
Effektiva interventioner för depression i primärvård

RACHEL CHURCHILL

I primärvården är depression ett av de stora problemen inom mental ohälsa. Ett antal interventioner finns att tillgå för akut behandling av depression. Systematiska översikter genomförda av Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis Review Group (CCDAN) har utvärderat effekten av ett antal interventioner som är relevanta för behandlingen av depression i primärvården. För Paulosymposiet i Lahtis i maj 2004 gjordes en genomgång av CCDAN-översikter. Syftet var att fastställa vilka interventioner som hade visats vara effektiva, ineffektiva eller potentiellt skadliga, eller för vilka evidensen för effekt fortfarande var oklar. De översikter som visade på effekt sammanställdes, och författarnas slutsatser diskuterades. Resultaten visade på värