–16 veckor) med SSRI och SNRI (Tabell I). Två större metaanalyser har visat att läkemedelsbehandling ger en tydligt bättre effekt jämfört med placebo både avseende andel som uppvisar respons (RR 2,01) respektive symptomreduktion mätt med skattningsskala (Cohens *d* 0,62) (14,11). Samtliga ingående RCT:s visar signifikant bättre effekt för läkemedelsbehandling jämfört med placebo oavsett vilket läkemedel som studerades. Lägst effektstorlek uppvisade SNRI-preparaten venlafaxin och duloxetin (11).

Det finns mycket begränsad kunskap rörande jämförelsen i effekt mellan läkemedelsbehandling och KBT respektive kombinationsbehandling. *Child-Adolescent Anxiety Multimodal Study* (CAMS) är i dagsläget den enda större studie som studerat detta specifikt. I studien randomiserades 488 barn och ungdomar till 12 veckors behandling med sertralin, KBT, kombinationsbehandling sertralin + KBT samt placebo. Resultaten visade på likvärdig effekt mellan KBT och sertralin (59,7 % respektive 54,9 % uppvisade respons). Kombinationsbehandling uppvisade bäst resultat (80,7 % respons) och alla aktiva behandlingsmetoder var signifikant bättre än placebo (23,7 % respons) (15). Detta ger visst stöd för att kombinationsbehandling bör övervägas redan initialt vid svårare ångesttillstånd.

Det finns begränsad kunskap gällande långtidseffekter av läkemedelsbehandling. Från CAMS har resultat publicerats för de tre grupperna som fick aktiv behandling efter 24 respektive 36 veckor. Dessa visar att > 80 % av dem som uppvisade respons initialt fortsatte vara i respons. Jämfört med 12-veckoreffekten skedde en fortsatt förbättring över tid i samtliga behandlingsgrupperna. Skillnaden i effektstorlek mellan behandlingsgrupperna minskade och var inte längre signifikanta (16).

”Det finns inga godkända läkemedel för behandling av ångestsyndrom hos barn och ungdomar i Sverige”

I en naturalistisk uppföljningsstudie (CAMELS) följde man upp 288 ungdomar som ingått i CAMS efter sex år, i syfte att utvärdera hur många som var i remission. Nästan hälften av deltagarna var i remission vid uppföljningen. De ungdomar som uppvisade respons på initial behandling (efter 12 veckor) hade signifikant större sannolikhet att vara i remission vid 6-årsuppföljningen oavsett behandlingstyp. Samtidigt hade hälften av de som initialt uppvisade respons fått återfall, vilket tyder på att det krävs mer intensiv eller kontinuerlig behandling för en betydande andel av barn och ungdomar med ångesttillstånd (17).

Säkerhetsaspekter vid behandling med SSRI och SNRI

Vid behandling med SSRI och SNRI har det i systematiska översikter framför allt framkommit viss ökning av biverkan i form av illamående och magsmärtor jämfört med placebo. Ökningen är dock inte signifikant (11). Behandling med venlafaxin innebär en ökad risk för puls- och blodtrycksstegring (11,18).

Biverkan i form av aktivering har beaktats specifikt i en metaanalys (19). Denna visade att 13,8 % av dem som behandlades med SSRI/SNRI vid ångest uppvisar biverkan i form av ökad aktivering, vilket är tre gånger ökad risk jämfört med placebo och i samma storleksordning som när dessa läkemedel används för behandling av barn och ungdomsdepressioner. 1,98 % fick biverkan i form av mani/hypomani jämfört med 0 % i placebogruppen (19). Det är följaktligen av vikt att informera om risken för denna typ av biverkningar före insättande av medicinering och se till att symptom på aktivering noggsamt följs upp.

Metaanalyser har visat en diskret ökad risk för suicidtankar/suicidalt beteende som dock inte är signifikant (11). I en systematisk översikt av 27 studier med antidepressiva mediciner vid såväl behandling av depression, OCD och ångesttillstånd hos barn och ungdomar framkom en riskdifferens motsvarande 0,7 % jämfört med placebo. Detta motsvarade NNH 143 (*number needed to harm*) (20). Inget självmord har inträffat i någon genomförd studie.

Val av läkemedel

Vid läkemedelsbehandling av ångesttillstånd hos barn och ungdomar väljs i första hand ett SSRI-läkemedel. I dagsläget är de mest övertygande studierna genomförda med sertralin och fluvoxamin. Eftersom dessa preparat dessutom är godkända för behandling av barn och ungdomar vid OCD kan de anses vara lämpliga förstahandsval. Om man trots adekvat upptrappning (se Figur 2 i behandlingsrekommendationen *Läkemedelsbehandling av depression, ångestsyndrom och tvångssyndrom hos barn och vuxna*) inte får tillräcklig effekt av ett första läkemedel bör byte av SSRI ske. Om symptom trots detta kvarstår bör läkemedelsbehandlingen kombineras med KBT utifrån att det finns visst vetenskapligt stöd för att man då kan få en ökad effekt (se ovan). Eftersom SNRI har visat på sämre effektstorlekar och högre grad av biverkningar jämfört med SSRI bör venlafaxin och duloxetin endast användas då tidigare angivna behandlingssteg genomförts.

Övriga läkemedel för behandling av ångest

- Det tricykliska antidepressiva läkemedlet (TCA) imipramin har använts i enstaka studier vid separationsångest och i kombination med KBT vid social ångest och skolvägran (22,23), men TCA rekommenderas generellt inte på grund av det begränsade vetenskapliga underlaget samt preparatets högre risk för biverkningar och toxicitet vid eventuell överdosering.
- Alfa-2-antagonisten mirtazapin höjer nivån av både serotonin och noradrenalin och har viss evidens för behandling av ångest hos vuxna. Studier på barn och ungdomar saknas förutom en mindre öppen studie för social ångest. Behandling i låg dos kan övervägas för patienter med sömnsvårigheter som inte svarat på sömnhygien och SSRI-läkemedel (24).

- Kontrollerade studier stöder inte användandet av bensodiazepiner till barn. (24). Med tanke på den höga risken för beroendutveckling bör dessa läkemedel helt undvikas vid behandling av ångestsyndrom.
- Gabapentin och pregabalin är läkemedel som används för behandling av epilepsi och neurogen smärta och har visst vetenskapligt stöd för behandling av ångest hos vuxna. Dessa preparat bör ej användas då det inte finns några studier innefattande barn och ungdomar med ångest.
- Hydroxizin har av tradition använts vid akutbehandling av ångest hos barn och ungdomar. Det finns ingen evidens för dess användning vid ångestsyndrom. Även vid ångeststegring i samband med insättning av SSRI bör snarare psykopedagogiska insatser användas då ångeststegringen är tillfällig. Sederande läkemedel som godkänts för tillfällig symtombehandling ska inte ersätta evidensbaserad behandling av ångestsyndrom.

Behandling av paniksyndrom hos barn och ungdomar

Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag som kan ligga till grund för att ge behandlingsrekommendationer för paniksyndrom hos barn och ungdomar. En mindre randomiserad kontrollerad KBT-studie (n = 26, ungdomar 14–17 år) ger visst stöd för att KBT är en effektiv behandling. KBT-behandlingen, som bestod av elva sessioner *Panic Control Treatment for Adolescents* (PTC-A), gav signifikant bättre resultat jämfört med kontrollgruppen. Symtomen hade minskat ytterligare vid tremånadersuppföljning och var fortsatt stabila vid sexmånadersuppföljning (25). Det finns för närvarande inga RCT:s gällande läkemedelsbehandling av paniksyndrom hos ungdomar.

Behandling av selektiv mutism hos barn och ungdomar

Även vid selektiv mutism är forskningsunderlaget mycket begränsat. KBT-baserad behandling rekommenderas i första hand (10,26). Förskole-/skolpersonal involveras i behandlingsarbetet. Tidig intervention under förskoleåren är sannolikt effektivare än om behandling kommer till stånd först senare under skoleåren (27). Endast en mindre RCT (n = 15) med SSRI (fluoxetin) har genomförts. Denna visade bättre effekt för läkemedel jämfört med placebo. Effektstorleken var måttlig (28).

Behandling av specifik fobi hos barn och ungdomar

KBT-behandling med exponering är effektiv behandling av specifik fobi. Läkemedelsbehandling är sällan indicerad (29).

Referenser

1. Kessler RC, Avenevoli S, Costello EJ et al. Prevalence, persistence and sociodemographic correlates of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(4):372-380.
2. Costello EJ, Egger H, Angold A. 10-year research update review: the epidemiology of child and adolescent psychiatric disorders: I. Methods and public health burden. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:972-986.

3. Boden JM, Fergusson DM, Horwood LJ. Anxiety disorders and suicidal behaviors in adolescence and young adulthood: findings from a longitudinal study. *Psychol Med* 2007;37:431-440.
4. Jacobson C M, Muehlenkamp JJ, Miller AL et al. Psychiatric impairment among adolescents engaging in different types of deliberate self-harm. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2008;37(2):363-375.
5. Pine DS, Cohen P, Gurley D et al. The risk for early-adulthood anxiety disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:56-64.
6. Copeland WE, Angold A, Shanahan L et al. Longitudinal patterns of anxiety from childhood to adulthood: The Great Smoky Mountains Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53(1):21-33.
7. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition.
8. Kristensen H, Selective Mutism and comorbidity with developmental disorder/delay, anxiety disorder and elimination disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000; 39(2):249-256.
9. Hudson JL et al. Clinical predictors of response to cognitive-behavioral therapy in pediatric anxiety disorders; The genes for treatment study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54(6):454-463.
10. Compton SN et al. Predictors and moderators of treatment response in childhood anxiety disorders: results from the CAMS trial. *J Consulting Clin Psychology* 2014;82(2):212-224.
11. Strawn JR, Welge JA, Wehry AM et al. Efficacy and tolerability of antidepressants in pediatric anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *Depression and Anxiety* 2014;00:1-9.
12. James AC et al. Cognitive behavioral therapy for anxiety disorders in children and adolescents. The Cochrane database of systematic reviews. 2013; 6, p.CD004690.
13. Kendall PC, Safford S et al. Outcomes in adolescence and impact on substance use and depression at 7.4-year follow up. *J Consult Clin Psychol*. 2004;72(2):276-287.
14. Iper JC et al. Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents (Review). The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library 2010, Issue 6.
15. Walkup JT, Albano AM, Piacentini J et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Eng J Med* 2008;359:2753-2766.
16. Piacentini J, Bennett S, Compton SN et al. 24- and 36-week outcomes for the Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study (CAMS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53(3):297-310.
17. Ginsburg GS, Becker EM, Keeton CP et al. Naturalistic follow-up of youths treated for pediatric anxiety disorders. *JAMA Psychiatry* 2014;71(3):310-318.
18. Rynn MA, Riddle MA, Yeung PP et al. Efficacy and safety of extended-release vanlafaxine in the treatment of generalized anxiety disorder in children and adolescents: two placebo-controlled trials. *Am J Psychiatry* 2007;164:290-300.
19. Offidani E, Fava GA, Tomba E et al. Excessive mood elevation and behavioral activation with antidepressant treatment of juvenile depressive and anxiety disorders: A systematic review. *Psychother Psychosom* 2013;82:132-141.
20. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB et al. Clinical response and risk of reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007;297(15):1683-1696.
21. Walkup et al. Treatment of pediatric anxiety disorders: an open-label extension of the research units on pediatric psychopharmacology anxiety study. 2002;12(3):175-188.
22. Klein RG, Koplewicz HS, Kanner A. Imipramine treatment of children with separation anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:21.
23. Bernstein GA, Borchardt CM, Perwien AR et al. Imipramine plus cognitive-behavioral therapy in the treatment of school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:276-283.
24. Kodish I, Rockhill C, Valey C. Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2011;13(4):439-452.
25. Pincus, D B et al. Cognitive-Behavioral Treatment of Panic Disorder in Adolescence. *J Clin Child & Adolesc Psychology*. 2010; 39(5): 638-649.
26. Viana AG, Beidel DC, Rabian B. Selective mutism: A review and integration of the last 15 years. *Clinical Psychology Review* 2009;29:57-67.
27. Oerbeck B et al. Selective Mutism: follow up study 1 year after end of treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015;24(7):754-66.
28. Black B, Uhde TW. Treatment of elective mutism with fluoxetine: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33(7):1000-1006.
29. Öst LG. KBT inom barn- och ungdomspsykiatri. Stockholm: Natur & Kultur; 2010.
30. American Psychiatric Association: Desk reference to the Diagnostic Criteria from DSM-5. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
31. Ivarsson T, Skarphedinsson G, Andersson M, et al. The validity of the Swedish SCARED-R scale and subscales. Paper presented at the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, San Austin, Texas. (2015).
32. The Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS): development and psychometric properties. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2002;41(9): 1061-1069.

Depression – bakgrund och behandling

Mats Adler, Lars von Knorring, Lars Orelund

Sammanfattning

Depressioner är vanliga med en punktprevalens på 5–8 %. Under senare år har de diagnostiska kriterierna vidgats och fler lättare depressioner behandlas. Nya undersökningar tyder på att vissa depressioner har en mer gynnsam prognos än vad som tidigare angetts. Många av symtomen vid depression är vanligt förekommande. Problemet är att avgöra när ett sjukligt, behandlingskrävande tillstånd har utvecklats. Avgränsning utifrån ett visst antal uppfyllda symtomkriterier har visat sig vara svårt. Det blir därför viktigt att ta hänsyn till grad av lidande och funktionsförlust. Målet för behandlingen ska alltid vara symtomfrihet och full funktionsförmåga. Det finns dock stöd för att en tredjedel av patienterna inte uppnår detta mål. Personer som behandlats för affektiv sjukdom har kraftigt förkortad livslängd. Förutom en överdödlighet i suicid och annan våldsam död finns en överdödlighet i de flesta somatiska sjukdomar. Förutom antidepressiva läkemedel, framförallt SSRI, har kognitiv beteendeterapi (KBT) idag god vetenskaplig dokumentation. På senare år har internetförmedlad KBT utvecklats men det vetenskapliga stödet för denna är svagare. Även interpersonell psykoterapi (IPT) är idag en evidensbaserad behandlingsform och antalet utbildade terapeuter ökar successivt. Elektrokonvulsiv terapi (ECT) är en väl etablerad behandlingsmetod vid svår depression. Stimulerings-tekniken har förbättrats och de kognitiva biverkningarna, framför allt minnesstörningarna, har minimerats. Det finns idag måttligt starkt vetenskapligt stöd för transkraniell magnetstimulering (TMS). Effekten är sämre än för ECT men biverkningarna förefaller mindre uttalade. Det finns ett begränsat vetenskapligt stöd för effekt av fysisk aktivitet. Ljusterapi, ketamin, vagusnervstimulering och djup hjärnstimulering får idag ses som experimentella behandlingsmetoder.

Bakgrund

Epidemiologi

Hos förskolebarn och skolbarn finner man depressioner hos 1–2 %. De är vanligare hos pojkar än hos flickor (1). Efter puberteten ökar depressionsförekomsten och prevalensen blir 5–8 %, det vill säga samma som hos vuxna. Det är 3–4 gånger vanligare hos flickor än hos pojkar (2). I vuxenlivet är punktprevalensen 5–8 % (3). I svenska epidemiologiska undersökningar är livstidsrisken för en depression cirka 36 % för kvinnor och 23 % för män (4). Depressioner är också vanliga hos äldre. I en svensk studie fann man en prevalens av depressioner på 6 % vid 70 års ålder som ökade till 13 % vid 85 års ålder. Det förekommer även förstagsångsinsjuknanden i depression hos äldre (5).

Prognos

I klassiska studier av Angst kunde man visa att depression oftast är en periodiskt förlöpande sjukdom (6). Bara 15 % av patienterna hade endast en depressiv episod. Medianen för antalet episoder var fyra, med en variationsbredd från 1 till 31 episoder. Även längden av episoderna visade en betydande variationsbredd från knappt en månad till sju år.

Under senare år har de diagnostiska kriterierna vidgats och fler lättare depressioner behandlas. För dessa är prognosen bättre. Nya undersökningar tyder på att vissa depressioner har en mer gynnsam prognos än vad som tidigare angetts. I NEMESIS-studien gick 50 % av depressionerna i regress inom tre månader och omkring 60 % recidiverade inte under 20 års uppföljning (7,8). Bland individer utan riskfaktorer (ung ålder vid debut, svår episod, pågående sociala svårigheter, traumatisk uppväxt, återkommande depressioner) recidiverade mindre än 4 % under tio år. I amerikanska undersökningar har en undergrupp av egentlig depression enligt DSM-5 med god prognos identifierats, kallad ”okomplicerad depression”. Denna undergrupp har inte större risk för återfall i depression eller framtida risk för suicidförsök än individer som aldrig haft depression (”okomplicerad depression” uppfyller DSM-5-kriterier för egentlig depression men saknar: > 6 månaders duration, uttalad funktionsnedsättning, sjuklig upptagenhet med värdelöshetstankar, suicidtankar, psykotiska symtom och psykomotorisk retardation) (9). I kliniska material, där det oftast föreligger flera riskfaktorer och/eller allvarliga symtom, finns dock hög risk för långdragna depressioner och hög risk för återfall.

Vanliga komplikationer till depressioner är självmordstankar, självmordsförsök och fullbordade självmord. I Nationella folkhälsoenkäten för 2012 uppgav 6 % att de haft självmordstankar någon gång under senaste året. Generellt minskade andelen med ökande ålder. Självmordstankar var vanligast i gruppen 16–29 år, där 10 % av kvinnorna och 8 % av männen uppgav att de haft självmordstankar senaste året.

Självmordstankar var mindre vanligt bland dem som yrkesarbetade, och bland tjänstemän på mellannivå eller högre nivå. Det var vanligare bland dem med kort utbildning än bland dem med lång. Självmordstankar var även vanligare bland personer med utsatt ekonomisk situation, och vanligare bland kvinnor och män födda utanför Europa än bland dem som var födda i Sverige.

Vid långtidsuppföljningar av patienter som behandlats för depression finner man att cirka 15 % så småningom begår självmord. I Sverige är självmord i dag den vanligaste dödsorsaken för män i åldersgruppen 15–44 år. Sverige har tillsammans med norra Europa medelhöga självmordstal jämfört med övriga Europa. Sedan slutet av 1970-talet har dock antalet självmord minskat i Sverige och i de flesta länder i västvärlden.

Diagnostik

I DSM-5 behålls de diagnostiska kriterierna för egentlig depression väsentligen oförändrade (10). En omdiskuterad förändring var dock att ta bort exklusionskriteriet för sorg. Motivet var att det inte finns vetenskapligt underlag för den 2-månadersgräns för sorg som fanns tidigare. Kritiker varnade för överdiagnostik av depression och att normala reaktioner skulle klassas som sjukdomar och medikaliseras (11). Differentialdiagnostiken mellan sorg, andra reaktiva depressiva reaktioner och egentlig depression diskuteras dock ingående i MINI-D.

Många av symtomen vid depression är vanligt förekommande i normalbefolkningen. Problemet är att avgöra när ett sjukligt, behandlingskrävande tillstånd utvecklats. Att avgränsa depression utifrån ett visst antal uppfyllda symtomkriterier har visat sig vara svårt. I flera välgjorda epidemiologiska studier har man undersökt om patienter som uppfyller ett visst antal symtomkriterier skulle utgöra en separat population. Melzer och medarbetare använde data från en epidemiologisk studie i England, Skottland och Wales (12). Totalpoängen på *Clinical Interview Schedule* (CIS-R) bildade en perfekt exponentiell fördelning utan någon tydlig avgränsning vid något enskilt värde. Kessler och medarbetare sökte samband mellan antalet depressiva symtom och flera olika kliniska korrelerat (13). Man fann att antalet kliniska korrelerat ökade med antalet depressiva symtom utan någon skarp gräns vid till exempel fem av nio symtomkriterier. Sakashita och medarbetare fann ett linjärt samband mellan antalet depressiva symtom och funktionsnedsättning (14). Üstün och Sartorius genomförde en studie i primärvård och fann ett linjärt samband mellan funktionshinder och antalet depressiva symtom (15). En avgränsning av depressioner vid fem av nio uppfyllda symtomkriterier saknar sålunda empiriskt vetenskapligt stöd (16). Slutsatsen blir att om en patient uppvisar ett antal depressiva symtom, om det är en förändring av patientens tillstånd och om symtomen förorsakar kliniskt signifikant lidande eller betydande funktionsförlust, finns skäl att diskutera behandling.

”Många av symtomen vid depression är vanligt förekommande i normalbefolkningen”

15–20 % av dem som drabbas av depression utvecklar en *bipolär sjukdom* (17). När det gäller definitionen av bipolär sjukdom har det skett flera viktiga förändringar i DSM-5. Tidigare definierades huvudkriteriet för mani och hypomani enbart som en förhöjning av stämningsläget. I DSM-5 kvarstår denna formulering men det krävs en samtidig ökning av aktivitetsnivå (”abnorm ökning av aktivitet eller energi”) (10). I övrigt kvarstår de specifika symtomkriterierna och durationskriterierna för mani och hypomani. Införandet av krav på samtidig stämningsförskjutning och aktivitetsök-

ning gör diagnoserna mani och hypomani något mer restriktiva än tidigare.

I DSM-5 görs också genomgripande förändringar av definitionen av episoder med blandad bild av maniska och depressiva symtom. Blandbild tas bort som specifik episodtyp och i stället finns en specifikation, ”med blandade drag”. För att uppfylla kriterierna ska individen uppvisa minst tre symtom för den andra symtompolen. Denna förändring gör att betydligt fler depressiva episoder än tidigare kan specificeras som ”blandade”, vilket har konsekvenser för uppmärksamhet för utveckling av bipolär sjukdom och ibland också för behandling av depressiva episoder.

En annan viktig förändring är att DSM-5 infört en specifikation för ångestsymtom vid episoder av depression. Om en individ uppvisar minst två av fem beskrivna ångestsymtom kan specifikationen ”med ångest” läggas till depressionsdiagnosen. Åtgärden är en anpassning till att ångest är ett vanligt delfenomen vid depressioner och att det inte alltid är ändamålsenligt att beskriva detta med en separat ångestdiagnos.

Behandling

Behandlingsmål

Målet för behandlingen ska alltid vara att uppnå symtomfrihet och full funktionsförmåga. Detta förutsätter adekvat diagnostik och varierande kombinationer av farmakologiska, pedagogiska, psykoterapeutiska och andra behandlingsformer. Behandlingen behöver ofta kombineras med olika arbetsterapeutiska, omvårdnadsmissiga och rehabiliterande insatser. Ibland går det inte att uppnå fullständig symtomfrihet och funktion, trots adekvat utredning och behandling. I den stora STAR*D-studien, som innehöll flera behandlingssteg med olika läkemedel och kognitiv beteendeterapi (KBT), lyckades man uppnå remission i cirka 70 % av fallen (18). När remission inte uppnås ska omhändertagandet inriktas på att ge patienten adekvat stöd för att hantera restsymtom och funktionsnedsättningar.

Utvärdering av behandlingseffekt

Vid utvärdering av klinisk behandlingseffekt är skattningsskalor till god hjälp. Det finns dock brister i kunskapsläget. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) genomförde 2012 en systematisk litteraturoversikt och konstaterade att formulär som används för att bedöma svårighetsgrad i samband med diagnos och för att följa hur symtomen utvecklas över tid, till exempel symtomskattningsskalor som *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) och *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS), är bristfälligt utvärderade (19). Det fanns inte heller tillräckligt många studier för att utvärdera formulär för bestämning av svårighetsgrad.

Trots detta är MADRS fortfarande den mest använda intervjukskalan för bedömning av depressionsdjup och för att följa förloppet. Självskattningsvarianten MADRS-S är ett alternativ.

Flera nya skattningsskalor har kommit till användning under senare år. Självskattningsskalan för depression PHQ9 har rekommenderats av internationella arbetsgrupper.

Somatiska komplikationer av depression

Personer som behandlats för affektiv sjukdom har kraftigt förkortad livslängd: 17,3 år för män och 13,6 år för kvinnor (20). Förutom en överdödlighet i suicid och annan våldsam död finns en överdödlighet i de flesta somatiska sjukdomar (21). De somatiska sjukdomar som oftast förekommer i samband med depression är mag- och tarmsjukdomar, stroke, muskuloskeletala sjukdomar, Parkinsons sjukdom, lungsjukdomar och fetma (22). Diabetes är också mycket vanlig bland patienter med depression. Personer med depression och samtidig somatisk sjukdom söker i högre grad hälso- och sjukvård än patienter med enbart en somatisk sjukdom. Detta resulterar i högre sjukvårdskostnader (23).

Generellt har både män och kvinnor som har vårdats inom psykiatri flera undvikbara somatiska slutenvårdstillfällena och ökad dödlighet efter allvarlig somatisk sjuklighet, som hjärtinfarkt eller stroke. De exakta orsakerna till detta är inte helt klara, men sannolikt kan det bero på en kombination av underbehandling av de psykiska besvären och ett sämre omhändertagande inom den somatiska vården (21).

Övriga behandlingsmetoder

Kognitiv beteendeterapi (KBT)

KBT är idag en väldokumenterad psykoterapiform. Den kan ges individuellt eller som gruppterapi. På senare år har internetfördelad KBT utvecklats men det vetenskapliga stödet för effekt är svagare (24). En trend är dock att forskningsstödet ökat för att kombination av läkemedel och KBT kan ge bättre effekt än medicinering ensamt (25,26).

Interpersonell psykoterapi (IPT)

Interpersonell psykoterapi (IPT) är en strukturerad form av psykoterapi som fokuserar på hur problem i mänskliga relationer medverkar till psykologisk stress. Det är idag en evidensbaserad behandlingsform och antalet utbildade terapeuter ökar successivt.

Elektrokonvulsiv terapi (ECT)

Elektrokonvulsiv terapi (ECT) är en vetenskapligt och erfarenhetsmässigt väletablerad behandlingsmetod vid svår depression. De senaste decennierna har stimuleringstekniken förbättrats och de kognitiva biverkningarna, framför allt minnesstörningarna, har minimerats (27).

Transkraniell magnetstimulering (TMS)

Transkraniell magnetstimulering (TMS) har successivt utvecklats. Idag finns måttligt starkt vetenskapligt stöd för effekt och remission vid akutbehandling. Effekten är sämre

än för ECT men biverkningarna förefaller mindre uttalade. Idag ges magnetstimulering vid ett fåtal psykiatriska kliniker i Sverige och huvudsakligen på indikationen medelsvår till svår depression.

Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet definieras som all kroppsrörelse som ökar energiförbrukningen utöver den i vila. För vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av fysisk aktivitet på symtom jämfört med sedvanlig behandling. Det finns dock ett visst, begränsat vetenskapligt stöd för att aerob fysisk aktivitet ger en påtaglig effekt på depressionsymtom jämfört med placebo. Jämfört med KBT och antidepressiva läkemedel finner man ingen påvisbar skillnad i effekt men det vetenskapliga underlaget är begränsat.

”Målet för behandlingen ska alltid vara att uppnå symptomfrihet och full funktionsförmåga”

Ljusterapi

Behandling med vitt ljus på morgonen har prövats såväl vid årstidsrelaterad depression som vid egentlig depression. Det vetenskapliga underlaget har granskats på sedvanligt sätt av SBU vid två tillfällen och därefter i en av SBU oberoende systematisk översikt och metaanalys (28). Efter detta har ytterligare en studie tillkommit men även den med stora metodologiska problem. Ljusterapi är således idag en experimentell behandling som bara ska användas i kliniska studier.

Ketamin

En metod med begränsat vetenskapligt stöd men där det vetenskapliga underlaget successivt ökar är behandling med ketamin. Den akuta effekten har dokumenterats i en rad studier men det råder fortfarande oklarheter vad gäller långtidseffekter och risker.

Vagusnervstimulering och djup hjärnstimulering

Bland övriga behandlingar med begränsat vetenskapligt stöd som dock testas i kliniska studier kan nämnas vagusnervstimulering och djup hjärnstimulering. Dessa behandlingsmetoders eventuella framtida plats i behandlingsarsenalen är oklar.

Referenser

- Domenech-Llaberia E, Vinas F, Pla E, et al. Prevalence of major depression in preschool children. *European child & adolescent psychiatry*. 2009;18:597-604.
- Olsson GI, von Knorring AL. Adolescent depression: prevalence in Swedish high-school students. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;99:324-31.
- Dahlberg K, Forsell Y, Damstrom-Thakker K, et al. Mental health problems and healthcare contacts in an urban and a rural area. Comparisons of two Swedish counties. *Nord J Psychiatry*. 2007;61:40-6.
- Mattisson C, Bogren M, Nettelbladt P, et al. First incidence depression in the Lundby Study: a comparison of the two time periods 1947-1972 and 1972-1997. *J Affect Disord*. 2005;87:151-60.
- Palsson SP, Ostling S, Skoog I. The incidence of first-onset depression in a population followed from the age of 70 to 85. *Psychol Med*. 2001;31:1159-68.
- Angst J. [Course of unipolar depressive, bipolar manic-depressive, and schizoaffective disorders. Results of a prospective longitudinal study (author's transl)]. *Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie, und ihrer Grenzgebiete*. 1980;48:3-30.
- Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, et al. Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry*. 2002;181:208-13.
- Hardeveld F, Spijker J, De Graaf R, et al. Recurrence of major depressive disorder and its predictors in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Psychol Med*. 2012;1-10.
- Wakefield JC, Schmitz MF. Uncomplicated depression is normal sadness, not depressive disorder: further evidence from the NESARC. *World Psychiatry*. 2014;13:317-9.
- American Psychiatric Association. MINI-D 5. Stockholm: Pilgrim press; 2015.
- Dowrick C, Frances A. Medicalising unhappiness: new classification of depression risks more patients being put on drug treatment from which they will not benefit. *BMJ*. 2013;347:7140.
- Melzer D, Tom BD, Brugha TS, et al. Common mental disorder symptom counts in populations: are there distinct case groups above epidemiological cut-offs? *Psychol Med*. 2002;32:1195-201.
- Kessler RC, Zhao S, Blazer DG, et al. Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *J Affect Disord*. 1997;45:19-30.
- Sakashita C, Slade T, Andrews G. Empirical investigation of two assumptions in the diagnosis of DSM-IV major depressive episode. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007;41:17-23.
- Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry*. 2004;184:386-92.
- Andrews G, Brugha T, Thase ME, et al. Dimensionality and the category of major depressive episode. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2007;16 Suppl 1:S41-51.
- Merikangas KR, Jin R, He JP, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:241-51.
- Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, et al. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatric services*. 2009;60:1439-45.
- SBU. Diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012.
- Nordentoft M, Wahlbeck K, Hallgren J, et al. Excess mortality, causes of death and life expectancy in 270,770 patients with recent onset of mental disorders in Denmark, Finland and Sweden. *PLoS One*. 2013;8:e55176.
- Socialstyrelsen. Nationell utvärdering 2013 – vård och insatser vid depression, ångest och schizofreni. Stockholm: Socialstyrelsen; 2013.
- Nuyen J, Schellevis FG, Satariano WA, et al. Comorbidity was associated with neurologic and psychiatric diseases: a general practice-based controlled study. *Journal of clinical epidemiology*. 2006;59:1274-84.
- Herrman H, Patrick DL, Diehr P, et al. Longitudinal investigation of depression outcomes in primary care in six countries: the LIDO study. Functional status, health service use and treatment of people with depressive symptoms. *Psychol Med*. 2002;32:889-902.
- SBU. Internetförmiddlad psykologisk behandling vid ångest- och förstämningssyndrom. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013.
- Oestergaard S, Moldrup C. Improving outcomes for patients with depression by enhancing antidepressant therapy with non-pharmacological interventions: a systematic review of reviews. *Public Health*. 2011;125:357-67.
- Wiles N, Thomas L, Abel A, et al. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBalT randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381:375-84.
- Svenska Psykiatriska Föreningen (SPF). ECT – Kliniska riktlinjer för elektrokonvulsiv behandling. Stockholm; Gothia fortbildning; 2014.
- Martensson B, Pettersson A, Berglund L, et al. Bright white light therapy in depression: A critical review of the evidence. *J Affect Disord*. 2015;182:1-7.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Behandling av ångestsjukdomar

Diana Radu Djurfeldt

Sammanfattning

Ångestsjukdomar är vanliga. Dessa tillstånd debuterar ofta tidigt i livet, tenderar ha ett kroniskt förlopp och är vanligare bland kvinnor. I DSM-5 är grupperingen av ångestsjukdomar ändrad. Tvångssyndrom och relaterade sjukdomar samt traumarelaterade sjukdomar har fått varsin egen diagnoskategori och lämnar därmed gruppen ”ångestsyndrom”. Det finns effektiv behandling för ångestsjukdomar vilket gör dem till en angelägen sjukdomsgrupp att identifiera, diagnostisera och behandla inom både primär- och specialistvård. Somatisk sjukdom eller läkemedelsbiverkan bör uteslutas innan psykiatrisk behandling sker. Syndromspecifika skattningsskalor är ett värdefullt tillskott i utredningsskedet och vid uppföljning, som mått på behandlingsutfall och utveckling över tid.

Effektiv behandling finns både i form av kognitiv beteendeterapi (KBT), där exponering för fruktade situationer/symtom är en viktig beståndsdel av terapin, och i form av läkemedelsbehandling (främst selektiva serotoninåterupptagshämmare, SSRI) samt en kombination av dessa behandlingsalternativ. Effekten av KBT har visat sig kvarstå vid långtidsuppföljningar. Behandlingstiden med läkemedel är oftast lång (minst sex månader efter uppnådd effekt) och det finns viss risk för återfall efter det att behandlingen avslutas. Lugnande mediciner rekommenderas ej vid ångestsjukdomar då de positiva effekterna på kort sikt inte anses kunna motivera riskerna med dessa läkemedel, där beroendeutveckling, negativ kognitiv påverkan och fallrisk är några av de allvarligaste biverkningarna. Därför rekommenderas inte bensodiazepiner, varken i akutskedet eller som långtidsbehandling, utom i undantagsfall. Långtidsbehandling med dessa läkemedel saknar dessutom evidens.

Samsjuklighet vid ångestsjukdomar är vanligt och består ofta av sekundära depressioner, andra ångestsyndrom och/eller substansberoende. Komorbiditet är viktig att diagnostisera och behandla, inte minst kan abstinenssymtom te sig som ångestsjukdomar.

Bakgrund

Ångestsjukdomar är vanliga och drabbar en ansenlig del av befolkningen i arbetsför ålder. Kostnaderna för individ och samhälle överstiger dem vid kroniska somatiska sjukdomar, såsom diabetes, Parkinsons sjukdom, epilepsi med flera (1–3). Det finns effektiv behandling för ångestsjukdomar vilket gör dem till en angelägen sjukdomsgrupp att identifiera, diagnostisera och behandla inom både primär- och specialistvård.

Enligt DSM-IV respektive DSM-5 (4) ingår olika sjukdomar i ångestgruppen (se Tabell I).

Vanliga symtom vid ångestsjukdomar är rädsla, oro, anticipatorisk ångest (förväntansoro) och/eller panikattacker i olika situationer vilket medför lidande och/eller funktionsnedsättning. Personen i fråga undviker ofta de situationer som utlöser de obehagliga ångestmanifestationerna. Detta kan leda till isolering, sömnsvårigheter och sekundära depressioner eller till självmedicinering med bland annat alkohol för att kunna hantera eller tillfälligt lindra sina symtom.

Panikattacker

Panikattacken i sig är inget patologiskt fenomen utan är kroppens inbyggda reaktion i farliga lägen, så kallade *fight/flight*-situationer, där kroppens stresspåslag med frisättning av adrenalin och noradrenalin startar en kedja ändamålsenliga effekter som resulterar i en rad fysiska och psykiska symtom. Utlösta i vardagssituationer är panikattacker mycket skrämmande. Panikattacker utgör inte en diagnos i sig utan kan förekomma vid både ångestsjukdomar och andra tillstånd eller vid användning av droger eller läkemedel. Det är viktigt att anamnesticke penetrera om något specifikt utlöser panikattacker (till exempel sociala sammanhang, oro för framtida negativa händelser, höga höjder eller sprutor) eller om dessa inträffar spontant och helt utan förvarning.

För att definieras som panikattack enligt DSM-5 (4) ska det vara en plötsligt framvällande våg av intensiv rädsla eller obehag som når sin topp inom tio minuter och där minst 4 av 13 symtom föreligger under själva attacken (se Faktaruta 1).

Tabell I. Ångestsjukdomar enligt DSM-IV och DSM-5.

Ångestsjukdomar enligt DSM-IV	Ångestsyndrom enligt DSM-5
Specifik fobi	Separationsångest
Paniksyndrom	Specifik fobi
Agorafobi	Paniksyndrom
Social fobi	Agorafobi
Tvångssyndrom	Social fobi
Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)	Generaliserat ångestsyndrom (GAD)
Akut stressyndrom	Substans-/läkemedelsinducerat ångestsyndrom
Generaliserat ångestsyndrom (GAD)	

Faktaruta 1. Symtom vid panikattack.

- Hjärtklappning, bultande hjärta eller hastig puls
- Svettning
- Darrning och skakning
- Känsla av att tappa andan
- Kvävningsskänsla
- Smärta eller obehag i bröstet
- Illamående eller obehag i magen
- Svindel, ostadighetkänsla eller matthet
- Frossa eller värmevallningar
- Parestesier (domningar eller stickningar)
- Derealisationsskänslor (överklighetskänslor) eller de-personalisationskänslor (upplever sig som en främling för sig själv)
- Rädsla att mista kontrollen eller "bli tokig"
- Dödsskräck

Etiologi och patofysiologi

Studier har visat att heritabiliteten är 30–50 % vid ångestsjukdomar men kunskapen om vilka specifika genetiska polymorfismer som spelar in är mycket liten (5).

Ångestsjukdomar involverar nätverk mellan frontala och subkortikala områden där amygdala är av betydelse (6,7). Inlärningspsykologiska mekanismer i form av respondent betingning förklarar delvis uppkomsten av vissa ångestsjukdomar (8). Både arv och miljö kan således påverka risken att utveckla ångestsjukdomar.

Epidemiologi

Ångestsjukdomar är vanligare bland kvinnor än bland män (Tabell II).

Ångestsjukdomar debuterar i barndomen, tonåren eller tidigt vuxenliv och klingar i vissa fall av med stigande ålder. Medianålder för debut är cirka elva år (2,3) (Tabell II). Prevalensen för ångestsjukdomar minskar generellt efter 50 års ålder och är lägst efter 65.

Samsjuklighet

Överlag är samsjuklighet mellan olika ångestsjukdomar vanligt. Agorafobi koexisterar ofta med social fobi, paniksyndrom eller specifika fobier medan GAD oftare associeras

med depression eller dystymi (9). Risken för att utveckla substansmissbruk och sekundära depressioner är hög (3,10).

Prognos

Obehandlade specifika fobier som debuterat tidigt i livet kan bli lindrigare med åren. Med rätt behandling är chansen till bot god (80–90 %). Obehandlade är dock ångestsjukdomar i vuxenlivet oftast progredierande med kroniskt förlopp. Risken för kronicitet är högst för social fobi, paniksyndrom med agorafobi samt GAD (3,10).

”Ångestsjukdomar är vanliga och drabbar oftare kvinnor”

Diagnostik och differentialdiagnostik

I klinisk praxis rekommenderas det strukturerade intervjuformuläret MINI (Mini Internationell Neuropsykiatrisk Intervju) (11) för diagnostik av ångestsyndrom. MINI innehåller dock inte frågor avseende specifika fobier. För ångestsjukdomar är det viktigt att kunna särskilja symtom som är en del av vardagslivet och uppfattas som adekvata vid livshändelser eller specifika situationer (exempelvis tillfällig oro inför en tentamen eller kirurgiskt ingrepp, föräldrars ökade vaksamhet kring småbarn och ångest vid skrämmande händelser såsom överfall). För att uppfylla kriterierna för en ångestdiagnos krävs en viss duration (för GAD exempelvis minst sex månaders anamnes), ett lidande eller en funktionsnedsättning, att tillståndet ej bättre förklaras av annan psykiatrisk diagnos samt att somatisk genes är utesluten.

Specifik fobi

Specifik fobi definieras som en bestående, ogrundad eller överdriven rädsla för en viss avgränsad situation eller ett bestämt föremål. De vanligaste temana är levande varelser (orm, spindel, hund), naturföreteelser (höjder, storm, vatten), blod, sprutor och skador (även rädsla för svimning vid åsyn av blod och medicinska ingrepp eller skador), situationsbetingade händelser (flyg, trånga utrymmen) samt andra former. Emetofobi (rädsla för kräkningar och illamående) är en viktig och ofta kraftigt funktionsnedsättande fobi, där

Tabell II. Prevalens av ångestsjukdomar hos vuxna.

Ångestsjukdom	Debutålder år	Livstidsprevalens %	Könsfördelning k/m
Separationsångest	7	6,6*	*
Specifik fobi	7	8,3–13,8	1,8–2,1
Paniksyndrom	24	1,6–5,2	1,6–2,1
Agorafobi	20	0,8–2,6	1,6–1,8
Social fobi	11-13	2,8–13	1,2–1,5
GAD	31	2,8–6,2	1,7–1,8

*ny diagnos; data från vuxna är begränsad

patienterna periodvis under exempelvis vinterkräksjuketider, graviditet eller småbarnsår kan lida påtagligt av ett utbredd undvikande beteende samt ritualer kring tvätt och rengöring för att undvika risk för illamående och kräkningar (12). Övriga specifika fobier leder bara undantagsvis till omfattande funktionspåverkan men orsakar starkt lidande och undvikande i samband med det fruktade stimuli.

Social fobi

Social fobi grundar sig i en rädsla att göra bort sig i sociala sammanhang, bli granskad och bedömd som person. Även om den drabbade vet att ångesten är överdriven i förhållande till den reella risken är åtminstone vissa sociala situationer så skrämmande att de uthärdas endast under stark ångest eller undviks helt och hållet. Klart vanligast att frukta är att tala inför andra, men även situationer såsom att tala med auktoritetspersoner är vanligt förekommande. Då normalt mänskligt fungerande kräver att man kan hantera sociala situationer kan social fobi bli mycket handikappande. Att umgås, skapa parrelationer och bilda familj kan vara svårt eller oöverstigit för en person med social fobi.

Paniksyndrom

Paniksyndrom innebär en rädsla att få panikattacker (förväntansoro), rädsla för de kroppsliga symtomen under en panikattack (till exempel hjärtrusningar, tung andning, tryck över bröstet) och deras konsekvenser, såsom rädsla att dö. Att uppleva en panikattack någon gång under livet är vanligt och innebär inte att man lider av paniksyndrom. Det är viktigt att känna igen och diagnostisera paniksyndrom tidigt då symtomen snabbt kan leda till betydande funktionsnedsättning, försämrad livskvalitet samt ökad somatisk sjuklighet och risk för tidig död (13).

Agorafobi

Agorafobi innebär undvikande av situationer där en panikattack skulle kunna inträffa och där det är svårt att ta sig ut eller få hjälp (till exempel i tunnelbana, mitt i en biosalong, i kassakön, i bilen på motorvägen eller i en tunnel). Man kan utveckla agorafobi utan att samtidigt ha paniksyndrom då det utbredda undvikandet gör att man sällan får nya panikattacker.

Generaliserat ångestsyndrom

Vid generaliserat ångestsyndrom (*generalized anxiety disorder*, GAD) uppvisar patienten en prospektiv oro och grubblerier över många olika situationer, stora som små, som kan inträffa i framtiden (till exempel oro för ekonomi, arbete, relation, hälsan, bostaden, för familjemedlemmarnas väl och ve, för krig, naturkatastrofer, för att missa en tid eller komma för sent till bussen, för hur det ska gå på resan eller semestern). Metaoro, det vill säga oro för att man oroar sig, är ett vanligt förekommande karaktistikum vid GAD. Oron är mer eller mindre konstant, upplevs som störande och plågsam och leder till spändhet, huvudvärk, irritabilitet, sömnsvårigheter etc.

Skattningsskalor

Det finns en rad välvaliderade instrument för att mäta symptomnivå vid ångestsjukdomar. Dessa bör inte användas för screening utan snarare efter det att diagnosen har fastställts, för att få en tydligare bild av symptomens svårighetsgrad samt att kunna följa förlopp och utvärdera behandlingsresultat.

Vid specifika fobier finns flera olika symtomskalor utvecklade som av utrymmesskäl inte beskrivs separat här (till exempel för blod-, sprut-, orm-, hund-, geting- och emetofobi).

Ett instrument som är praktiskt som kliniskt mått och självskattning vid social fobi är *Liebowitz Social Anxiety Scale* (LSAS, med tillägget *self-report*, SR, för självskattningsversionen) (14,15).

Vid paniksyndrom finns *panic disorder symptom scale* (PDSS samt PDSS-SR för självskattningsversionen) (16,17) som även mäter undvikanden vid agorafobi.

För GAD finns en skala utvecklad utifrån diagnoskriterierna i DSM-IV som heter GAD-7 (18).

”Det finns effektiv behandling för ångestsjukdomar”

Behandling av ångestsjukdomar

Behandling av specifika fobier

De flesta patienter svarar bra på beteendeterapi (19) (evidensgrad 1b). För de som ej svarar kan läkemedelsbehandling övervägas. Det finns få studier som har visat att läkemedelsbehandling är effektivt vid specifika fobier. Escitalopram och paroxetin har visats vara effektiva i randomiserade kontrollerade studier (RCT) (evidensgrad 2b). Effekten av mediciner vid behov är ej studerad systematiskt men kan testas, dock avråder man från beroendeframkallande läkemedel (3). Forskning pågår avseende administrering av D-cykloserin i samband med exponeringsövningar, där små studier pekar på snabbare effekt (20).

Behandling av social fobi

Initial behandling av social fobi

KBT är en effektiv behandlingsmetod för social fobi (evidensgrad 1) och effekten är god (21). Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) är förstahandsval som mediciner vid social fobi (evidensgrad 1). Socialstyrelsen rekommenderar främst KBT och därefter läkemedelsbehandling med SSRI (13).

Olika SSRI samt serotonin-noradrenalinåterupptagshämmaren (SNRI) venlafaxin är testade i dubbelblinda placebokontrollerade studier (RCT) med goda resultat på symtomen och gott återfallsskydd jämfört med placebo (evidensgrad 1). Effekten av SSRI och venlafaxin är god även på komorbida tillstånd såsom sekundär depression eller substansberoende (alkohol). Kombinationsbehandlingar kan tillföra bättre effekt men fler studier behövs på området. KBT och SSRI/SNRI gav i jämförande studier likvärdig effekt. Det kan vara av värde att testa olika läkemedel inom

denna klass vid biverkningar eller utebliven effekt. Behandling med den reversibla MAO-hämmaren moklobemid har också visat stöd, men ger mer måttlig effekt (22). Den irreversibla MAO-hämmaren fenelzin har dokumenterat god effekt men en säkerhetsproblematik som innebär kostrektioner, problematisk biverkningsprofil och letalitet vid överdos (23). Fenelzin är inte godkänt i Sverige.

Långtidsbehandling av social fobi

De flesta studier vid social fobi täcker 6–12 veckors behandling. Vid uppföljning efter 12–24 veckor ser man ytterligare förbättring vid fortsatt behandling med effektivt läkemedel, förutsatt att initial effekt inträder under de första fyra behandlingsveckorna.

Andra läkemedel vid behandling av social fobi

Betablockerare (propranolol) har använts vid specifik social fobi i samband med uppträdanden inför publik eller prestationskrävande situationer. Det finns ingen evidens att betablockerare ger effekt vid generaliserad social fobi. Mirtazapin har visat effekt vid social fobi i små studier. Det atypiska antiepileptikumet levetiracetam har i enstaka små studier visat effekt. (2,3)

Bensodiazepiner har i studier visat bättre effekt än placebo och förhindrar återfall, dock är de flesta studierna korta uppföljningar (4–12 veckor). Bensodiazepiner är en substansklass med beroendepotential vid långtidsanvändning, dessutom saknas effekt på depression som är en vanlig samsjuklighet. Därför är behandling med bensodiazepiner olämplig.

Gabapentin och pregabalin har testats i dubbelblinda placebokontrollerade studier med viss effekt, dock med liten effektstorlek på symtomen och hög andel besvärliga biverkningar såsom trötthet, yrsel, tankestörningar och huvudvärk. Det finns data som visar att det även för dessa substanser föreligger risk för beroendutveckling och missbruk.

”Behandlingstiden med läkemedel är oftast lång”

Behandling av paniksyndrom och agorafobi

Initial behandling av paniksyndrom och agorafobi

Den rekommenderade förstahandsbehandlingen vid paniksyndrom är KBT (24,25) (evidensgrad 1). Avseende läkemedelsbehandling är SSRI förstahandsval (evidensgrad 1). De olika SSRI-läkemedlen kan anses vara likvärdiga utifrån farmakologisk klasseffekt (3,26). SNRI utgör ett alternativ

till förstahandsvalen och har likvärdig effekt och biverkningsmönster. Tricykliska antidepressiva och MAO-hämmare har likaså god evidens (evidensgrad 1 respektive 2), men vid paniksyndrom är användbarheten dock begränsad av biverkningsprofil samt toxicitetsaspekter och de utgör därför inte förstahandsval. Moklobemid har uppvisat lika god effekt som klomipramin och fluoxetin vid paniksyndrom, de sistnämnda har dock en gynnsammare biverkningsprofil än MAO-hämmare.

Långtidsbehandling av paniksyndrom och agorafobi

Fortsatt behandling i upp till ett år med SSRI eller klomipramin ger ett bättre behandlingssvar i den studerade gruppen. Behandlingsduration på minst sex månader rekommenderas, dock saknas bra underlag för en säker rekommendation om optimal behandlingstid. Även om risken för kroniskt förlopp är lägre för paniksyndrom utan komorbiditet är återfallsrisken hög (10).

Andra läkemedel vid behandling av paniksyndrom och agorafobi

Mirtazapin har i en studie visat likvärdig effekt som SSRI-läkemedlet fluoxetin (30).

Tilläggsbehandling vid paniksyndrom och agorafobi

Antipsykotikläkemedel (olanzapin, risperidon) har i små studier på patienter med terapirefraktärt paniksyndrom visat gynnsam effekt på både förväntansoro och på panikattacker, både som monoterapi och som tilläggsbehandling till SSRI. Kombinationen risperidon och paroxetin hade något snabbare effekt än respektive läkemedel i monoterapi (3,26). För denna substansklass bör man beakta metabola biverkningar samt andra långtidseffekter av neuroleptika (såsom risk för tardiv dyskinesi).

Det finns många RCT:s på olika bensodiazepiner vid paniksyndrom och agorafobi, där effekten är minskat undvikande beteende, oro och panikattacker. På grund av beroendrisken är dock denna behandling inte att rekommendera som långtidsterapi.

Behandling av GAD

Initial behandling av GAD

SSRI, SNRI, TCA och agomelatin har evidensgrad 1 vid behandling av GAD. Andra läkemedel med hög evidensgrad utifrån placebokontrollerade studier är antipsykotika, buspiron, hydroxizin samt pregabalin och bensodiazepiner



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

(3,26–28). SNRI, hydroxizin och pregabalin visade högre effektstorlek än SSRI, bensodiazepiner och buspiron. Bland psykologiska behandlingar har KBT och tillämpad avslappning bäst evidens (evidensgrad 2). Beroende, kognitiv påverkan och fallrisk är faktorer som gör att man avråder från användandet av bensodiazepiner samt pregabalin/gabapentin. Det tricykliska antidepressivumet imipramin har likvärdig effekt som diazepam vid GAD i den enda dubbelblinda RCT som finns för dessa läkemedel (29).

Långtidsbehandling av GAD

Det finns evidens för att effekten av behandlingen ökar över tid och med ökad dos. Behandlingseffekten börjar visa sig inom de första fyra behandlingsveckorna. Behandlingsdurationen rekommenderas till minst 18 månader. Risken för återfall är lägre vid aktiv behandling.

Tilläggsbehandling vid GAD

Tillägg av antipsykotika (olanzapin, risperidon, quetiapin) eller pregabalin kan öka behandlingseffekten. Kombinationsbehandling med KBT som i sig utgör en evidensbaserad intervention vid GAD har ej visats ge ytterligare förbättring (3).

Sammanfattning av läkemedelsbehandling vid ångestsjukdomar

- Informera patienten om att behandlingseffekt kan dröja, om biverkningar, insättningssymtom, behandlingsduration, vikten av patientens följsamhet till behandlingen, principer vid uttrappning samt utsättningssymtom.

- SSRI i startdos med upptrappning, utvärdering efter tidigast två till fyra veckor. Vid uteblivet eller partiellt svar, successiv höjning till högsta tolererade dos. Utvärdering av behandlingen efter tidigast åtta veckor.
- Behandling bör fortsätta i minst sex månader vid paniksyndrom, i 12 månader vid social fobi och i 18 månader vid GAD.
- Nedtrappning över en period på cirka tre månader rekommenderas i samband med behandlingsslut.
- Vid otillfredsställande behandlingssvar, byte till annat SSRI, SNRI eller klomipramin. Vid GAD kan tillägg av pregabalin eller ett antipsykotiskt läkemedel i låg dos provas.
- Beroendeframkallande läkemedel bör i möjligaste mån undvikas i akutskede och särskilt som långtidsbehandling. Undvik förskrivning av beroendeframkallande läkemedel vid anamnes på tidigare beroende- eller missbruksproblematik.
- Vid utebliven behandlingseffekt behöver man försäkra sig om att patienten tagit den förskrivna dosen enligt överenskommelse. Vid utebliven effekt på höga doser, eller kraftig känslighet för biverkningar även vid låga doser, kan mätning av S-koncentration av dalvärde vid *steady state*, eventuellt med genotypning, ge svar. Om behandlingen har genomförts på ett adekvat sätt övervägs byte av läkemedel eller dosjustering, eventuellt i kombination med (fortsatt) KBT. Hos patienter med beroendeproblematik avseende bensodiazepiner kan KBT erbjudas om nedtrappning och utsättning finns som mål i behandlingen (31).
- Vid social fobi med begränsade symtom i enbart vissa situationer kan låga doser atenolol eller metoprolol vid behov testas.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se

Referenser

1. Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15(4):357-76.
2. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in clinical neuroscience.* 2015;17(3):327-35.
3. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2014;28(5):403-39.
4. American Psychiatric Association., American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. 5th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013. xlv, 947 p. p.
5. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(9):655-79.
6. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annual review of neuroscience.* 2000;23:155-84.
7. Adhikari A. Distributed circuits underlying anxiety. *Frontiers in behavioral neuroscience.* 2014;8:112.
8. Hofmann SG, Ehlers A, Roth WT. Conditioning theory: a model for the etiology of public speaking anxiety? *Behav Res Ther.* 1995;33(5):567-71.
9. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(6):593-602.
10. Bruce SE, Yonkers KA, Otto MW, et al. Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder: a 12-year prospective study. *Am J Psychiatry.* 2005;162(6):1179-87.
11. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 20:22-33.
12. Boschen MJ. Reconceptualizing emetophobia: a cognitive-behavioral formulation and research agenda. *J Anxiety Disord.* 2007;21(3):407-19.
13. Taylor CB. Panic disorder. *Bmj.* 2006;332(7547):951-5.
14. Fresco DM, Coles ME, Heimberg RG, et al. The Liebowitz Social Anxiety Scale: a comparison of the psychometric properties of self-report and clinician-administered formats. *Psychol Med.* 2001;31(06):1025-35.
15. Heimberg RG, Horner KJ, Juster HR, et al. Psychometric properties of the Liebowitz Social Anxiety Scale. *Psychol Med.* 1999;29(01):199-212.
16. Lee EH, Kim JH, Yu BH. Reliability and validity of the self-report version of the Panic Disorder Severity Scale in Korea. *Depression and anxiety.* 2009;26(8):E120-3.
17. Wuyek LA, Antony MM, McCabe RE. Psychometric properties of the panic disorder severity scale: clinician-administered and self-report versions. *Clinical psychology & psychotherapy.* 2011;18(3):234-43.
18. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Archives of internal medicine.* 2006;166(10):1092-7.
19. Ost LG. One-session treatment for specific phobias. *Behav Res Ther.* 1989;27(1):1-7.
20. Ori R, Amos T, Bergman H, et al. Augmentation of cognitive and behavioural therapies (CBT) with d-cycloserine for anxiety and related disorders. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2015;5:CD007803.
21. Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard RB, et al. Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder): a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;280(8):708-13.
22. Noyes R, Jr., Moroz G, Davidson JR, et al. Moclobemide in social phobia: a controlled dose-response trial. *J Clin Psychopharmacol.* 1997;17(4):247-54.
23. Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, et al. Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(12):1133-41.
24. Marchand A, Coutu MF, Dupuis G, et al. Treatment of panic disorder with agoraphobia: randomized placebo-controlled trial of four psychosocial treatments combined with imipramine or placebo. *Cognitive behaviour therapy.* 2008;37(3):146-59.
25. Barlow DH. Cognitive-behavioral therapy for panic disorder: current status. *J Clin Psychiatry.* 1997;58 Suppl 2:32-6; discussion 6-7.
26. Ravindran LN, Stein MB. The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(7):839-54.
27. Hershenberg R, Gros DF, Brawman-Mintzer O. Role of atypical antipsychotics in the treatment of generalized anxiety disorder. *CNS drugs.* 2014;28(6):519-33.
28. Reinhold JA, Rickels K. Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: an update. *Expert opinion on pharmacotherapy.* 2015;16(11):1669-81.
29. Rickels K, Downing R, Schweizer E, et al. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry.* 1993;50(11):884-95.
30. Ribeiro LI, Busnelo JV, Kauer-Sant'Anna M, et al. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. *Braz J Med Biol Res.* 2001 Oct;34(10):1303-7.
31. Watanabe N, Churchill R, Furukawa TA. Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD005335.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Behandling av tvångssyndrom

Christian Rück

Sammanfattning

Tvångssyndrom är en vanlig, ofta kronisk sjukdom präglad av tvångstankar och tvångshandlingar. Förstahandsbehandling är enligt de flesta riktlinjer kognitiv beteendeterapi där den drabbade får utsätta sig för tvångstanken men utan att utföra den neutraliserande tvångshandlingen. Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) är förstahandsvalet bland läkemedel då effekten är jämförbar med den för klomipramin men biverkningsprofilen är gynnsammare och toxiciteten lägre. Några säkra skillnader i effekt mellan olika SSRI bedöms inte finnas. Ett adekvat behandlingsförsök bör vara minst sex veckor långt på maximal tolerabel dos eftersom effekten kan dröja. Med dositeringar innebär det i allmänhet att behandlingen avslutas först efter tre månader utan effekt. Högre doser kan behövas vid tvångssyndrom än vid till exempel depression. Den tilläggsbehandling som har bäst vetenskapligt stöd är tillägg av ett neuroleptikum (till exempel risperidon) i låg dos till pågående SSRI-behandling. Effekten verkar dock vara liten och variera mellan specifika läkemedel; olika metaanalyser har kommit till olika konklusioner.

Snabb utsättning av behandlingen medför stor risk för symtomrecidiv varför utsättning görs sakta i nedtrappande dosering. Långtidsstudier saknas men konsensusriktlinjer rekommenderar minst ett års behandling vid erhållen effekt.

Vad är tvångssyndrom?

Tvångssyndrom (på engelska *obsessive-compulsive disorder*, OCD) kännetecknas av tvångstankar och tvångshandlingar. Tvångstankar är återkommande, ångestväckande tankar, impulser eller fantasier. De upplevs som påträngande ("jag-främmande"), meningslösa och orsakar ångest, äckel eller obehag. För att skingra obehag och tvivel som tvångstankarna utlöser görs lindrande tvångshandlingar. Tvångshandlingar innefattar även ångestreducerande mentala ritualer (till exempel att kontrollera att inga ord jag säger innehåller tre bokstäver).

Vanliga symtomgrupper är:

- Rädsla för smitta och smuts ("Tänk om jag fick hiv av att ta i handtaget.")
- Tvättväng (överdriven handtvätt och rengöring av saker)
- Rädsla att skada någon annan ("Tänk om jag sticker kniven i barnet fast jag inte vill.")
- Kontroller (kontrollera att saker är rätt så att ingen kommer till skada, till exempel stänga av spisen och släcka lampor)
- Samla och spara (tvångstankar om att tappa bort saker, tvång kring att kasta något man egentligen behöver)

- Symmetri, ordnade och räknande (tankar om att saker måste kännas "helt rätt", läsa eller skriva om och om igen, upprepa saker)
- Sexuella tvångstankar ("Tänk om jag är pedofil.")

Enligt rangordning med index "Years Lived with Disability" är tvångssyndrom bland de tio mest handikappande diagnoserna (1).

Prevalens

Tvångssyndrom har en prevalens på omkring 2 % (2,3) och är lika vanligt bland män och kvinnor. Tvångssyndrom förefaller vara ungefär lika vanligt i alla kulturer.

Sjukdomen debuterar oftast i barndom eller tidig adolescens och har ofta ett kroniskt förlopp. Det är vanligt med samsjuklighet (hos cirka tre av fyra patienter) (4) vilket kräver att man noggrant värderar vilken störning som först ska behandlas.

"Sjukdomen debuterar oftast i barndom eller tidig adolescens"

Prognos

Förloppet utan behandling är i allmänhet kroniskt. En svensk studie har följt långtidsförloppet och där konstaterades att 20 % var fullständigt återställda 40 år efter första undersökningen, i de flesta fall utan vad vi idag skulle kalla adekvat behandling (5).

Etiologi och patofysiologi

Tvångssyndromets etiologi är huvudsakligen okänd och orsaken är i det individuella fallet oftast inte möjlig att fastställa. Repetitiva och stereotypa beteenden med skadliga följder observeras också hos flera djurarter, till exempel hundar av Dobermannras, vilka också används som modeller för tvångssyndrom i djurstudier (6,7).

Tvilling- och familjestudier talar för en heritabilitet på omkring 50 % (8). Genetiska faktorer spelar en viktig roll för uppkomsten av sjukdomen men enskilda gener som står för en betydande riskökning har ännu inte kunnat identifieras (9). Storskaliga studier av hela genomet tros inom ett par år kunna ge oss bättre information om den specifika genetiska bakgrunden till tillståndet. Resultat från hjärnbildningsstudier stödjer antagandet om avvikelser i de hjärnbanor som förbinder orbitofrontala hjärnbarken med djupare liggande striatala strukturer (*cortico-striato-thalamo-cortical circuit*) (10). Dessa hjärnbanor involverar flera neurotrans-

mittorsystem inkluderande serotonin, dopamin, glutamat och GABA. Dysregleringen i dessa banor antas leda till dysfunktion i centrala kognitiva processer som i sin tur ger upphov till symtomen. Den specifika bakomliggande orsaken till dysreglering av hjärnbanor är inte helt klar. Etiologin antas, som vid de flesta sjukdomar, vara en blandning av genetiska faktorer och miljö.

En specifik förklaring är infektionsutlöst akut tvångssymtomatologi hos barn, så kallade PANDAS (*paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection* [11]), ibland också beskrivet under förkortningen PANS (*pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome*). I detta bakgrundsdocument kommer utredning och behandling av PANDAS inte tas upp.

Diagnostik

För att diagnos ska kunna ställas ska tvångstankarna och tvångshandlingarna uppta minst en timme per dag, upplevas som väldigt påfrestande, eller medföra att man fungerar sämre i vardagslivet. Förmågan att själv inse det orimliga i tvånget varierar.

Diagnosen ställs baserat på kriterier i DSM-5 som är snarlika sjukdomsbeskrivningen i ICD-10. För att ställa diagnos rekommenderas en strukturerad diagnostisk intervju som till exempel MINI (Mini Internationell Neuropsykiatrisk Intervju) (12). Den vanligaste skattningsskalan för tvångssyndrom är *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (Y-BOCS) (13). Den innehåller både en symptomchecklista och en symptomskattning och den finns i en svensk översättning.

”Anhöriga kan spela en avgörande roll i KBT-behandlingen”

Terapiformer

Psykologisk behandling

Både randomiserade kliniska prövningar och forskning i kliniska sammanhang (så kallad effektivitetsforskning) visar att kognitiv beteendeterapi (KBT) ger förbättringar med symptomreduktion på mellan 40 och 75 % och goda långtidseffekter (14–16).

De två huvudsakliga komponenterna i KBT för tvångssyndrom är *exponering* och *responsprevention* (ERP). Exponering innebär att individen närmar sig de platser, personer, föremål, bilder och inre reaktioner som väcker ångest och obehag. Responsprevention innebär att individen gradvis lär sig att avstå från att utföra responsen till tankarna, det vill säga tvångshandlingarna och undvikandet (16). Behandlingen är krävande: 13–25 % vägrar påbörja behandling och 15–25 % avslutar i förtid (16).

En KBT-behandling består normalt av cirka 12–20 sessioner, med ERP på egen hand mellan sessionerna. Anhöriga kan spela en avgörande roll i behandlingen och bör därför få både information och råd från behandlaren (17,18).

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer (19) ges KBT högre prioritet än läkemedelsbehandling för tvångssyndrom, och

samma ställningstagande har gjorts såväl i regionala vårdprogram (20) som i internationella sådana (till exempel *National Institute for Health and Care Excellence* i Storbritannien [21]).

Läkemedelsbehandling

För en översiktlig bild av hur tvångssyndrom bör behandlas med läkemedel, se Faktaruta 1. Nedan följer en mer utförlig beskrivning.

Faktaruta 1. Läkemedelsbehandling vid tvångssyndrom.

Observera att kognitiv beteendeterapi är förstahandsbehandling.

- SSRI i startdos, utvärdering efter tidigast fyra till sex veckor. Vid uteblivet eller partiellt svar, successiv höjning till högsta tolererade dos. Utvärdering av behandlingen efter tidigast sex veckor på maximal dos.
- Vid otillfredsställande behandlingssvar, byte till annat SSRI eller klomipramin.
- Vid fortsatt partiellt svar, tillägg till ovanstående av neuroleptikum i lågdos, till exempel 0,5–2 mg risperidon.

Scrotonerga läkemedel

Klomipramin

Klomipramin är ett så kallat tricykliskt antidepressivum. En svensk jämförande studie visade 1980 på en tydlig fördel för ett antidepressivum med serotonerg profil (klomipramin) jämfört med ett med noradrenerg profil (nortriptylin) och placebo, och då insåg man att klomipramin har en specifik effekt mot tvång (22). Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) fann i sin rapport ett starkt vetenskapligt stöd för att klomipramin är effektivt vid behandling av vuxna med tvångssyndrom (23). I de granskade studierna varierade doserna mellan 75 och 250 mg per dag. Flera studier talade för ett samband mellan plasmakoncentrationen och den kliniska effekten (23). I terapirefraktära fall kan intravenös behandling övervägas.

Socialstyrelsen har i sina nationella riktlinjer (19) dragit slutsatserna att klomipramin har effekt på såväl tvångshandlingar som tvångstankar hos vuxna med medelsvårt till svårt tvångssyndrom (evidensstyrka 1), att patientens funktion i arbetet och på fritiden förbättras då symtomen lindras (evidensstyrka 2) samt att effekten kvarstår så länge behandlingen pågår, men symtomen återkommer oftast när behandlingen avbryts (evidensstyrka 2).

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

Med introduktionen av selektiva serotoninåterupptagshämmarna (SSRI) kom läkemedel som är effektiva, mindre toxiska och har en mer gynnsam biverkningsprofil än klomipramin. Alla tillgängliga SSRI har i kontrollerade studier visat sig effektiva och väl tolererade vid tvångssyndrom och en Cochrane-rapport av 17 kliniska prövningar fann att läkemedel var effektivare än placebo i att reducera symtom av tvångssyndrom (24). SBU fann i sin rapport (23) att

SSRI-preparaten citalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin och sertralin har god effekt på tvångssyndrom i 35–47 % av fallen. I studierna kvarstod effekten vid fortsatt behandling i upp till 1,5 år. Biverkningarna varierade i intensitet och frekvens mellan de olika substanserna (24). En studie som utvärderade effekten av escitalopram publicerades senare än SBU:s systematiska litteraturoversikt. Under 16 veckor behandlades 468 personer med escitalopram. Hos 320 av deltagarna minskade Y-BOCS-poängen med mer än 25 %. Dessa personer randomiserades till ytterligare 24 veckors behandling med antingen escitalopram eller placebo. Andelen personer som återföll under behandlingstiden var signifikant högre i placebogruppen (52 % jämfört med 23 % i escitalopramgruppen) (25).

”Tillägg av KBT till SSRI har visat god effekt”

Några säkra skillnader i effekt mellan olika SSRI bedöms inte finnas. En metaanalys av nio kliniska prövningar där SSRI gavs i olika doser (*fixed-dose*-studier) visade att högre doser har bättre effekt (26). Slutsatsen är att högre doser kan behövas vid tvångssyndrom än vid till exempel depression och att man bör utvärdera effekten av högsta tolerabla dos.

Trots ovanstående kan man räkna med att cirka 40 % av patienterna inte uppnår tillfredställande förbättring med första linjens läkemedelsbehandling. Behovet av alternativ till, och tillägg till, SSRI är således alltjämt betydande.

I metaanalyser (27) har man sett effektfördelar för klomipramin jämfört med SSRI, men jämförbarheten studierna emellan vad gäller patienturval har ifrågasatts. De direkta jämförande studier mellan klomipramin och olika SSRI som genomförts visar inte någon tydlig superior-effekt (28,29).

Tid till behandlingssvar

Flera studier har inte visat effekt av SSRI jämfört med placebo förrän efter sex veckors behandling. Det innebär att ett adekvat behandlingsförsök bör vara minst sex veckor långt på maximal tolerabel dos. Med dositeringar innebär det i allmänhet att behandlingen avslutas först efter tre månader utan effekt.

Flera fallrapporter antyder att så kallad ”megadosering”, det vill säga dosering av SSRI långt över den rekommenderade enligt produktresumé och FASS-text, kan ge effekt hos utvalda patienter, och en kombination av olika SSRI har i några studier visat effekt. Ingen av dessa metoder kan rekommenderas generellt på grund av biverkningsrisken (serotonergt syndrom samt risken för förlängd QT-tid och i förlängningen risk för Torsade de Pointes hjärtarytmi).

Övriga läkemedel

Andra antidepressiva läkemedel som venlafaxin, mirtazapin och duloxetin, kan teoretiskt tänkas ha effekt vid tvångssyndrom, men i avsaknad av positiva kontrollerade studier kan dessa inte rekommenderas som förstahandsbehandling. Agomelatin hade inte bättre effekt än placebo i en randomiserad prövning och bör alltså inte användas vid tvångssyndrom. En randomiserad prövning av klonazepam jämfört med placebo visade ingen effekt (30). Det saknas således stöd för att använda bensodiazepiner för att behandla tvångssyndrom. Fallrapporter och öppna studier anger effekt för MAO-hämmare, men biverkningsrisker begränsar användbarheten och i en randomiserad studie var den irreversibla MAO-hämmaren fenelzin sämre än fluoxetin. Ketamin intravenöst har i en liten studie gett snabb symtomlindring (31).

Tilläggsbehandling

Den tilläggsbehandling som har bäst vetenskapligt stöd är tillägg av ett neuroleptikum (till exempel risperidon) i låg dos till pågående SSRI-behandling (32), även om effekten verkar vara liten, variera mellan specifika läkemedel och olika metaanalyser har kommit till olika konklusion (33). Vid samtidig ticssjukdom ökar chansen för terapeutiskt svar (34).

Tillägg av KBT till SSRI har visat god effekt (35). En studie där man randomiserade vuxna som redan behandlades med SSRI till tillägg med antingen KBT, risperidon eller placebo visade stor effekt av KBT, men risperidon slog inte placebo (36). Slutsatsen är att behandling med KBT ska ges före tillägg av antipsykotiskt läkemedel.

Det glutamatmodulerande läkemedlet riluzol har prövats som tillägg till SSRI-behandling i en liten kontrollerad studie, utan signifikant effekt (37), men eftersom studien var liten och därmed hade för liten statistisk kraft för att finna måttligt stora effekter kan man inte säkert dra slutsatsen att riluzol inte kan tillföra något till denna patientgrupp. Tilläggsbehandling med bland annat litium, buspiron, inositol och pindolol har studerats med blandade, mestadels negativa resultat.

”Snabb utsättning av behandlingen medför stor risk för symtomrecidiv”

Behandlingslängd

Snabb utsättning av behandlingen medför stor risk för symtomrecidiv varför utsättning ska göras sakta med nedtrappande dosering. Långtidsstudier saknas men konsensusriktlinjer rekommenderar minst ett års behandling vid erhållen effekt (21).

Referenser

- Murray CJL, Lopez AD, Harvard School of Public Health., et al. The global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. [Cambridge, Mass.]: Published by the Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank ; Distributed by Harvard University Press; 1996. xxxii, 990 p.
- Karno M, Golding JM, Sorenson SB, et al. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five us communities. *Archives of General Psychiatry*. 1988;45(12):1094-9.
- Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, et al. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. 2010;15(1):53-63.
- Ivarsson T, Melin K, Wallin L. Categorical and dimensional aspects of co-morbidity in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008;17(1):20-31.
- Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(2):121-7.
- Monteiro P, Feng G. Learning From Animal Models of Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry*. 2016;79(1):7-16.
- Tang R, Noh HJ, Wang D, et al. Candidate genes and functional non-coding variants identified in a canine model of obsessive-compulsive disorder. *Genome biology*. 2014;15(3):R25.
- Mataix-Cols D, Boman M, Monzani B, et al. Population-based, multigenerational family clustering study of obsessive-compulsive disorder. *JAMA psychiatry*. 2013;70(7):709-17.
- Mattheisen M, Samuels JF, Wang Y, et al. Genome-wide association study in obsessive-compulsive disorder: results from the OCGAS. *Mol Psychiatry*. 2014.
- Pauls DL, Abramovitch A, Rauch SL, et al. Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15(6):410-24.
- Giedd JN, Rapoport JL, Leonard HL, et al. Case study: acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(7):913-5.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 4-57.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(11):1006-11.
- van Balkom AJ, de Haan E, van Oppen P, et al. Cognitive and behavioral therapies alone versus in combination with fluvoxamine in the treatment of obsessive compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis*. 1998;186(8):492-9.
- Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2005;162(1):151-61.
- Abramowitz JS. The psychological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry*. 2006;51(7):407-16.
- Steketee G, Pigott TA, Schemmel T. Obsessive compulsive disorder : the latest assessment and treatment strategies. 3rd ed. Kansas City, MO: Compact Clinicals; 2006. viii, 104 p.
- Renshaw KD, Chambless DL, Steketee G. The relationship of relatives' attributions to their expressed emotion and to patients' improvement in treatment for anxiety disorders. *Behav Ther*. 2006;37(2):159-69.
- Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom 2010: stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2010. p. 127 s.
- Medicinskt kunskapscentrum SLL. Regionalt vårdprogram Ångestsyndrom. Stockholm, Sweden 2011.
- NICE. Obsessive-compulsive disorder: Core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2005.
- Thorén P, Åsberg M, Cronholm B, et al. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. I. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37(11):1281-5.
- Statens beredning för medicinsk utvärdering. Behandling av ångestsyndrom en systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2005. 468 p.
- Soomro GM, Altman D, Rajagopal S, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD001765.
- Fineberg NA, Tonnoir B, Lemming O, et al. Escitalopram prevents relapse of obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17(6-7):430-9.
- Bloch MH, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, et al. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 2010;15(8):850-5.
- Ackerman DL, Greenland S. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(3):309-17.
- Bisserbe J, Lane R, Flament M, et al. A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry*. 1997;12(2):82-93.
- Freeman CP, Trimble MR, Deakin JF, et al. Fluvoxamine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, parallel group comparison. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(7):301-5.
- Hollander E, Kaplan A, Stahl SM. A double-blind, placebo-controlled trial of clonazepam in obsessive-compulsive disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2003;4(1):30-4.
- Rodriguez CI, Kegeles LS, Levinson A, et al. Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: proof-of-concept. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(12):2475-83.
- Dold M, Aigner M, Lanzemberger R, et al. Antipsychotic Augmentation of Serotonin Reuptake Inhibitors in Treatment-Resistant Obsessive Compulsive Disorder: An Update Meta-Analysis of Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(9).
- Veale D, Miles S, Smallcombe N, et al. Atypical antipsychotic augmentation in SSRI treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014;14:317.
- Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, et al. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2008;165(12):1532-42.
- Foa EB, Simpson HB, Liebowitz MR, et al. Six-month follow-up of a randomized controlled trial augmenting serotonin reuptake inhibitor treatment with exposure and ritual prevention for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(5):464-9.
- Simpson HB, Foa EB, Liebowitz MR, et al. Cognitive-behavioral therapy vs risperidone for augmenting serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*. 2013;70(11):1190-9.
- Pittenger C, Bloch MH, Wasylink S, et al. Riluzole augmentation in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a pilot randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(8):1075-84.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Behandling av affektiv sjukdom och ångestsyndrom vid samtidig förekomst av substansbrukssyndrom

Åsa Magnusson

Sammanfattning

Det är viktigt att samsjuklighet mellan substansbrukssyndrom och annan psykisk sjukdom som depression och ångestsyndrom diagnostiseras, för att behandlingen ska bli effektiv. Farmakologiskt stöd likaväl som psykologiskt stöd bör ges för båda tillstånden, och behandlingen bör integreras. Att minska substansintaget underlättar följsamhet till insatt behandling och förbättrar effekten, men ibland kan behandling behöva påbörjas för att individen ska klara av att ta emot vård för sin beroendesjukdom. Några specifika rekommendationer angående läkemedel för behandling av depression och ångest vid samtidig beroendesjukdom går i nuläget inte att ge, varför valet tillsvidare bör grunda sig på de rekommendationer för dessa tillstånd som ges i denna översikt under respektive syndrom, samt även återfinns i Socialstyrelsens riktlinjer. Antidepressiv farmakologisk behandling i sig har ingen eller mycket liten direkt effekt på själva beroendet. Vid substansbrukssyndrom bör istället läkemedel med effekt på beroendet väljas, i kombination med antidepressiva.

Bakgrund

Diagnostiska begrepp och termer

Alkohol- eller drogproblem sammanfattas ofta i dagligt tal under begreppet ”missbruk”. Beteckningen har även använts som klinisk diagnos och har då innefattat personer som inte fyller kriterierna för beroende, men ändå använder alkohol eller droger så att det till exempel går ut över arbetet eller familjen, kör bil påverkad etc. Forskning har visat att denna diagnos i väldigt liten omfattning säger något om svårighetsgraden vad gäller individens problem kopplat till substansbruket. Här döljer sig allt ifrån personer med ett avancerat beroende till individer med normöverträdande beteende med helt annan bakomliggande orsak. Eftersom begreppet ”missbruk”, utöver att det kan uppfattas som stigmatiserande för patienterna, inte har något medicinskt förklaringsvärde, bör vi ersätta det med mer adekvata kliniska begrepp. Diagnosen har uteslutits helt i den senaste diagnostiska manualen från *American Psychiatric Association*, DSM-5. De två begrepp som fanns i DSM-IV, missbruk och beroende, har ersatts av diagnosen substansbrukssyndrom, som översatts från engelskans *substance use disorder*. Utifrån antalet uppfyllda kriterier kategoriseras den också som lindrig, medelsvår och svår. För alkohol talar man om alkoholbrukssyndrom, för cannabis om cannabisbrukssyndrom etc. (1). I dagligt tal kan möjligen denna term kännas något komplicerad, varför lite enklare begrepp som ”beroende” och ”beroendesjukdom” kan vara rimliga att använda.

Epidemiologi

Affektiva sjukdomar och substansbrukssyndrom är vanligt förekommande i befolkningen. Samsjuklighet, det vill säga samtidig förekomst av beroendesjukdom och psykisk sjukdom hos en individ, förekommer också relativt ofta. Bland personer som söker vård för skadligt bruk och beroende av alkohol beräknas minst en tredjedel också ha annan psykisk ohälsa, framför allt depressions- och ångestsjukdomar. Hos personer med annat substansbrukssyndrom anses andelen med samsjuklighet vara ännu högre. Omvänt är också skadligt bruk och beroende vanligare bland personer med psykisk ohälsa än i befolkningen i övrigt (2–5).

Prognos

Generellt anses samtidig förekomst av substansbrukssyndrom vara associerat med en signifikant ökad risk för svårare och allvarigare förlopp både vad gäller depression, bipolär sjukdom och ångestsjukdomar. Även följsamhet till behandling och behandlingsresultat är sannolikt sämre vid samsjuklighet och Socialstyrelsen skriver därför i de nationella riktlinjerna från 2015 för beroendesjukdom att det är ”viktigt att samsjuklighet uppmärksammas och att personer med samsjuklighet får hjälp med båda tillstånden samtidigt” (2–5).

Diagnostik

Ett problem vid diagnostiken är att affektiva symtom och ångestsymtom kan vara sekundära till själva beroendesjukdomen. Vid intoxikation och vid abstinens från alkohol och andra droger är sådana symtom vanliga och kan vara svåra att skilja från egentlig affektiv sjukdom och ångest. För att underlätta diagnostiken är en nykter/drogfri period värdefull. Vid sekundära besvär avklingar depressions- och ångestsymtomen successivt över tid, för de flesta substanser oftast inom några veckor från det att patienten blev nykter/drogfri. Även patientens sjukhistoria, såsom förekomst av psykisk sjukdom i familjen, affektiva symtom eller ångestsjukdom med debut före beroendesjukdomen, alternativt i samband med en längre nykter/drogfri period, kan ge vägledning. Diagnostiken är viktig av flera skäl. En obehandlad depression medför till exempel ett lidande i sig. Patienter med obehandlad depression löper också större risk att återgå till att dricka eller till droganvändning och tenderar att göra det snabbare än om de får adekvat behandling (6,7). Diagnostiska instrument bör användas för att underlätta symtomutvärderingen, eftersom enbart samtal sällan leder till fullständig diagnostik (2).

När det gäller diagnostik av substansbrukssyndrom hos individer som söker vård för depression, ångestsjukdom eller bipolära syndrom kan, utöver sjukhistoria, även relativt

enkla frågeformulär som *The Alcohol Use Disorder Identification Test* (AUDIT) (8) och *Drug Use Disorders Identification Test* (DUDIT) (9) vara ett stöd. Även laboratorieparametrar som alkoholmarkörer i blod, till exempel kolhydratfattigt transferrin (*Carbohydrate-Deficient Transferrin*, CDT) och fostatidyletanol (PEth), samt urinscreening för alkohol och droger kan vara ett hjälpmedel. Under senare år har framför allt fosfatidyletanol (PEth), blivit en allt mer använd markör i blod, för alkoholberoende. Fördelen med PEth som alkoholmarkör är att den har hög specificitet och därmed mindre risk för falsk identifiering av alkoholintag. Sensitivitet hos PEth för tidig upptäckt av alkoholöverkonsumtion är också högre än för CDT. Det är dock viktigt att betona att provtagning fungerar bäst i samråd med patienten och att provtagning enbart är ett stöd vid diagnostiken, eftersom sensitivitet och specificitet varierar stort utifrån bland annat kön, ålder, intagen mängd, period som patienten missbrukat, samt individens individuella sårbarhet (2,10). Provtagning kan aldrig ersätta ett samtal med patienten kring alkohol- och drogvänor vare sig det gäller information om aktuella alkohol- och drogvänor, eller för att börja reflektera över patientens motivation till förändring.

Farmakologisk behandling

Inledning

En vanlig fråga vid farmakologisk behandling av samsjuklighet är när behandling ska inledas. Ska en tids nykterhet alltid föregå insättande av farmakologisk behandling, eller går det att behandla tillstånden integrerat? Vilka är riskerna om farmakologisk behandling påbörjas hos en individ som inte är nykter? Är läkemedel mot affektiv sjukdom eller ångest också effektiva för beroendesjukdomen? Tyvärr finns idag inga studier som entydigt kan ge svar på dessa viktiga frågor. Ofta exkluderas personer med beroendesjukdom vid studier av farmakologisk behandling av psykiska sjukdomar och de studier som genomförts har ofta relativt få inkluderade individer.

”Att minska substansintaget underlättar följsamhet till insatt behandling och förbättrar effekten”

Depression och alkoholberoende hos vuxna

Till grund för denna sammanställning ligger en metaanalys av Torrens och medförfattare från 2004 (n = 359) där effekt av farmakologisk behandling på depression och samtidigt alkoholberoende undersökts i totalt sex studier, en metaanalys av Nunes och Levin från 2005 (n = 389) där effekt av farmakologisk behandling vid substansbrukssyndrom studerats, samt en RCT av Kranszler och medförfattare från 2006 (n = 328) med en selektiv serotoninåterupptagshämmare (sertralin) och placebo (11–13). Se Tabell I och II.

Studierna visar att det finns ett svagt till måttligt stöd för behandling av depression vid alkoholberoende, framför allt

för behandling med tricykliska läkemedel, men även selektiva serotoninupptagstaghämmare (SSRI) har effekt.

I metaanalysen från Nunes och Levin rörande behandling vid substansbrukssyndrom (12) ingick totalt 14 studier (n = 848), varav åtta studier rörde alkohol (n = 389). Av de 14 ingående studierna visade sex en fördel för farmakologisk behandling. Den sammanlagda effektstorleken för förbättring av depression var 0,38; det vill säga en liten till medelstor effekt av antidepressiva läkemedel jämfört med placebo och fullt likvärdig med den effekt som ses vid behandling av egentlig depression hos personer utan samtidig beroendesjukdom. Positiv effekt vid alkoholbrukssyndrom sågs av tricykliska läkemedel, SSRI och SNRI.

Påverkan på alkoholberoendet

I metaanalysen av Nunes och Levin rörande substansbrukssyndrom (12) sågs en liten skillnad till fördel för farmaka, vad gäller minskat drogintag. Studier med större effektstorlekar för depression visade större förbättring när det gällde substansmissbruk, men total abstinens var ovanligt. Studier med lågt placebo svar visade större effekter. Val av diagnostiska metoder och samtidiga psykosociala insatser tycktes påverka resultaten. Övriga ovan nämnda studier visade ingen skillnad mellan grupperna.

Idag finns flera registrerade läkemedel med måttlig till god effekt mot alkoholberoende: disulfiram, akamprosat, naltrexon och nalmefen (14). En intressant studie visar på att farmakologisk behandling av depression och alkoholberoende integrerat kan vara värdefullt. Naltrexon är en opioidantagonist som blockerar μ -receptorer, vilka är av betydelse för alkoholens effekter på belöningssystemet. Naltrexon brukar tolereras väl, men det kan vara klokt att inleda behandlingen med en halv tablett (25 mg), för att minska risken för de vanligaste biverkningarna, däribland illamående och huvudvärk. I den aktuella studien titrerades dosen upp till 100 mg, det vill säga högre än vad som anges i produktresumén som finns på Läkemedelsverkets webbplats, <https://lakemedelsverket.se/LMF/> samt i www.fass.se, vilket hos enskilda patienter kan vara en nödvändig dos för god effekt. I fyra grupper (n = 170) jämfördes sertralin med naltrexon eller kombinationen sertralin + naltrexon eller dubbel placebo. Gruppen med sertralin + naltrexon hade en signifikant högre grad av abstinens (53,7 %), dubbelt så stor som i övriga grupper. En trend, ej signifikant, sågs till ökad förbättring i gruppen med sertralin + naltrexon och sågs också på depressionssymtomen (15). I ytterligare en liten pilotstudie (n = 26) har kombinationen escitalopram och akamprosat studerats, men i den sågs ingen skillnad mellan grupperna, troligen på grund av begränsad *power* och därmed ingen möjlighet att detektera små effekter (16).

Depression och substansbrukssyndrom hos vuxna

I metaanalysen av Torrens och medförfattare bedömdes även effekt av farmakologisk behandling på depression och samtidigt kokainberoende (n = 226). I översikten, som grundar sig på sex studier, sågs ingen skillnad i effekt på depressionen eller beroendet mellan aktiv farmakologisk

behandling och placebo (13). Samma metaanalys bedömde också sju studier (n = 396) med depression och opioidberoende. Inte heller här sågs någon effekt av farmakologisk behandling på depressionen, men däremot sågs en signifikant effekt på opioidberoendet av tricykliska antidepressiva (13).

I metaanalysen av Nunes och Levin undersöktes också effekten av farmakologisk behandling vid substansbrukssyndrom och depression. Totalt ingick 14 studier, varav fyra studier rörde opioider (n = 322) och två studier rörde kokain (n = 137). Det tricykliska läkemedlet imipramin visade positiv effekt både vid opioidberoende och kokainberoende (12).

Ytterligare en översiktsartikel av Pani och medförfattare från 2010 har studerat effekten av farmakologisk behandling på depression och samtidigt opioidberoende. Den grundar sig på sju studier (n = 484). Den stora skillnaden i upplägg och metod mellan studierna gör det enligt författarna svårt att jämföra de ingående studierna. Möjligen kan en liten

effekt ses till fördel för behandling med tricykliska läkemedel, men stödet för farmakologisk behandling av depression vid samtidigt opioidberoende bedöms generellt som lågt (17).

I en studie (n = 99) jämfördes sertralin + placebo med sertralin + gabapentin. I båda grupperna minskade graden av depression likvärdigt, men däremot var det en signifikant bättre effekt på kokainberoendet i gruppen som enbart fick sertralin (18).

Ingen metaanalys finns för studier av samsjuklighet vid cannabissyndrom på vuxna. I en studie har venlafaxin bedömts vid depression och samtidigt cannabisberoende (n = 103). Ingen skillnad sågs mellan placebo och venlafaxin vad gällde påverkan på depressionen, men graden av abstinensbesvär var signifikant lägre i placebogruppen än i venlafaxingruppen (19). Att venlafaxin kan ha negativ effekt vid cannabisberoende och ge ökade abstinensbesvär och därmed signifikant öka intag av cannabis visas även i ytterligare en RCT (n = 103) där venlafaxin jämfördes med placebo (20). Se Tabell I och II.

Tabell I. Behandling av depression och substansbrukssyndrom (metaanalyser).

Studie	Substans (antal studier, dos)	Studiepopulation	Effekt depression	Effekt beroende
Nunes, 2005 Metaanalys 6–24 veckor	Alkohol Desipramin (1 studie, 200 mg*) Fluoxetin (1 studie, 40 mg) Imipramin (1 studie, 300 mg*) Nefazodon (1 studie, 500 mg*) Sertralin (3 studier, 100–200 mg) Viloxazin (1 studie, 400 mg*)	Alkohol (N = 389)	Den sammanlagda effektstorleken för förbättring av depression var en liten-medelstor effekt av antidepressiva jämfört med placebo: 0,38 (95 % KI: 0,18–0,58)	Den sammanlagda effektstorleken för förbättring/minskning av substansbruk var liten: 0,25 (95 % KI: 0,08–0,42)
	Kokain Imipramin (1 studie, 300 mg*) Fluoxetin (1 studie, 40 mg)	Kokain (N = 137)		
	Opioider Fluoxetin (2 studier, 40–60 mg) Imipramin (1 studie, 225–300 mg*) Sertralin (1 studie, 200 mg)	Opioider (N = 322)		
		Totalt: (N = 848)		
Torrens, 2004 Metaanalys 6–24 veckor Metaanalysen bedömde effekt av antidepressiva på både beroende och depression. Här redovisas endast de studier som bedömde beroende och depression i detalj.	Alkohol Desipramin (1 studie, 200 mg*) Fluoxetin (1 studie, 20 mg) Imipramin (1 studie, 150–300 mg*) Nefazodon (1 studie, 300 mg*) Sertralin (4 studier, 50–200 mg) Viloxazin (1 studie, 400 mg*)	Alkohol (N = 359)	Alkohol En positiv effekt av icke-SSRI:s på depressiva symptom: OR 4,15 (95 % KI: 1,35–12,75)	Alkohol Ingen effekt
	Kokain Desipramin (2 studier, 150 mg*) Fluoxetin (2 studier, 20–40 mg) Imipramin (1 studie, 150–300 mg*)	Kokain (N = 226)	Kokain Ingen effekt	Kokain Ingen effekt
	Opioider Doxepin (2 studier, 50–200 mg*) Fluoxetin (2 studier, 20–49,5 mg) Imipramin (2 studier, 75–225 mg*) Sertralin (1 studie, 170 mg)	Opioider (N = 396)	Opioider Ingen effekt	Opioider Icke-SSRI:s hade en signifikant effekt på minskat intag av opioider: OR 3,65 (95 % KI: 1,10–12,16)
		Totalt: (N = 981)		

*Ej godkänt i Sverige

Tabell II. Studier över behandling av depression och substansbrukssyndrom.

Depression och alkoholberoende				
Studie	Substans (dos) Veckor	Studie- population	Effekt depression	Effekt beroende
Kranzler, 2006	Sertralin (200 mg) 10 veckor	N = 328	Ingen signifikant skillnad	Ingen effekt
Muhonen, 2008	Memantin (20 mg) eller escitalo- pram (20 mg) 26 veckor	N = 80	Ingen signifikant skillnad	Ingen effekt
Pettinati, 2010	Sertralin (200 mg) eller naltrexon (100 mg) Sertralin + naltrexon Placebo + placebo 14 veckor	N = 170	Ingen signifikant skillnad	Gruppen med sertralin + naltrexon hade en signifikant högre grad av abstinens: (53,7 %, p = 0,003, OR 3,7)
Witte, 2012	Escitalopram (10–30 mg) + akamprosatsat (2 000 mg) Escitalopram (10–30 mg) + placebo 12 veckor	N = 26	Ingen signifikant skillnad	Ingen effekt
Depression och cannabisberoende				
Levin, 2014	Venlafaxin (375 mg) 12 veckor	N = 103	Ingen signifikant skillnad	Graden av abstinens bättre i placebogruppen än i venlafaxingruppen: (36,5 %, < 0,01; OR = 4,51)
Depression och kokainberoende				
Mancino, 2014	Sertralin (200 mg) + placebo Sertralin (200 mg) + gabapentin (1 200 mg) 12 veckor	N = 99	Ingen signifikant skillnad	Sertralin ensamt gav signi- fikant färre positiva urin- prover (%) jämfört med placebo.
Depression och opioidberoende				
Pani, 2010	Doxepin (2 studier, 50–200 mg*) Imipramin (2 studier, 50–300 mg*) Fluoxetin (2 studier, 20–60 mg) Sertralin (1 studie, 25–200 mg) Metaanalys, 4–16 veckor	N = 484 7 styck- en RCT	En låg effektstorlek till för- del för användande av anti- depressiva, framför allt TC. En fördel för antidepressiva läkemedel mätt med <i>Clinical Global Impression Scale, CGI</i> . RR 1,92 (95 % KI: 1,26–2,94)	

* Ej godkänt i Sverige



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Depression och substansbrukssyndrom hos ungdomar

I en metaanalys av studier på ungdomar med depression och substansbrukssyndrom (alkohol och cannabis) ingick fem studier (n = 290). Man fann en liten positiv effekt av SSRI (sertralin och fluoxetin) på depressionssymtomen (21).

I en studie på ungdomar (n = 126) med depression, beteendestörning och substansbrukssyndrom som behandlades

med fluoxetin, sågs en signifikant fördel för farmakologisk behandling utifrån grad av depression mätt med *Childhood Depression Rating Scale-Revised* (effektstorlek 0,78) men inte mätt med *Clinical Global Impression*. Ingen skillnad sågs mellan grupperna vad gällde drogintag (22). Se Tabell III.

Tabell III. Studier över behandling av depression och substansbrukssyndrom hos ungdomar.

Studie	Substans (dos) Veckor	Studiepopulation	Effekt depression	Effekt beroende
Riggs, 2007	Fluoxetin (20 mg) 16 veckor	N = 126 Ungdomar med depression, beteendestörning och substansbrukssyndrom	Fluoxetin var effektivare än placebo mätt utifrån grad av depression (<i>Childhood Depression Rating Scale-Revised</i> (effektstorlek 0,78), men inte mätt med <i>Clinical Global Impression</i>).	Ingen effekt
Zhou, 2014	Fluoxetin (10–20 mg) Sertralin (4 studier, 25–100 mg) Metaanalys, 8–16 veckor	5 studier, N = 290 Unga Alkohol och/eller cannabis	En liten effektstorlek för SSRI: RR = 1,21 (95 % KI: 0,01–1,45)	Ingen effekt

Ångestsyndrom och substansbrukssyndrom

En översiktsartikel, där fem studier ingick, har studerat effekt av farmakologisk behandling för ångestsjukdom vid samtidigt alkoholberoende (n = 290). Olika ångeststörningar ingick: social fobi, GAD och PTSD. De läkemedel som testades var SSRI (sertralin, paroxetin), tricykliska (desipramin) samt buspiron. Desipramin är inte godkänt i Sverige. Författarnas konklusion var att det finns en liten visad effekt för paroxetin vid

ångestsjukdom och samtidigt alkoholberoende, samt att även buspiron är signifikant bättre än placebo (23).

Utöver denna översikt finns en RCT där venlafaxin/placebo testats tillsammans med KBT eller muskelrelaxerande behandling. Ingen skillnad sågs mellan grupperna och endast i gruppen med KBT och placebo minskade alkoholintaget signifikant över tid (24). Se Tabell IV.

Tabell IV. Studier över behandling av ångestsjukdomar och substansbrukssyndrom (alkoholberoende).

Studie	Substans (dos) Veckor	Studiepopulation	Effekt ångest	Effekt beroende
Ipser, 2015,	Buspiron (60 mg) Desipramin* (300 mg) eller paroxetin (40 mg) + naltrexon (50 mg) eller placebo Paroxetin (60 mg, 2 studier) Sertralin (150 mg) Metaanalys, 8–24 veckor	PTSD, GAD och social fobi 5 studier, N = 290	En liten effekt för paroxetin med stöd av CGI. Positivt CGI-svar observerades hos mer än dubbelt så många som behandlades med paroxetin, jämfört med placebo, 57,7 % med paroxetin vs 25,8 % med placebo: RR 2,23 (95 % KI: 1,13–4,41)	Ingen effekt
Ciraulo, 2013	Venlafaxin (225 mg) + progressiv muskel-relaxationsterapi (PMR), Venlafaxin (225 mg) + KBT, Placebo + KBT, Placebo + PMR 11 veckor	N = 81	Ingen signifikant skillnad	Endast i gruppen med KBT + placebo minskade alkoholintaget signifikant över tid (p < 0,01)

*Ej godkänt i Sverige

Behandlingsstrategier vid samsjuklighet

Ett problem med flera av de ingående studierna är att de är relativt små samt att flera av de preparat som undersöktes i metaanalyserna är avregistrerade och inte tillgängliga på den svenska marknaden. I flera av studierna har samtliga patienter fått kognitiv terapi i olika form, vilket troligen har förbättrat utfallet i båda grupperna på ett sådant sätt att eventuell effektskillnad av den aktiva substansen framför placebo har påverkats. Även om tricykliska antidepressiva läkemedel visade bättre effekt än SSRI måste hänsyn tas till den ökade risken för intoxikation med tricykliska läkemedel, särskilt vid samtidig beroendesjukdom. SSRI är då förstahandsval på grund av deras låga toxicitet, men även på grund av att de tolereras väl och har låg sederande effekt.

I en studie jämfördes behandling av egentlig respektive sekundär depression hos individer med alkoholberoende. Samtliga behandlades med naltrexon och randomiserades till placebo eller citalopram. På kort sikt hade individerna med sekundär depression bäst effekt på depressionen. En starkt bidragande faktor till det tycktes vara att denna grupp minskade sin alkoholkonsumtion mer, men även i gruppen med egentlig depression kunde man se ett minskat alkoholintag. Detta talar för att behandling av beroendesjukdomen och en minskning av substansintaget är centralt (25).

Antidepressiv behandling i sig har ingen eller mycket liten direkt effekt på själva beroendet. Vid beroende bör istället läkemedel med effekt på beroendet väljas i kombination med antidepressiva, detta gäller idag framför allt vid alkoholberoende, där flera verksamma substanser finns. Självklart kan stöd i form av psykologisk behandling som bygger på kognitiva tekniker/kognitiv beteendeterapi (KBT), såsom återfallsprevention, eller motiverande samtal (*motivational interviewing*, MI) också kombineras med behandlingen för depression och ångestsyndrom. Forskning finns som framför allt indikerar att MI/KBT för alkoholbrukssyndrom bland individer med samtidig depression eller ångestsjukdom är effektiv (26). Vid posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) finns en integrerad manualbaserad behandlingsmetod som visat sig effektiv vid behandling av beroendesjukdom och PTSD (*Concurrent Treatment of PTSD and Substance Use Disorders Using Prolonged Exposure*, COPE). I korthet grundar sig denna behandling på KBT med exponering samt återfallsprevention. Manualen finns översatt till svenska (27).

Några specifika rekommendationer vad gäller val av enskilda läkemedel för behandling av beroendesjukdom och affektiv sjukdom och ångestsjukdom går i nuläget inte att ge, eftersom studier om detta saknas. Man bör därför behandla såväl beroendet som den psykiatriska sjukdomen enligt Socialstyrelsens rekommendationer för dessa tillstånd. Samsjuklighet måste diagnostiseras. Farmakologiskt stöd likväl som psykologiskt stöd bör ges för båda tillstånden och om möjligt bör behandlingen integreras. Att minska substansintaget är ett viktigt mål för följsamhet till insatt depressions- och ångestbehandling, men ibland kan behandling behöva påbörjas för att individen ska klara av att ta emot vård för sin beroendesjukdom.

Referenser

1. MINI-D 5: diagnostiska kriterier enligt DSM-5: Pilgrim Press; 2015.
2. Nationella riktlinjer för vård och stöd vid missbruk och beroende – Stöd för styrning och ledning. Edita Bobergs AB, Falun 2015. p. 166.

3. Back SE, Brady KT. Anxiety Disorders with Comorbid Substance Use Disorders: Diagnostic and Treatment Considerations. *Psychiatric annals*. 2008; 38(11): 724–9.
4. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61(8): 807–16.
5. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64(7): 830–42.
6. Greenfield SF, Weiss RD, Muenz LR, et al. The effect of depression on return to drinking: a prospective study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55(3): 259–65.
7. Tolliver BK, Anton RF. Assessment and treatment of mood disorders in the context of substance abuse. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2015; 17(2): 181–90.
8. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, et al. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption—II. *Addiction*. 1993; 88(6): 791–804.
9. Berman AH, Bergman H, Palmstierna T, et al. Evaluation of the Drug Use Disorders Identification Test (DUDIT) in criminal justice and detoxification settings and in a Swedish population sample. *Eur Addict Res*. 2005; 11(1): 22–31.
10. Läkemedelsverket. Läkemedelsboken. Hämtad 24 januari 2016 från: http://www.lakemedelsboken.se/kapitel/beroendetilstand/alkohol-riskbruk_missbruk_och_beroende.html#t2_18.
11. Kranzler HR, Mueller T, Cornelius J, et al. Sertraline treatment of co-occurring alcohol dependence and major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26(1): 13–20.
12. Nunes EV, Levin FR. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis. *JAMA*. 2004; 291(15): 1887–96.
13. Torrens M, Fonseca F, Mateu G, et al. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. *Drug and alcohol dependence*. 2005; 78(1): 1–22.
14. Söderpalm B. [Good effect of drug therapy against alcoholism]. *Läkartidningen*. 2011; 108(45): 2285–9.
15. Pettinati HM, Oslin DW, Kampman KM, et al. A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence. *Am J Psychiatry*. 2010; 167(6): 668–75.
16. Witte J, Bentley K, Ewins AE, et al. A randomized, controlled, pilot study of acamprostate added to escitalopram in adults with major depressive disorder and alcohol use disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2012; 32(6): 787–96.
17. Pani PP, Vacca R, Trogu E, et al. Pharmacological treatment for depression during opioid agonist treatment for opioid dependence. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(9): CD008373.
18. Mancino MJ, McGaugh J, Chopra MP, et al. Clinical efficacy of sertraline alone and augmented with gabapentin in recently abstinent cocaine-dependent patients with depressive symptoms. *J Clin Psychopharmacol*. 2014; 34(2): 234–9.
19. Levin FR, Mariani J, Brooks DJ, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of venlafaxine-extended release for co-occurring cannabis dependence and depressive disorders. *Addiction*. 2013; 108(6): 1084–94.
20. Kelly MA, Pavlicova M, Glass A, et al. Do withdrawal-like symptoms mediate increased marijuana smoking in individuals treated with venlafaxine-XR? Drug and alcohol dependence. 2014; 144: 42–6.
21. Zhou X, Qin B, Del Giovane C, et al. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of adolescents and young adults with depression and substance use disorders: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2015; 110(1): 38–48.
22. Riggs PD, Mikulich-Gilbertson SK, Davies RD, et al. A randomized controlled trial of fluoxetine and cognitive behavioral therapy in adolescents with major depression, behavior problems, and substance use disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; 161(11): 1026–34.
23. Iper JC, Wilson D, Akindipe TO, et al. Pharmacotherapy for anxiety and comorbid alcohol use disorders. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015; 1:CD007505.
24. Ciraulo DA, Barlow DH, Gulliver SB, et al. The effects of venlafaxine and cognitive behavioral therapy alone and combined in the treatment of co-morbid alcohol use-anxiety disorders. *Behav Res Ther*. 2013; 51(11): 729–35.
25. Foulds JA, Sellman JD, Mulder RT. Antidepressant therapy for depressed patients with an alcohol use disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015.
26. Baker AL, Thornton LK, Hiles S, Hides L, Lubman DI. Psychological interventions for alcohol misuse among people with co-occurring depression or anxiety disorders: a systematic review. *J Affect Disord*. 2012; 139(3): 217–29.
27. Back SE, Foa EB, Killeen TK, Mills KL, Teesson M, Cotton BD, et al. *Concurrent Treatment of PTSD and Substance Use Disorders Using Prolonged Exposure (COPE). Therapist Guide.*: Oxford University Press; 2014.

Behandling av depression och ångestsyndrom hos äldre

Anne Tham

Sammanfattning

Depression hos äldre är ett allvarligt sjukdomstillstånd som kan leda till minskad livskvalitet och ökad självmordsrisk. Tillståndet kan likna depressionssyndrom hos yngre vuxna men kan också vara svårare att upptäcka på grund av samsjuklighet med somatisk sjukdom eller annan psykiatrisk sjukdom, framför allt ångestsyndromen. Trots att depression är vanligt förekommande är kännedom om behandlingsstrategier för de sköraste patienterna bristfällig. Återfallsrisken för ett nytt depressivt skov kan vara större för äldre än för yngre vuxna. I en antidepressiv behandlingsstrategi måste hänsyn tas till inverkan av andra läkemedel, somatisk samsjuklighet, en ökad känslighet för biverkningar och förändrad läkemedelsmetabolism hos äldre. En för den enskilde patienten lämplig behandlingsform bör eftersträvas. De flesta deprimerade äldre i Sverige behandlas i dag i primärvården och tillgången till en specialiserad äldrepsykiatri är begränsad.

Ångestsyndrom är den mest frekventa formen av psykisk ohälsa hos äldre. Vanligt förekommande är generaliserat ångestsyndrom och specifik fobi. Kunskapen om ångestsyndrom hos äldre har ökat de senaste decennierna men det finns kunskapsluckor när det gäller behandlingsstrategier. Liksom vid depressionssyndrom är kännedomen om behandlingsstrategier för de sköraste patienterna mycket bristfällig.

Depression hos äldre

Bakgrund

Den åldersgräns som generellt används för att skilja äldre vuxna ifrån yngre vuxna individer är i västvärlden 60–65 år. Inget särskilt utmärker denna ålder fysiologiskt utan det är en ålder i samklang med den ungefärliga pensionsåldern. Godtyckliga definitioner av ”äldre” och skillnaden i diagnostiska kriterier mellan studier har gett varierande information om förekomsten av depression, men konservativt beräknat så har cirka 10–15 % av äldre depressionssymtom och cirka 5 % har sjukdomstecken på egentlig depression i undersökningar från Europa och USA (1–3). Cirka 20–25 % av personer som bor på särskilt boende har symtom på depression (4). De flesta äldre deprimerade i Sverige i dag behandlas i primärvården, medan tillgång till specialiserad äldrepsykiatrisk vård är begränsad.

Det egentliga åldrandet, det vill säga organspecifika och cellspecifika fysiologiska förändringar, sker med olika hastighet inom den enskilda individen liksom den varierar mellan olika individer. Konsekvensen av fysiologiskt åldrande manifesterar sig som minskad reservkapacitet och ökad sår-

barhet för belastning. När hjärnan blir äldre sker förändringar på nervcellsnivå som kan innebära en ökad känslighet hos den åldrande hjärnan för all form av påfrestning, som psykologisk belastning eller somatisk sjukdom. Social isolering och att uppleva förluster är några påtagliga psykosociala riskfaktorer. Upplevelsen av förlust kan framkallas av konkreta händelser, som förlust av hälsa eller förlust av närstående på grund av dödsfall. Den kan också bero på mer komplexa upplevelser som rör personens jagkänsla, till exempel förlust av autonomitet eller förlust av social status.

”Social isolering och att uppleva förluster är några påtagliga psykosociala riskfaktorer”

Äldre med hjärt-kärlsjukdom eller riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom har en hög prevalens av depressionssyndrom. Detta har gjort att teorier om en specifikt vaskulär depression har skapats. Vaskulär depression omfattar en symtombild med apati, motivationsförlust, psykomotorisk förlångsamning och kognitiv svikt med framför allt nedsatt exekutiv förmåga. Depressionssymtom samexisterar med flera neurodegenerativa hjärnsjukdomars symtombild. Depressionsymtom kan vara en del av symtompanoramata vid neurologiska sjukdomar såsom Parkinsons sjukdom eller Alzheimers sjukdom och kan också vara ett tidigt tecken på en demenssjukdom innan grundsjukdomen visar fler symtom. Hos patienter med Alzheimers sjukdom är depressionssymtom överrepresenterade, med en prevalens på över 20 %. Ju äldre individen är vid debut av depression, desto mer sannolikt är det att det finns ett samband mellan depressionen och en hjärnsjukdom. Därmed är det mindre sannolikt att depressionen har ett ärftligt samband. Epidemiologiska studier visar att somatisk sjukdom i sig medför en ökad risk för depression. Att vara en ”skör äldre” är därmed i sig en riskfaktor för depression. Många äldre är dessutom stödjande eller vårdgivare till sina sköra äldre närstående, och detta innebär också en fara för att drabbas av depression, särskilt om situationen innebär social isolering.

Vi känner till att depression hos äldre påverkar livskvaliteten negativt och ökar både mortalitet och suicidrisk (5). Återfallsrisken för nytt depressivt skov verkar vara större för äldre än för yngre (6). Om depressionssymtomen är en del av en neurodegenerativ process så kan hjärnans förmåga att återhämta sig vid en depression vara sänkt.

Diagnostik av depression hos äldre

Depression och depressionssymtom hos äldre över 65 år är ett komplext tillstånd. Symtom som smärta och värk, kognitiv funktionsnedsättning, agitation och ångest kan dominera symtombilden hos den äldre patienten och överskugga andra depressionssymtom. Ångestsymtom förekommer i högre grad som del av depressionssjukdomsbilden hos personer mellan 55 och 85 år jämfört med hos yngre individer. Hos äldre patienter ser man ofta sömnstörning, ångest och depression som en symptomtriad.

”Depression och depressionssymtom hos äldre över 65 år är ett komplext tillstånd”

Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) publicerade 2012 en rapport, *Diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom*, där författarna påpekade att kunskapsbristen när det gäller bedömning av äldre med depression primärt är kopplad till att det saknas en adekvat referensstandard. DSM och SCID-I är inte anpassade till äldres depressionssymtom, där kognitiva bortfall och kroppsliga sjukdomar kan ge överlappande symtom och symtombilden kan vara annorlunda än för yngre (7). Vad som också gör det ännu svårare att känna igen depressionstillstånd hos äldre är att symtomen kan ha en lägre klinisk styrka och inte uppnå syndromnivå. Vi vet kliniskt att den äldre individen inte alltid presenterar en depressionssjukdomsbild som uppfyller DSM-diagnosen egentlig depression och att depressionssymtom är mycket vanligare hos den äldre befolkningen än depressionssyndrom. Kliniskt talar man om tillståndet *minor depression* (Depression UNS). Patienten ska uppvisa minst två depressionssymtom under minst två sammanhängande veckor. *Minor depression* bör inte bagatelliseras, det är ett allvarligt sjukdomstillstånd med betydande funktionsförlust och lidande hos den äldre patienten. I studier av bakomliggande orsaker till självmord hos personer över 65 år har både egentlig depression och *minor depression* visat sig vara riskfaktorer liksom ensamhet, kroppslig sjukdom och konflikter inom familjen, samt tidigare självmordsförsök (5,8). Dystymi är ett tillstånd av depression som varat i minst två år. Symtomen är desamma som vid en egentlig depression, men har lägre styrka. Symtom på dystymi kan lätt ignoreras hos den äldre individen då symtomen kan förväxlas med ett uttryck för missnöje med åldrande, somatisk sjuklighet eller psykosocial situation, och inte ses som ett behandlingsbart sjukdomstillstånd (9).

Behandling av depression hos äldre

Psykologiska behandlingsmetoder för äldre över 65 år med depression är bristfälligt studerade. Problemlösningsterapi, en enklare form av kognitiv terapi, har visat god effekt på depressionssymtom hos patienter med sviktande hälsa (10).

Läkemedel är lämpligaste behandlingen för medelsvår till svår depression hos vuxna. Analyser av antidepressiv läkemedelsbehandling hos äldre har visat på ett antidepressivt behandlingssvar på cirka 45 % och remission för cirka en tredjedel av patienterna, samt visat att både dystymi och *minor depression* svarar på antidepressiv läkemedelsbehandling (9,11). Det är möjligt att en antidepressiv läkemedelsstrategi skulle kunna vara mindre effektiv hos personer över 65 år jämfört med hos yngre och att samsjuklighet kan påverka behandlingssvaret (12,13). Ett grundläggande problem är att vi inte har tillräckligt med kunskap om vilka äldre deprimerade patienter som svarar snabbast, bäst eller inte alls på de olika antidepressiva läkemedlen.

SBU publicerade nyligen en genomgång av randomiserade kontrollerade studier (RCT:s) där det framkom att patienter över 65 år med egentlig depression som fick selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) som en akut behandling under åtta veckor, inte svarade bättre på gruppnivå än placebobehandlade patienter. En uppdelning mellan recidiv och förstagångsinsjuknande hade inte gjorts. Äldre över 65 år med recidiverande depression svarar däremot bättre på akut antidepressiv behandling (duloxetin i åtta veckor) än på placebo. Inga RCT:s har publicerats rörande akut behandling med SSRI av äldre över 65 år med recidiverande depression. I återfallsstudier med SSRI-behandling under cirka ett års tid, fick de patienter över 65 år som svarat på akut SSRI-behandling färre återfall jämfört med placebobehandlade. Vid behandling över ett år var återfallen lika många i placebo- och i SSRI-gruppen (10). Vid en kontrollerad uppföljningsstudie tre år efter första bedömningen framkom att antidepressiv läkemedelsbehandling spelade en signifikant roll för tillfrisknandet. (14). Andra undersökningar har visat att antidepressiv läkemedelsbehandling minskar risken för självmordstankar, suicidalt beteende eller suicid hos patienter över 65 år (15,16).

Generellt verkar det finnas svårigheter att genomföra RCT:s hos äldre på grund av högt patientbortfall under studiens gång. Kunskapen om behandlingsstrategier för de mest sköra eller multisjuka äldre deprimerade patienterna är bristfällig.

I antidepressiv läkemedelsstrategi måste man ta hänsyn till inverkan av andra läkemedel, somatisk samsjuklighet, en ökad känslighet för biverkningar och förändrad läkemedelsmetabolism hos äldre, samt naturligtvis till patientens behandlingsmotivation och anhörigas medverkan. För de patienter som tar andra läkemedel är det viktigt att välja ett preparat med så liten interaktionsproblematik som möjligt. Förhöjda plasmakoncentrationer av antidepressiva läkemedel kan uppstå hos äldre på grund av åldersrelaterad förlängd läkemedelsmetabolism och/eller njurinsufficiens, därför kan en dosjustering vara nödvändig.

Ytterligare en viktig aspekt vid val av antidepressiv behandlingsstrategi är att välja en för patienten lämplig beredningsform: vanlig tablett, munlöslig tablett, droppar eller dropp, samt att välja preparat med kort halveringstid för att undvika läkemedelsackumulering. När läkemedelsbehandling inleds är rekommendationen att följa behandlingseffekten med bedömningsinstrument och regelbundna symptomskattningar.

När bör man byta läkemedel?

Det finns inga evidensbaserade riktlinjer för behandlingsrefraktära depressioner hos äldre, beroende på avsaknad av studier.

Målet för behandlingsstrategin är symtomfrihet, endast symtomreduktion är inte en adekvat behandlingsstrategi. Behandlingstiden bör vara cirka ett år. När utsättning sker bör uttrappningen ske gradvis för att förhindra utsättnings-symtom.

Vid svår egentlig depression med eller utan psykosymtom bör elektrokonvulsiv behandling (ECT) vara ett möjligt behandlingsalternativ. ECT kan också ges som underhållsbehandling när läkemedelsbehandling inte är lämpligt (17).

Läkemedelsbehandling bör också kombineras med psykosociala interventioner, som stöd för patient och anhörig, individuellt eller i grupp. Även utbildningar för patient och anhörig kring depression kan bidra positivt till återhämtning.

”Det är viktigt att välja en för patienten lämplig beredningsform”

Ångestsyndrom hos äldre

Bakgrund

Ångestsyndrom är den vanligaste formen av psykisk ohälsa hos äldre. Prevalensen hos äldre generellt är cirka 10 % och verkar minska med hög ålder (18). Alla ångestsyndrom kan debutera vid hög ålder men majoriteten av ångestsyndromen debuterar i tidigare åldrar. Vanligast förekommande hos äldre är generaliserat ångestsyndrom (GAD) och specifik fobi (19). Sen debut av posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) förekommer (20). Hos äldre primärvårdspatienter är prevalensen av ångestsyndromen högre (cirka 15 %) på grund av vanligare förekomst av samtidig somatisk sjukdom. Socialstyrelsen gjorde nyligen en diagnosinventering i psykiatrisk slutenvård hos patienter över 65 år och fann en mycket hög förekomst av diagnosen ångestsyndrom. Även i samband med vård av äldre vid somatiska kliniker var ångestsyndromdiagnos ofta förekommande (21).

Precis som för depression så är ångestsymtom vanligare än ångestsyndrom (22). Både ångestsymtom och ångestsyndrom förekommer oftare hos äldre kvinnor än hos äldre män. Det är inte ålder i sig som är en riskfaktor, utan faktorer som kan följa med åldrandet, till exempel kroppslig sjuklighet och förlust av autonomitet. Andra psykosociala riskfaktorer för ångestsyndrom är: kognitiv svikt, låg inkomst, kronisk ohälsa och dåliga copingstrategier.

Hos den åldrande hjärnan kan det uppstå ett komplicerat samspel mellan nedsatt förmåga att nedreglera den så kallade stressaxeln (HPA-axeln, vilket står för de engelska benämningarna på hypothalamus-hypofys-binjure) och varaktig ångest. Detta kan orsaka HPA-axelhyperaktivitet och därmed höga kortisolnivåer som i sin tur kan påverka minnet och exekutiva funktionen negativt. Detta kan påverkas positivt av behandling (23). Därutöver kan svikt i prefrontala cortex nedsätta förmågan att inhibera åltande (24).

Trots att ångestsyndromen är så vanligt förekommande och innebär ett stort lidande för den äldre patienten och dess närstående så är tillståndet tämligen dåligt utforskat jämfört med andra sjukdomstillstånd med samma prevalens. Skälen till detta är säkert flera men bidragande kan vara samsjuklighet med somatisk sjukdom och/eller annan psykiatrisk sjukdom. Vanliga tillstånd som kan ge eller bidra till ångestsyndrom hos äldre är hjärt- och kärlsjukdomar (till exempel hjärtinfarkt, hjärtsvikt, stroke), lungsjukdomar (till exempel KOL, lungemboli), endokrina sjukdomar (till exempel hyperthyreos och diabetes med hypoglykemi), neurologiska sjukdomar (till exempel demens), beroendetillstånd (till exempel alkoholabstinens, bensodiazepinabstinens), samt läkemedelsbiverkan. Samsjukligheten mellan ångestsyndrom och depressionssyndrom är påtaglig, liksom att den äldre patienten kan uppfylla kriterier på flera ångestsyndrom samtidigt (25).

Hos äldre med depression har cirka en av tre även GAD (18). GAD kan också maskera en egentlig depression eller en demensprocess (18,26). Ångestsymtom förekommer hos cirka 75 % av alla patienter med demens (26). För patienten innebär ångestsyndromen nedsatt livskvalitet och handikapp i vardagen och detta påverkar naturligtvis patientens närstående.

Diagnostik av ångestsyndrom hos äldre

Det viktigaste är att undersökaren tänker på ångestsyndromen som ett diagnosalternativ. Igenkänningssvårigheten kan hänga ihop med att den äldres beteende ses som en naturlig reaktion på en uppkommen situation. Att den äldre har fallit i bussen kan till exempel ses som en tillräcklig förklaring till att personen sedan inte vill lämna sin bostad och man missar att diagnostisera en fobiutveckling. Gränsdragningen mellan GAD:s somatiserande och somatisk ohälsa kan vara svår att göra. Typiskt för GAD-symtom hos äldre är oro och åltande, ofta med ett tema kring nuet eller framtiden, samt sömnsvårigheter, smärta och värk. Liksom vid depression hos äldre är kanske de diagnostiska instrumenten och DSM-klassifikationssystemet inte helt tillfyllt för att identifiera alla aspekter av ångestsyndrom hos äldre (25). Med tanke på hur vanlig samsjuklighet är så bör alla äldre patienter med psykiatriska symtom undersökas somatiskt och en genomgång av alla aktuella läkemedel bör göras.

Behandling av ångestsyndrom hos äldre

En inventering gjord av Socialstyrelsen 2009–2010 (27) visar att det är mycket vanligt att äldre får ångestdämpande mediciner utskrivet. Samtidigt finns det sparsamt med läkemedelsstudier rörande äldre med ångestsyndrom. Överhuvudtaget är anmärkningsvärt få RCT:s utförda med tanke på prevalensen av ångestsyndrom hos äldre. Resultaten extrapoleras från yngre patienter till den äldre gruppen. På GAD-patienter över 65 års ålder visade en RCT med escitalopram på viss förbättring, liksom en RCT med pregabalin visade förbättring (28,29).

Av de få RCT:s som har gjorts med psykologiska metoder på ångestsyndrombehandling hos äldre har de flesta gjorts på GAD. Psykoterapi, framför allt kognitiv terapi, har bra effekt hos äldre patienter i dessa studier, med reservation för

att studiepatienterna i stor utsträckning är GAD-patienter med låg grad av somatisk och kognitiv svikt och hög autonomitet (30). Det saknas interventionsstudier där patienterna också har somatisk ohälsa eller sviktande kognition.

Brist på RCT:s bör inte leda till behandlingsnihilism utan till en ökad uppmärksamhet på behandlingsstrategier, dosering, utvärdering av biverkningar, symtomskattningar, behandlingstid och ställningstagande till byte av strategi vid utebliven behandlingseffekt. Behandlingstiden bör vara lika lång för äldre som för yngre vuxna, annars finns stor risk för att sjukdomen återkommer.

Referenser

- Copeland JRM, Beekman ATF, Dewey ME, et al. Depression in Europe: geographical distribution among older people. *BJP*. 1999;174:312-21.
- Beekman AT, Copeland JR, Prince MJ. Review of community prevalence of depression in later life. *BJP*. 1999;174:307-11.
- Byers AL, Yaffe K, Covinsky KE. High occurrence of mood and anxiety disorders among older adults: The national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:489-96.
- Rovner BW, German PS, Brant LJ, et al. Depression and mortality in nursing homes. *JAMA*. 1991;265:993-6.
- Waern M, Rubenowitz E, Wilhelmson K. Predictors of suicide in the old elderly. *Gerontology*. 2003;49:328-34.
- Cole MG, Bellevance F, Mansour A. Prognosis of depression in elderly community and primary care populations : a Systematic Reviews and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1182-9.
- SBU. Diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) 2012; SBU-rapport nr 212. ISBN 978-91-85413-52-2.
- Wiktorsson S, Runeson B, Skoog I, et al. Attempted suicide in the elderly: characteristics of suicide attempters 70 years and older and a general population comparison group. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18:57-67.
- Williams JW, Barrett J, Oxman T, et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: a randomized controlled trial in older adults. *JAMA*. 2000;284:1519-26.
- SBU. Behandling av depression hos äldre. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) 2015; SBU-rapport nr 233. ISBN 978-91-85413-76-8.
- Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Efficacy of treatment in older depressed patients: A systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2012;141:103-15.
- Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N, et al. Efficacy of antidepressants for late-life depression: A meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:1660-8.
- Boyce RD, Hanlon JT, Karp JF, et al. A review of the effectiveness of antidepressant medication for depressed nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13:326-31.
- Denihan A, Kirby M, Bruce I, et al. Three-year prognosis of depression in the community-dwelling elderly. *BJP*. 2000;176:453-7.
- Stone M, Laughren T, Jones ML, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and drug Administration. *BMJ*. 2009;339:b2880.
- Erlangsen A, Conwell Y. Age-related responses to redeemed antidepressants measured by completed suicide in older adults: A nationwide cohort study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22:25-33.
- Van Schaik AM, Comijs HC, Sonnenberg CM, et al. Efficacy and safety of continuation and maintenance electroconvulsive therapy in depressed elderly patients: a systematic review. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20:5-17.
- Byers AL, Yaffe K, Covinsky KE. High occurrence of mood and anxiety disorders among older adults: The national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:489-96.
- Schuermans J, van Balkom A. Late-life anxiety disorders: a review. *Curr Psychiatry Rep*. 2011;13:267-73.
- Ruskin PE, Talbott JA. Aging and posttraumatic stress disorder. Washington, DC. London, England: American Psychiatric Press, Inc; 1996.
- Socialstyrelsen. Psykisk sjukdom bland äldre och behandling inom vården. Stockholm: Socialstyrelsen 2013; artikelnummer 2013-6-22.
- Heun R, Papassotiropoulos A, Ptok U. Subthreshold depressive and anxiety disorders in the elderly. *Eur Psychiatry*. 2000;15:173-82.
- Comijs HC, Gerritsen L, Penninx BW, et al. The association between serum cortisol and cognitive decline in older persons. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18:42-50.
- Price RB, Eldreth DA, Mohlman J. Deficient prefrontal attentional control in late-life generalized anxiety disorder: an fMRI investigation. *Transl Psychiatry*. 2011;1:1-32.
- Nilsson J, Östling S, Waern M, et al. The 1-month prevalence of generalized anxiety disorders according to DSM-IV, DSM-V and ICD-10 among non-demented 75-years-olds in Gothenburg, Sweden. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20:963-72.
- Calleo JS, Kunik ME, Reid D, et al. Characteristics of generalized anxiety disorder in patients with dementia. *Am J Alzheimers Dis other Demen*. 2011;26:492-7.
- Socialstyrelsen. Äldres behov av psykiatrisk vård och stöd. Stockholm: Socialstyrelsen 2012; artikelnummer 2012-2-22.
- Lenze EJ, Rollman BL, Shears MK, et al. Escitalopram for older adults with generalized Anxiety Disorder: a placebo-controlled trial. *JAMA*. 2009;301:296-303.
- Montgomery S, Chatama K, Pauer L, et al. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *BJP*. 2008;193:389-94.
- Pinquart M, Duberstein PR. Treatment of anxiety disorders in older adults: A meta-analytic comparison of behavioral and pharmacological interventions. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15:639-51.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Behandling av depression och ångestsyndrom under graviditet och amning

Marie Bendix, Margareta Blomdahl

Sammanfattning

Graviditet och föräldraskap är några av livets stora utmaningar. För kvinnor med känd affektiv sjukdom och/eller ångestsyndrom är det viktigt att kunna ha en öppen dialog med sin behandlande läkare om graviditetsönskemål och så långt det är möjligt planera för en graviditet då kvinnan är psykiskt stabil. Rådgivning avseende livsstilsfaktorer såsom rökning, alkohol, kost och motion är av stor vikt. Ångest- och depressionssjukdomar tillhör de vanligaste komplikationerna under graviditet och postpartumperiod och kan ha allvarliga konsekvenser för mor, barn och hela familjen. Såväl diagnostik som symtomskattning kan försvåras då förekomsten av vissa symtom, till exempel sömnstörningar, energiförlust/trötthet, viktförändring och aptitstörningar, är vanligt förekommande i den perinatale perioden. Behandlingsrekommendationer för affektiv sjukdom och/eller ångestsyndrom behöver anpassas för kvinnor som är gravida eller ammar. Behandling bör grundas på individuell risk/nyttoanalys, där risk med behandling behöver vägas mot risk med obehandlad sjukdom för mor, foster och barn (1). Generellt sett kan man säga att ju svårare sjukdomstillstånd, desto större indikation för läkemedelsbehandling. Risker/biverkningar kan lättare tolereras om behandlingseffekten är god. Vid lättare sjukdomstillstånd är vinsten med läkemedelsbehandling däremot ofta liten och indikation för behandling alltså lägre relativt sett eller kanske saknas helt.

Då graviditet vanligen är ett exklusionskriterium för kontrollerade behandlingsstudier är evidensen bristfällig. Även om de mest använda läkemedlen, främst SSRI, anses vara säkra under graviditet finns det en oro för farmakologisk behandling både hos patienter och inom professionen. Psykoterapier är effektiva för lindriga och måttliga depressioner samt ångestsyndrom, men kvinnor med måttliga till svåra perinatale psykiska sjukdomar kan inte undanhållas farmakologisk behandling (2).

Bakgrund

Epidemiologi

Måttliga till svåra depressioner förekommer hos 3–6 % av gravida eller postpartala kvinnor. Lindriga depressioner är dubbelt så vanliga (3).

Ångestsyndrom uppges förekomma hos 13 % av gravida eller nyförlösta kvinnor. Specifika fobier är den vanligaste formen av ångestsjukdomar och ett flertal specifika fobier är kopplade till eller har påtagliga konsekvenser för kvinnan i den perinatale perioden (till exempel kräk-, blod- och stickfobi). Förlossningsfobi eller stark förlossningsrädsla förekommer hos 6 % respektive 16 %, med ökad risk för andra

komorbida psykiska sjukdomar. Förekomst av tvångssyndrom är dubbelt så vanligt under graviditet och postpartumtid som i övrig kvinnlig population. Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) under den perinatale perioden förekommer hos 6–8 % och kan också vara utlöst av traumatiska upplevelser relaterade till graviditet och förlossning (1).

Prognos och riskfaktorer

Följande faktorer är förenade med en ökad risk att insjukna under den perinatale perioden:

- Anamnes på tidigare postpartumdepression ökar risken att återinsjukna i perinatal depression till 40 % (1).
- Hos kvinnor med anamnes på ett flertal svåra depressionsepisoder, hos vilka antidepressiva läkemedel sätts ut under graviditet, ökar risken fem gånger att åter drabbas av depression under graviditeten (4, 5).
- Ångest eller depression under graviditet ökar risken för postpartumdepression (1).
- Utsatthet för våld, livsstress, låg socioekonomisk status samt bristande stöd är måttliga till starka riskfaktorer för perinatal depression (1).
- Perinatal PTSD har hög komorbiditet med depression. Ångest och depression under graviditet ökar risken för PTSD postpartum (1).

Risker för modern vid psykisk sjukdom

Obehandlad depression medför risk för bruk av alkohol och nikotin samt för bristande anknytning mellan mor och barn. Den kan också ge sociala konsekvenser med svårigheter att fungera i arbete och nära relationer, samt i svåra fall risk för suicid och även utökat suicid. Cirka 18 % av samtliga mödradödsfall under graviditet och det första året postpartum är självmord. Den främsta riskfaktorn är tidigare allvarliga suicidförsök (6).

Risker för foster och barn vid obehandlad maternell sjukdom

Depression under graviditeten är associerad med prematur förlossning, låg födelsevikt och preeklampsi (7). Vid samtidig PTSD och depression är risken fyrfaldigt ökad att föda prematurt (8). Perinatale psykiska sjukdomar är associerade med negativ utveckling avseende beteende samt kognitiva och emotionella symtom hos barnet (9, 10).

Etiologi och patofysiologi

Hormonella faktorer

Stresshormoner blockerar frisättning av prolaktin och oxytocin som har betydelse för en fungerande amning (11).

Studier talar för att depressioner föregår amningsproblem och leder till kortare period av helamning (12). Den abrupta sänkningen av östrogen och progesteron i samband med förlossningen har kopplats till stämningsförändringar samt störningar av den cirkadiska sömnrhythmen (13).

Diagnostik

I och med uppdateringen till DSM-5 gäller numera specifikationskod för affektiva sjukdomar ”med peripartumdebut” för depressiva, hypomana och maniska episoder under graviditet samt under tidsperioden fyra veckor efter förlossning. ICD-10 har en särskild kategori för psykiska störningar och beteendestörningar som uppträder under de första sex veckorna efter förlossningen, vilken dock uttryckligen inte ska användas när annan diagnos (till exempel depressiv episod) är tillämplig.

”Ångest- och depressions-sjukdomar tillhör de vanligaste komplikationerna under graviditet och postpartumperiod”

Utredning, screening och differentialdiagnostik

Depression kan förstärka somatiska symtom som illamående, bäckensmärta och kraftlöshet (14). Omvänt kan somatisk sjukdom som hypotyreos, bäckensmärta och anemi orsaka trötthet, håglöshet och nedstämdhet. Somatisk undersökning är därför viktigt både under graviditet och efter förlossning.

Självskattningsskalan *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS) (15) har validerats i Sverige för användning under graviditet och postpartum (16, 17). EPDS bör användas som riktad screening av kvinnor 6–8 veckor efter förlossningen som del i förstärkt handläggning, det vill säga fortsatt diagnostik och evidensbaserad behandling (18).

Icke-farmakologisk behandling

Psykologiska behandlingar

Psykologiska behandlingar, framför allt kognitiv beteendeterapi (KBT) och interpersonell terapi (IPT), är effektiva behandlingar vid antenatal och postnatal depression. IPT är också effektivt avseende prevention av postpartumdepression (19–21). Det finns inte skäl att avstå från psykoterapi med hänvisning till graviditet, vilket tidigare har varit en spridd uppfattning. Tvärtom kan skäl finnas för att prioritera gravida

kvinnor till psykologisk behandling när detta är motiverat. Psykologiska behandlingar vid perinatale depressioner kan möjligen även ha positiva effekter avseende partnerrelation samt för barnets mentala hälsa (20). Psykosociala interventioner, som stöd genom jämlik och personcentrerad rådgivning har effekt vid behandling och för prevention av postpartumdepression (1, 21). Enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för behandling av depression och ångestsyndrom (22) ska lindriga till medelsvåra depressioner behandlas med KBT eller interpersonell psykoterapi, alternativt psykodynamisk korttidspsykoterapi.

Psykologiska behandlingar för ångestsjukdomar under den perinatale perioden är sparsamt undersökta. Här följs behandlingsrekommendationer utanför den perinatale perioden. Det finns svag evidens för att modifierad KBT för postnatal tvångs syndrom (*obsessive compulsive disorder*, OCD) kan ha effekt (1).

Elektrokonvulsiv terapi (ECT)

Säkerheten för mor och foster vid användning av ECT under graviditet har varit omdiskuterad (23, 24). Risken under samtliga trimestrar bedöms dock vara låg enligt en litteraturgenomgång från 2015, förutsatt att handläggning anpassas specifikt till potentiella obstetriska och anesthesiologiska risker (23). ECT-behandling har indikation vid puerpural depression och psykos, vilka är sjukdomstillstånd som ofta svarar ytterst snabbt och bra på ECT. Behov av slutenvård minskar och samspelet mellan mor och barn kan komma igång tidigare. Sammantaget har ECT en viktig roll att fylla vid behandling av svåra och livshotande psykiska sjukdomar, främst postpartum men också under graviditeten där nyttan överväger riskerna. Användning bör ske på strikt indikation och handläggning kräver specifika säkerhetsåtgärder på grund av risken för såväl maternella som fetala komplikationer (23, 25). Se Faktaruta 1.

Faktaruta 1. Indikation för ECT vid depressions-sjukdomar.

- Postpartumpsykos
- Svår depression med melankoli eller psykos
- Tillstånd med hög suicidrisk
- Katatona symtom

Alternativa behandlingar inklusive ljusbehandling

Det saknas evidens för alternativa behandlingar som akupunktur, massage, ljusbehandling eller omega-3-behandling vid depression under graviditet (1).

Experimentella behandlingar

Enstaka mindre och okontrollerade studier tyder på att transkraniell magnetstimulering (TMS) kan ha god effekt vid både antenatal och postnatal depression. Dessa studier tyder inte på ogynnsam foster- eller barnpåverkan. Övriga neuromodulatoriska behandlingar som vagusnervstimulering (VNS) och transkraniell direkt magnetstimulering har inte, eller endast sparsamt, studerats för perinatale psykiska sjukdomar (23).

Farmakologisk behandling

Risk/nyttoanalys

Farmakologisk behandling ska som alltid grundas på korrekt diagnostik, där en grundlig analys av nytta kontra risker med behandlingen ska göras. Risk/nyttosonemang gäller i hög grad vid farmakologisk behandling under graviditet och amning, där inte bara kvinnans välbefinnande utan även fostrets/barnets hälsa och välbefinnande på kort och lång sikt måste beaktas.

Målsättningen med psykofarmakabehandling ska vara att uppnå så god symtomkontroll som möjligt (remission). Det är inte rekommendabelt att med hänsyn till graviditeten hålla doseringen så låg att effekten blir begränsad. Då utsätter man fostret för såväl läkemedel som för bristfälligt behandlad sjukdom hos modern.

Farmakodynamiska och farmakokinetiska aspekter

Passage till fostret

Samtliga psykofarmaka passerar över till fostret via foster-cirkulationen, dock i varierande utsträckning, bland annat beroende på molekylstorlek, fettlöslighet och proteinbindning.

Teratogenicitet

Risken gäller främst exponering i första trimestern då organen anläggs. Missbildningar hos fostret förekommer i en normalbefolkning i en frekvens av 2–3 %. För att man med god säkerhetsmarginal ska kunna uttala sig om att ett läkemedel inte är teratogent och inte medför allvarliga risker för fostret, krävs ett stort antal exponerade fall utan observerade skadliga effekter.

CNS-utvecklingen

Utvecklingen av centrala nervsystemet pågår under hela graviditeten och fortsätter efter födelsen. Behandling med psykofarmaka under andra och tredje trimestern samt under amning kan teoretiskt sett påverka fostrets hjärnutveckling.

Läkemedelskoncentration

Förändringar av blodflöde och plasmavolym under senare delen av graviditeten kan innebära sjunkande serumkoncentration av vissa läkemedel och därmed motivera dosökning. För andra läkemedel kan plasmaproteinbindningen minska vilket kan leda till ökade nivåer av fri substans. Serumkoncentration av litium och lamotrigin behöver därför kontrolleras regelbundet under graviditeten. Koncentrationsbestämning av antidepressiva läkemedel i tidig graviditet, relaterat till kvinnans psykiska välbefinnande, kan vara ett bra hjälpmedel där kvinnan får vara sin ”egen referens” vid eventuell senare behandlingssvikt (25).

Neonatal påverkan

Det förekommer olika typer av utsättningssymtom (eller abstinens) hos barnet under de första dygnen efter födelsen. För flera CNS-aktiva läkemedel sjunker barnets koncentration långsamt och abstinens kan komma sent, ibland först efter 72 timmar.

”Risk med behandling behöver vägas mot risk med obehandlad sjukdom för mor, foster och barn”

Amning

Hur mycket läkemedel barnet får i blodet bestäms av flera olika faktorer, till exempel läkemedlets fettlöslighet och övergång i bröstmjolk samt barnets metabolism. Barnets förmåga att eliminera läkemedel skiljer sig mellan preparat och är beroende av barnets hälsotillstånd, ålder och mognad. Den hepatiska metabola kapaciteten utvecklas gradvis och tidigt födda har begränsad förmåga till metabolism genom cytochrom P-450-systemen. Med nuvarande kunskap avråds från amning av prematura barn (< 37+0 veckor) tills barnet uppnår korrigerad ålder motsvarande fullgången tid, om modern behandlas med psykofarmaka.

Läkemedel

Antidepressiva läkemedel

Antidepressiva läkemedel har indikation för behandling av depression samt ångest- och tvångssyndrom. Placebokontrollerade behandlingsstudier under graviditet saknas men det finns inga skäl att förvänta sig att gravida kvinnor skulle ha



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se

annorlunda behandlingsrespons än befolkningen i övrigt. Vid recidiverande svåra depressioner verkar SSRI-behandling under graviditeten ha en förebyggande effekt (5, 26). Det finns flera behandlingsstudier som visar god behandlingseffekt av SSRI vid postpartumdepression (27).

För kvinnor med ökad risk för postpartumdepression och som inte vill medicinera under graviditet, kan insättning av SSRI direkt efter förlossning vara ett alternativ enligt en placebokontrollerad studie där återfallsrisken minskade från 50 % till 7 % (27).

SSRI

Risk för missbildning

SSRI är relativt väl studerade under graviditet och risken för missbildningar anses inte vara ökad, med eventuellt undantag för paroxetin och fluoxetin. För dessa preparat har vissa studier visat en liten riskökning för främst hjärtmissbildning. Resultaten är dock motstridiga (28–30).

Perinatale effekter

Vid SSRI-exponering under senare delen av graviditeten visar vissa studier en lätt ökad risk för prematuritet (före vecka 37) och låg födelsevikt, men även depression utan farmakologisk behandling ökar risken för dessa komplikationer.

Flera studier har visat att barn vars mödrar medicinerat med SSRI eller andra antidepressiva läkemedel under sen graviditet har en ökad förekomst av neonatala symtom såsom respirationsproblem, hypoglykemi och tecken på neurologisk påverkan. Dessa symtom är i regel snabbt övergående och allvarliga symtom är mycket sällsynta (31).

”Risken för allvarliga komplikationer vid SSRI-behandling under graviditet är låg”

Persisterande pulmonell hypertension hos nyfödda, PPHN, är ett allvarligt men sällsynt tillstånd med viss mortalitet som drabbar ett av tusen nyfödda barn i en normalpopulation. SSRI-behandling under senare delen av graviditeten har associerats med en trefaldigt ökad risk för PPHN, det vill säga tre av tusen nyfödda drabbas. I praktiken är risken på individnivå låg (32).

Det föreligger ingen ökad risk för vare sig fosterdöd eller dödsfall hos barnet upp till ett års ålder om modern använt SSRI under graviditet (33).

Långtidseffekter

Sena effekter på barn som exponerats för SSRI intrauterint är svåra att studera. Barns kognitiva och psykomotoriska utveckling påverkas av många faktorer, inte minst psykosociala

och genetiska. I en metaanalys granskades neurokognitiva långtidseffekter på barn upp till sex års ålder, där modern medicinerat med antidepressiva läkemedel under graviditet. Man fann inga belägg för negativa effekter vare sig av SSRI-behandling eller av behandling med TCA (34).

Senare studier har dock associerat SSRI-behandling under graviditet med försenad språk- och neurokognitiv utveckling samt med högfungerande autism hos barnet. Dessa effekter är dock svåra att skilja från effekt av obehandlad depression och kan bero på sjukdomens svårighetsgrad hos modern (1, 10, 35–37).

Amning

Bland SSRI-läkemedel är det i första hand de som ger låg ”relativ barndos” (ett farmakologiskt mått på barnets läkemedelsexposition via bröstmjölkl) som är att föredra vid nyinsättning under amningstiden. Sertralin och paroxetin passerar över till bröstmjölkl i låg utsträckning. Relativa barn-doser omkring eller högre än 10 % har beskrivits för citalopram och fluoxetin. Inga studier har kunnat identifiera negativa långtidseffekter. Generellt rekommenderas dock fortsatt behandling med det läkemedel som använts under graviditeten eftersom risken att återinsjukna vid läkemedelsbyte bedöms vara högre än risken för det ammade barnet (1).

SNRI, alfa-2 antagonisterna och TCA

Vid behandling med selektiva serotonin- och noradrenalin-återupptagshämmare (SNRI) (venlafaxin och duloxetin), alfa-2-antagonister (mirtazapin) och tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA) är kunskapsläget något mer osäkert eftersom antalet exponerade kvinnor är färre. Mest dokumentation finns för venlafaxin och nortriptylin och dessa läkemedel är därför att föredra.

Risk för missbildning

Det finns inga belägg för ökad risk för missbildningar med undantag för klomipramin, där möjligen något ökad risk för hjärtmissbildningar kan föreligga (30, 38).

Perinatale effekter

Studier indikerar en något ökad frekvens av prematuritet, låg födelsevikt och postpartala adaptionsstörningar jämfört med SSRI. Möjligen kan detta förklaras av att kvinnor som behandlas med SNRI och TCA kan ha en mer svårbehandlad sjukdom och att sjukdomens svårighetsgrad inverkar på resultatet (39).

Venlafaxin har i högre doser förknippats med blodtrycksstegring. Mirtazapin har som känd biverkan risk för viktuppgång, vilket kan leda till metabola komplikationer.

Vid behandling med TCA finns ingen rapporterad riskökning för PPHN (persisterande pulmonell hypertension hos nyfödda) (38).

Långtidseffekter

Se avsnitt för SSRI och långtidseffekter.

Amning

Venlafaxin passerar över till bröstmjölks i relativt hög grad men risken för negativa effekter bedöms dock vara låg för ett friskt och fullgånget barn (40).

Mirtazapin har måttlig passage till bröstmjölks och duloxetin har låg passage (40). Det föreligger låg penetrans till bröstmjölks för nortriptylin. Risken vid amning bedöms vara låg för ett friskt och fullgånget barn.

Övriga antidepressiva

För bupropion och agomelatin är dokumentationen ytterst begränsad. Fallrapporter finns för exponering under graviditet och inga alarmerande uppgifter har framkommit. För vortioxetin saknas dokumentation.

Amning

Bupropion passerar över till bröstmjölks i låg utsträckning (1). Enstaka fallrapporter har dock beskrivit risk för kramp hos barnet (41).

Bensodiazepiner*Risk för missbildning*

Bensodiazepiner under graviditet har tidigare förknippats med viss riskökning för läppgompalt. Senare studier har dock inte konfirmerat detta fynd. Risken för missbildning betraktas som låg, åtminstone vid lägre dosering (42). Downs syndrom har beskrivits vara vanligare, men det kan förklaras av att kvinnor som medicinerar med bensodiazepiner under graviditet har högre ålder. Rökning och polyfarmaci är också oftare förekommande i den gruppen (43, 44).

Perinatala effekter

Enligt uppgift från det svenska Medicinska födelseregistret är bensodiazepiner under graviditet förknippat med prematuritet, låg födelsevikt samt låga apgarpoäng. Medicinering under senare delen av graviditeten kan medföra risk för negativ inverkan och abstinenssymtom såsom tremor, hypotoni och andningspåverkan hos den nyfödde. Symtom kan kvarstå under flera veckor (43, 44). Enstaka doser av bensodiazepiner under graviditet är sannolikt förenat med låg risk, men regelbunden medicinering bör undvikas.

Amning

Spädbarn har begränsad förmåga att eliminera bensodiazepiner och risk för ackumulering föreligger vid upprepad dosering. Diazepam och nitrazepam passerar över till bröstmjölks i hög grad och den relativa barndosen beräknas till över 10 %. Oxazepam's relativa barndos beräknas till 2,7 %.

Enstaka doser av bensodiazepiner under amning är sannolikt förenat med låg risk, men amning avråds vid upprepad dosering.

Antihistaminer (hydroxizin, prometazin, alimemazin)*Risk för missbildning*

Antihistaminer är relativt ofta använda (45) under graviditet vid tillfällig oro, ångest, sömnbesvär samt vid graviditetsillamående. Erfarenheten är störst för prometazin och risken för fosterskador bedöms inte vara ökad. Avseende hydroxizin och alimemazin är erfarenheten mer begränsad men risken för missbildningar verkar inte ökad (46).

”Kvinnor med måttliga till svåra perinatala psykiska sjukdomar kan inte undanhållas farmakologisk behandling”

Perinatala effekter

Vid användning av hydroxizin under sen graviditet ska lägsta effektiva dos särskilt eftersträvas då utsättningssymtom hos det nyfödda barnet har rapporterats. Då alimemazin har en dopaminantagonistisk verkan med risk för övergående extrapyramidala biverkningar bör detta läkemedel undvikas under sista trimestern (25, 46).

Amning

Data för övergång i bröstmjölks saknas. Allvarliga biverkningar hos ammade barn har rapporterats för hydroxizin (47). I svensk sjukvård finns erfarenhet av att ge enstaka doser vid amning. Relaterat till bristande kunskap avråds från användning av upprepade doser av hydroxizin i samband med amning. Kliniska data saknas för övriga preparat. Enstaka doser bedöms utgöra låg risk vid amning men vid upprepade doser ska barnet observeras avseende biverkningar.



Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Litium

Litium har indikation som stämningsstabiliserare vid bipolär sjukdom, men kan även ha god effekt vid svårbehandlad unipolär depression. Litiumnivåer förändras påtagligt under graviditeten och i samband med förlossning. Detta betyder att kvinnor måste följas regelbundet med serumkoncentrationsbestämningar (se Faktaruta 7 i behandlingsrekommendation *Läkemedelsbehandling av depression, ångestsyndrom och tvångssyndrom hos barn och vuxna*).

Risk för missbildning

De flesta data tyder på att litiumexponering under första trimestern ökar risken för hjärtmissbildningar, men den statistiska osäkerheten är stor. Rapporterad riskökning har varierat mellan 0 och 7 gånger (48–50).

Perinatale effekter

Graviditetskomplikationer som preeklampsi (havandeskapsförgiftning) och polyhydramnios (för mycket fostervatten) kan medföra risk för litiumförgiftning (51).

I samband med förlossningen finns risk för dehydrering, vilket kan medföra höga litiumvärden hos både kvinnan och barnet. Komplikationer hos barnet, bland annat i form av hypotoni, nefrogen diabetes insipidus, hypotyreos och *floppy infant syndrom*, är korrelerade till höga litiumnivåer.

Långtidseffekter

Långtidsuppföljningar av barn som exponerats för litium intrauterint har inte påvisat några avvikelser i motorisk eller kognitiv utveckling (52).

Amning

Kvinnor med litiumbehandling avråds i allmänhet från amning på grund av risk för toxisk påverkan på barnet. I enstaka fall kan dock amning ske under tät uppföljning genom barnläkare, vilket även innefattar regelbunden blodprovstagning på barnet.

Antiepileptika

Antiepileptika som grupp är förknippat med ökad risk för missbildningar, men data skiljer sig påtagligt mellan olika läkemedel, där valproat har störst risk (49).

Lamotrigin

Lamotrigin har indikation bipolär depression, men förskrivs ibland även vid unipolär depression. Serumkoncentrationen

av lamotrigin varierar påtagligt under graviditetens förlopp och s-koncentrationsbestämningar rekommenderas (53). Efter förlossningen stiger vanligen s-koncentrationen och ofta finns då skäl för dossänkning. S-koncentration bör kontrolleras 1–2 veckor postpartum.

Risk för missbildning

Lamotrigin är det preparat inom gruppen antiepileptika som är förknippat med lägst risk för missbildning. Dock är risken för missbildning sannolikt dosberoende och lägsta möjliga effektiva dos rekommenderas. Viss association med läppgomsplatt har tidigare rapporterats, men osäkerhet råder (54).

Amning

Det finns risk för hög koncentration av lamotrigin i bröstmjolk. Barnets förmåga att utsöndra substansen är mycket begränsad under de första levnadsmånaderna. På grund av risk för toxisk påverkan på barnet brukar amning inte rekommenderas. Om amning trots detta ska ske måste barnet kontrolleras regelbundet (inkluderar blodprovstagning) hos barnläkare (25).

Pregabalin

Pregabalin är ett antiepileptiskt läkemedel som används med indikation generaliserat ångestsyndrom. Pregabalin, liksom flera andra läkemedel i gruppen antiepileptika, har förknippats med missbildningar i djurstudier, och även hos människan har ökad förekomst av missbildningar rapporterats efter exponering under första trimestern (54). Behandling under graviditet bör därför så långt som möjligt undvikas. Utsättning av pregabalin före planerad graviditet rekommenderas. Om kvinnan har behandlats med pregabalin under tidig graviditet finns det inga skäl att avbryta graviditeten (55). Amning avråds eftersom såväl kliniska data som data om övergång till bröstmjolk saknas. De farmakokinetiska egenskaperna är sådana att övergång i bröstmjolk och barnets cirkulation är sannolik (56).

Hormonell behandling

Såväl syntetiska progestagener som östrogen har testats för prevention samt behandling av postpartumdepression. Progestagener verkar öka risken för postpartumdepression och användning avråds. Däremot kan östrogen ha måttlig effekt vid behandling av svår postpartumdepression. Östrogens profylaktiska effekt är osäker (57).

Referenser

1. Howard LM, Molyneaux E, Dennis CL, et al. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *Lancet*. 2014;384(9956):1775-88.
2. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31(5):403-13.
3. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th Edition ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
4. Chaudron LH. Complex challenges in treating depression during pregnancy. *Am J Psychiatry*. 2013;170(1):12-20.
5. Yonkers KA, Gotman N, Smith MV, et al. Does antidepressant use attenuate the risk of a major depressive episode in pregnancy? *Epidemiology*. 2011;22(6):848-54.
6. Grunewald C, Nilsson E, Cnattingius S, et al. [Maternal mortality in Sweden underestimated. Registry study of death in connection with pregnancy, delivery and postpartum]. *Läkartidningen*. 2008;105(34):2250-3.
7. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, et al. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(10):1012-24.
8. Yonkers KA, Smith MV, Forray A, et al. Pregnant women with post-traumatic stress disorder and risk of preterm birth. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(8):897-904.
9. Stein A, Pearson RM, Goodman SH, et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet*. 2014;384(9956):1800-19.
10. Nulman I, Koren G, Rovet J, et al. Neurodevelopment of children prenatally exposed to selective reuptake inhibitor antidepressants: Toronto sibling study. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(7):e842-7.
11. Slattery DA, Neumann ID. No stress please! Mechanisms of stress hypo-responsiveness of the maternal brain. *J Physiol*. 2008;586(2):377-85.
12. Henderson JJ, Evans SF, Straton JA, et al. Impact of postnatal depression on breastfeeding duration. *Birth*. 2003;30(3):175-80.
13. Sharma V, Mazmanian D. Sleep loss and postpartum psychosis. *Bipolar Disord*. 2003;5(2):98-105.
14. Nylen KJ, Williamson JA, O'Hara MW, et al. Validity of somatic symptoms as indicators of depression in pregnancy. *Arch Womens Ment Health*. 2013;16(3):203-10.
15. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R, et al. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry*. 1987;150:782-6.
16. Wickberg B, Hwang CP. The Edinburgh Postnatal Depression Scale: validation on a Swedish community sample. *Acta Psychiatr Scand*. 1996;94(3):181-4.
17. Rubertsson C, Borjesson K, Berglund A, et al. The Swedish validation of Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) during pregnancy. *Nord J Psychiatry*. 2011;65(6):414-8.
18. SBU. Diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012.
19. Sockol LE. A systematic review of the efficacy of cognitive behavioral therapy for treating and preventing perinatal depression. *J Affect Disord*. 2015;177:7-21.
20. Cuijpers P, Weitz E, Karyotaki E, et al. The effects of psychological treatment of maternal depression on children and parental functioning: a meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24(2):237-45.
21. Dennis CL, Dowswell T. Psychosocial and psychological interventions for preventing postpartum depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(2):CD001134.
22. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångest-syndrom 20102010.
23. Kim DR, Snell JL, Ewing GC, et al. Neuromodulation and antenatal depression: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:975-82.
24. Leiknes KA, Cooke MJ, Jarosch-von Schweder L, et al. Electroconvulsive therapy during pregnancy: a systematic review of case studies. *Arch Womens Ment Health*. 2015;18(1):1-39.
25. Stockholms Läns Landsting. Regionalt Vårdprogram. Psykisk sjukdom i samband med graviditet och spädbarnsperiod 2014.
26. Guille C, Epperson CN. Relapse of major depression in women who continue or discontinue antidepressant medication during pregnancy. *Am J Psychiatry*. 2013;170(5):558.
27. Kim DR, Epperson CN, Weiss AR, et al. Pharmacotherapy of postpartum depression: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(9):1223-34.
28. Weisskopf E, Fischer CJ, Bickle Graz M, et al. Risk-benefit balance assessment of SSRI antidepressant use during pregnancy and lactation based on best available evidence. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(3):413-27.
29. Reefhuis J, Gilboa SM, Anderka M, et al. The National Birth Defects Prevention Study: A review of the methods. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015;103(8):656-69.
30. Furu K, Kieler H, Haglund B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ*. 2015;350:h1798.
31. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, et al. The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(4):e309-20.
32. Grigoriadis S, Vonderporten EH, Mamisashvili L, et al. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:f6932.
33. Stephansson O, Kieler H, Haglund B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA*. 2013;309(1):48-54.
34. Gentile S. Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotropic medications. *Depress Anxiety*. 2010;27(7):675-86.
35. Skurtveit S, Selmer R, Roth C, et al. Prenatal exposure to antidepressants and language competence at age three: results from a large population-based pregnancy cohort in Norway. *BJOG*. 2014;121(13):1621-31.
36. Rai D, Lee BK, Dalman C, et al. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ*. 2013;346:f2059.
37. Sorensen MJ, Gronborg TK, Christensen J, et al. Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clin Epidemiol*. 2013;5:449-59.
38. Gentile S. Tricyclic antidepressants in pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(2):207-25.
39. Reis M, Kallen B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med*. 2010;40(10):1723-33.
40. Berle JO, Spigset O. Antidepressant Use During Breastfeeding. *Curr Womens Health Rev*. 2011;7(1):28-34.
41. Chaudron LH, Schoencker CJ. Bupropion and breastfeeding: a case of a possible infant seizure. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(6):881-2.
42. Bellantuono C, Tofani S, Di Sciascio G, et al. Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical overview. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35(1):3-8.
43. Wikner BN, Stiller CO, Bergman U, et al. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(11):1203-10.
44. Wikner BN, Stiller CO, Kallen B, et al. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: maternal characteristics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(9):988-94.
45. Stephansson O, Granath F, Svensson T, et al. Drug use during pregnancy in Sweden - assessed by the Prescribed Drug Register and the Medical Birth Register. *Clin Epidemiol*. 2011;3:43-50.
46. Kallen B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002;11(3):146-52.
47. Soussan C, Gouraud A, Portolan G, et al. Drug-induced adverse reactions via breastfeeding: a descriptive study in the French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(11):1361-6.
48. Schou M. Lithium treatment during pregnancy, delivery, and lactation: an update. *J Clin Psychiatry*. 1990;51(10):410-3.
49. Nguyen HT, Sharma V, McIntyre RS, et al. Teratogenesis associated with antipolar agents. *Adv Ther*. 2009;26(3):281-94.
50. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, et al. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA*. 1994;271(2):146-50.
51. Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, et al. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry*. 2005;162(11):2162-70.
52. van der Lugt NM, van de Maat JS, van Kamp IL, et al. Fetal, neonatal and developmental outcomes of lithium-exposed pregnancies. *Early Hum Dev*. 2012;88(6):375-8.
53. Clark CT, Klein AM, Perel JM, et al. Lamotrigine dosing for pregnant patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2013;170(11):1240-7.
54. Cunnington MC, Weil JG, Messenheimer JA, et al. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology*. 2011;76(21):1817-23.
55. Reimers A, Brodtkorb E. Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians. *Expert Rev Neurother*. 2012;12(6):707-17.
56. Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)--Part 2: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(12):1045-61.
57. Dennis CL, Ross LE, Herxheimer A et al. Oestrogens and progestins for preventing and treating postpartum depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4):CD001690.

Behandling av depression och ångest vid somatisk samsjuklighet

Lars Wahlström

Sammanfattning

Depression och ångest är mycket vanligt förekommande vid somatisk sjukdom, särskilt långvarig sådan, men samsjukligheten blir ofta inte uppmärksammas vare sig i primärvård eller somatisk sjukhusvård. Bristande behandling av depression och ångest leder till onödigt lidande och försämrade prognos för den somatiska sjukdomen, liksom till ökad och inadekvat somatisk sjukvård. Omvänt är somatisk sjukdom betydligt vanligare vid långvariga psykiatriska sjukdomstillstånd och förknippad med en påtaglig överdödlighet.

Den psykiatriska diagnostiken vid samtidig somatisk sjukdom kräver medvetenhet om normala krisreaktioner, och måste dessutom modifieras eftersom symtom också kan ha sitt ursprung i den somatiska sjukdomen.

Även om kunskapsunderlaget är ofullständigt finns evidens för att behandling med såväl läkemedel som psykoterapi har effekt på depression och ångest vid samtidig somatisk sjukdom, och i en del fall även på den samtidiga somatiska sjukdomen.

Vid psykofarmakologisk behandling måste särskilda överväganden göras med hänsyn till den somatiska sjukdomens fysiologi och nedsatt organfunktion, till läkemedlens biverkningsprofil, till interaktion med somatiska läkemedel och den eventuella nödvändigheten av alternativa administrationsvägar.

Hos äldre individer blir ovanstående överväganden särskilt aktuella, se bakgrundsdokument [Behandling av depression och ångestsyndrom hos äldre](#).

Epidemiologi

Psykiatrisk komorbiditet, oftast ångest och depression, förekommer hos 30 % av primärvårdspatienter (1) och hos 40–50 % av patienter som sjukhusvårdas på somatiska kliniker (2), men upptäcks i mindre än hälften av fallen (3). Ångest och depression förekommer dessutom ofta samtidigt. Frekvensen psykiatriska diagnoser ökar proportionellt med antalet somatiska sjukdomar (4). I synnerhet långvariga sjukdomstillstånd medför en ökad förekomst av psykiatriska problem; vid exempelvis diabetes eller hjärtsjukdom är depression 2–3 gånger vanligare än i normalbefolkningen (5). Patienter med depression och samtidig kroppslig sjukdom tar större sjukvårdsresurser i anspråk (6), har längre vårdtider (7) och nedsatt arbetsförmåga, jämfört med dem som saknar samsjuklighet (8). Förhållandena vid ångestsjukdom och somatisk samsjuklighet är inte lika utforskade men kan vara av samma dignitet (9).

Etiologi

Att vara svårt sjuk respektive inlagd på sjukhus innebär en psykisk påfrestning och för många en upplevelse av kontrollförlust, isolering, stigmatisering och osäkerhet inför framtiden. Ångest, rädsla och oro är också en naturlig del av den psykologiska reaktionen på sjukdom och skada. Reaktionen påverkas djupt av psykosociala omständigheter liksom av faktorer inom sjukvården, som bemötande och hur information förmedlas (10,11).

Psykisk vulnerabilitet har stor betydelse för om patienten hanterar sin sjukdom väl eller utvecklar symtom på anpassningsstörning, depression eller ångestsjukdom. Hos patienter med samtidig somatisk sjukdom kan depression vara en effekt av läkemedel eller orsakas direkt av den somatiska sjukdomen, såsom vid neurologiska eller endokrina sjukdomar.

Vid ångeststillstånd finns liksom vid depression en symtomatisk överlappning med somatiska sjukdomar, exempelvis är ångest ett vanligt symtom vid hjärtsjukdom och hypertyreos (12). En ångestsjukdom kan också uppkomma sekundärt till en somatisk sjukdom (inte ovanligt efter förlösning eller upprepade operativa ingrepp [13,14]) eller oberoende men samtidigt med denna. Ångest är en vanlig effekt av många substanser inklusive läkemedel, särskilt stimulerande sådana (15).

Prognos

Underdiagnostik och underbehandling av psykiatriska tillstånd hos somatiskt sjuka patienter är extremt vanligt och medför förlängt lidande, sämre följsamhet till somatisk behandling, förlängda vårdtider och ofta omvårdnadsproblem (5).

Depressions- respektive ångestsjukdom kan förstärka befintliga symtom av en del somatiska sjukdomar, till exempel astma eller hjärtsjukdom, och den somatiska sjukdomens prognos är ofta sämre vid samtidig ångest eller depression (16).

De psykiatriskt långtidssjuka har dessutom en betydande överdödlighet av somatiska orsaker, allra mest gällande hjärt-kärlsjukdom vid schizofreni och bipolär sjukdom (17).

Diagnostik

Diagnostiken av depression vid samtidig kroppslig sjukdom försvaras av överlappning med somatiska orsaker. Viktförändring, sömnstörning och energilöshet tillhör de vanligaste symtomen på somatisk sjukdom och kan också vara läkemedelsbiverkningar. Påverkan på kognitiv funktion förekommer vid många allmäninfektioner och inflammatoriska tillstånd (18), men kan också vara tecken på hjärnorganisk sjukdom. Tankar på döden förekommer hos snart sagt alla med

livshotande sjukdom och hos många med kronisk smärta (19), utan att det behöver vara en del av en depressionssjukdom. Särskilt i palliativa sammanhang är det en grannliga uppgift att känna igen en depression, eftersom utebliven behandling kan ”beröva” en patient en sista meningsfull tid. Medikalisering av kristillstånd kan å andra sidan riskera att onödigtvis förstärka en sjukroll och frånta patienten makten över sitt liv (20).

”Somatisk sjukdom är betydligt vanligare vid långvariga psykiatriska sjukdomstillstånd”

Antalet studier av diagnostiska problem vid somatisk samsjuklighet med ångest är betydligt färre än vid depression. Samlad klinisk kunskap finns i de stora textböckerna (10,21,22).

Behandling

Starkast evidens för effekt på psykiatriska tillstånd vid somatisk samsjuklighet har interventioner som sker i en väl utarbetad kontext, framför allt så kallad *collaborative care* (23) och till viss del *liaisonpsykiatri* (24).

Psykologiska behandlingsmetoder

Resultaten av behandlingsstudier av depression är huvudsakligen i linje med motsvarande resultat för patienter utan somatisk samsjuklighet, men evidensen är fortfarande bristfällig (25,26). Särskilt vid diabetes och en del neurologiska sjukdomar har studier med positiva resultat börjat komma, särskilt för KBT-baserade metoder (25). När det gäller utfall som smärta, coping, livskvalitet och biologiska mätvärden finns ett antal randomiserade kontrollerade studier som visat på effekter av psykologisk behandling, särskilt för KBT (för översikt, se [27]).

Läkemedel

Antidepressiva läkemedel är verksamma mot depression vid många olika somatiska sjukdomar (28–32). Starkast stöd finns för behandling vid diabetes då SSRI-behandling dessutom kan leda till förbättrad glykemisk kontroll (25). Det finns också NICE guidelines för samtidig depression och kronisk somatisk sjukdom (26).

Det finns knappast några högkvalitativa studier av antidepressiva läkemedel vid samtidig somatisk sjukdom där ångest använts som primärt utfallsmått (33). Det finns dock belägg för effekt av antidepressiva läkemedel respektive pregabalin mot ångest vid olika neurologiska sjukdomar (33).

Indikationerna för behandling av depression är desamma såväl med som utan somatisk samsjuklighet, men tröskeln för insättning kan ibland sättas lägre för farmakologisk behandling om depressionen försvårar omhändertagandet av den somatiska sjukdomen (26). Dessutom tillkommer särskilda överväganden:

- I vilken utsträckning kommer läkemedlet att påverka patofysiologin för den somatiska sjukdomen (exempel: ökad blödningsrisk på grund av förändrad trombocyt-funktion av SSRI)?
- I vilken utsträckning kan läkemedlets eventuella biverkningar lindra eller förvärra somatiska symtom (exempel: antidepressiva läkemedel med 5HT₃-antagonism motverkar illamående)?
- Finns interaktionsrisker med somatiska läkemedel (exempel: SSRI tillsammans med Parkinsonläkemedlet selegilin ökar risken för serotonergt syndrom)?

”Bristande behandling av depression och ångest leder till onödigt lidande”

Leversvikt

Leversvikt kan medföra högre plasmanivåer av läkemedel som metaboliseras i levern, det vill säga de flesta psykofarmaka, varför lägre doser eller längre doseringsintervall kan krävas. Grav leversvikt med hypoalbuminemi medför högre plasmanivåer av läkemedel med hög proteinbindningsgrad, exempelvis fluoxetin och mirtazapin. Sederande läkemedel bör undvikas. Ett flertal läkemedel är kontraindicerade (34).

Njursvikt

Njursvikt medför minskad förmåga att utsöndra läkemedel och dess metaboliter, med ökad risk för toxicitet och biverkningar som följd. De flesta psykofarmaka metaboliseras dock i levern och utsöndras via gallan och kan användas även vid grav njursvikt. Särskild uppmärksamhet behövs med bland annat venlafaxin, bupropion, valproat och litium. Patienter med njursvikt har ofta depressiva symtom men effekten av läkemedelsbehandling är osäker (35).



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Alternativa administrationsvägar

Vid kraftigt illamående och kräkningar, matstrupssjukdomar, allvarlig malabsorption och nedsatt medvetandetilstånd krävs ibland alternativa administrationsvägar för psykofarmaka. Ifråga om antidepressiva finns lång erfarenhet av intravenöst klomipramin och i Europa av intravenöst amitriptylin, den sistnämnda också på indikationen neuropatisk smärta. Det enda intravenösa SSRI-läkemedlet är citalopram som dock inte är godkänt i Sverige (36). Det finns ett par studier med mirtazapin administrerat intravenöst (37) men beredningsformen är för närvarande inte godkänd i Sverige. Munsönderfallande beredningar finns för flera antidepressiva läkemedel och kan ges sublingvalt men absorptionen är osäker (38).

Bensodiazepiner, i Sverige särskilt diazepam, används som anxiolytikum såväl intravenöst, intramuskulärt som rektalt. I en del andra länder föredras ofta lorazepam på grund av frånvaro av aktiva metaboliter. I kirurgiska och anesthesiologiska situationer används ofta midazolam på grund av dess korta halveringstid. Postoperativt används ofta klonidin vid ångest och oro eftersom det minskar sympatisk aktivitet och illamående. Prometazin, som är kraftigt sederande, används också intramuskulärt på licens.

Psykofarmaka vid anestesi och kirurgi

Frågan om psykofarmaka ska sättas ut eller ej inför operation är komplicerad. I frånvaro av studier grundas praxis på teoretiska överväganden, fallrapporter och klinisk erfarenhet. Riskerna med fortsatt medicinering innefattar bland annat interaktionsproblem med anestetika, hemodynamiska komplikationer (hypo-/hypertoni) och postoperativa komplikationer (till exempel sedering, ileus). Utsättning kan å sin sida medföra ökade psykiatriska symtom.

I de flesta fall bör medicineringen fortsätta genom den perioperativa perioden, i dialog med vederbörande anestesiológ som kan anpassa läkemedel och anestesimetod.

En europeisk konsensusgrupp rekommenderade 2006 att litium, MAO-hämmare, tricykliska antidepressiva och klotzapin bör sättas ut inför kirurgi (39). SSRI-behandling kan fortsättas hos somatiskt och psykiatriskt stabila patienter med beaktande av risken med serotonerga läkemedel som petidin eller fentanyl. Ställningstagandet i alla andra fall måste individualiseras baserat på omfattningen av ingreppet, patientens tillstånd, val av anestesi, längden av perioperativ fasta och riskerna med utsättning. Taylor et al (40) respektive Ferrando et al (41) innehåller genomgångar av detta tema.

För ångestdämpning hos somatiska patienter finns klinisk erfarenhet av god tolerans för neuroleptika som olanzapin, aripiprazol eller quetiapin som tilläggsmedicinering.

Elektrokonvulsiv terapi (ECT)

Det finns inga kontrollerade studier av ECT vid somatisk samsjuklighet, men samlad kunskap och klinisk erfarenhet visar att ECT kan ges vid flertalet somatiska sjukdomstillstånd. Vid ECT höjs det systoliska blodtrycket varför försiktighet ska iaktas vid ischemisk hjärtsjukdom och intrakraniella tillstånd (42). ECT vid Parkinsons sjukdom förbättrar ofta såväl depressiva som motoriska symtom men riskerar att utlösa akut konfusion (43).

Referenser

- Toft T, Fink P, Oernboel E, et al. Mental disorders in primary care: prevalence and co-morbidity among disorders. results from the functional illness in primary care (FIP) study. *Psychol Med.* 2005;35:1175-84.
- Diez-Quevedo C, Rangil T, Sanchez-Planell L, et al. Validation and utility of the Patient health questionnaire in diagnosing mental disorders in 1003 general hospital Spanish inpatients. *Psychosom Med.* 2001;63:679-86.
- Cepoiu M, McCusker J, Cole MG, et al. Recognition of depression by non-psychiatric physicians--a systematic literature review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2008;23:25-36.
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380(9836):37-43.
- Naylor C, Parsonage M, McDauid D, et al. Long-term conditions and mental health. The cost of co-morbidities. London: Centre for Mental Health, 2012.
- Herrman H, Patrick DL, Diehr P, Martin ML, et al. Longitudinal investigation of depression outcomes in primary care in six countries: the LIDO study. Functional status, health service use and treatment of people with depressive symptoms. *Psychol Med.* 2002;32:889-902.
- Holmes J, House A. Psychiatric illness predicts poor outcome after surgery for hip fracture: a prospective cohort study. *Psychol Med.* 2000;30:921-9.
- Stein MB, Cox BJ, Afifi TO, et al. Does co-morbid depressive illness magnify the impact of chronic physical illness? A population-based perspective. *Psychol Med.* 2006;36:587-96.
- Sullivan G, Craske MG, Sherbourne C, et al. Design of the Coordinated Anxiety Learning and Management (CALM) study: innovations in collaborative care for anxiety disorders. *Gen Hosp Psychiatry.* 2007;29:379-87.
- Fogel BS, Greenberg DB. Anxiety in the medically ill. In: Fogel BS, Greenberg DB, editors. *Psychiatric Care of the Medical Patient* (3 ed). Oxford: Oxford University Press; 2015.
- Schulman A. Att bli sjuk eller förlora en anhörig. Psykiska reaktioner. In: Andersson S-O, Björkegren K, Foldevi M, et al., editors. *Professionell utveckling inom läkaryrket*. Stockholm: Liber; 2012. p. 53-70.
- American Psychiatric Association. *Anxiety Disorder Due To Another Medical Condition* 293.84. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed). Washington D.C.: American Psychiatric Association; 2013.
- Whitlock EL, Rodebaugh TL, Hassett AL, et al. Psychological sequelae of surgery in a prospective cohort of patients from three intraoperative awareness prevention trials. *Anesth Analg.* 2015;120:87-95.
- Andersen LB, Melvaer LB, Videbech P, et al. Risk factors for developing post-traumatic stress disorder following childbirth: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:1261-72.
- Longson D. Detection of psychiatric disorders in the general hospital: a practical guide. In: Lloyd G, Guthrie E, editors. *Handbook of liaison psychiatry*. Cambridge: Cambridge; 2007. p. 83-101.
- Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J.* 2006;27:2763-74.
- Socialstyrelsen. Jämlik vård. Somatisk vård vid samtidig psykisk sjukdom. Stockholm: Socialstyrelsen; 2014.

18. Benros ME, Sorensen HJ, Nielsen PR, et al. The Association between Infections and General Cognitive Ability in Young Men – A Nationwide Study. *PLoS One*. 2015;10:e0124005.
19. Racine M, Sanchez-Rodriguez E, Galan S, et al. Factors Associated with Suicidal Ideation in Patients with Chronic Non-Cancer Pain. *Pain Medicine*. 2016. 10. pii: pwn115. [Epub ahead of print]
20. Albinsson L, Strang P. Ångest, depression och sömnstörningar. In: Strang P, Beck-Friis B, editors. *Palliativ medicin och vård*. 4th ed. Stockholm: Liber; 2012. p. 316-7.
21. Levenson J. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychosomatic Medicine. Psychiatric Care of the Medically Ill, Second Edition*. Washington D.C.: The American Psychiatric Publishing; 2011.
22. Lloyd G, Guthrie E. *Handbook of liaison psychiatry*. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.
23. Thota AB, Sipe TA, Byard GJ, et al. Collaborative care to improve the management of depressive disorders: a community guide systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2012;42:525-38.
24. Leentjens AF, Boenink AD, Sno HN, et al. The guideline “Consultation psychiatry” of the Netherlands Psychiatric Association. *J Psychosom Res*. 2009;66:531-5.
25. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus and depression. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;12:CD008381.
26. NICE. Depression in adults with a chronic physical health problem: recognition and management. National Institute for Clinical Excellence, 2009 Contract No.: Clinical Guideline 91.
27. Guthrie E, Sensky T. The role of psychological treatments. In: Lloyd G, Guthrie E, editors. *Handbook of liaison psychiatry*. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. p. 795-817.
28. Walker J, Sawhney A, Hansen CH, et al. Treatment of depression in adults with cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Psychol Med*. 2014;44:897-907.
29. Hackett ML, Anderson CS, House AO. Interventions for treating depression after stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004:CD003437.
30. Taylor D, Meader N, Bird V, et al. Pharmacological interventions for people with depression and chronic physical health problems: systematic review and meta-analyses of safety and efficacy. *Br J Psychiatry*. 2011;198:179-88.
31. Hill L, Lee KC. Pharmacotherapy considerations in patients with HIV and psychiatric disorders: focus on antidepressants and antipsychotics. *Ann Pharmacother*. 2013;47:75-89.
32. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager WL, et al. Efficacy and tolerability of antidepressants for treatment of depression in coronary artery disease: a meta-analysis. *Can J Psychiatry*. 2010;55:91-9.
33. Campbell Burton CA, Holmes J, Murray J, et al. Interventions for treating anxiety after stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(12):CD008860.
34. Taylor D, Paton C, Kapur S. Use of psychotropic drugs in special patient groups. Hepatic impairment. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 12th Edition. Oxford: Wiley-Blackwell; 2015. p. 576-89.
35. Taylor D, Paton C, Kapur S. Use of psychotropic drugs in special patient groups. Renal impairment. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 12th Edition. Oxford: Wiley-Blackwell; 2015. p. 559-75.
36. Kasper S, Muller-Spahn F. Intravenous antidepressant treatment: focus on citalopram. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2002;252:105-9.
37. Bou Khalil R. Intravenous mirtazapine. *Clinical Neuropharmacology*. 2011;34:134.
38. Attard A, Ranjith G, Taylor D. Alternative routes to oral antidepressant therapy: case vignette and literature review. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2010;24:449-54.
39. Huyse FJ, Touw DJ, van Schijndel RS, et al. Psychotropic drugs and the perioperative period: a proposal for a guideline in elective surgery. *Psychosomatics*. 2006;47:8-22.
40. Taylor D, Paton C, Kapur S. Surgery. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 12th Edition. Oxford: Wiley-Blackwell; 2015. p. 637-42.
41. Ferrando S, Levenson J, Owen J (editors). *Clinical Manual of Psychopharmacology in the Medically Ill*. Washington D.C.: The American Psychiatric Publishing; 2010.
42. Folk JW, Kellner CH, Beale MD, et al. Anesthesia for electroconvulsive therapy: a review. *J ECT*. 2000;16:157-70.
43. McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry*. 2003;54:363-75.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se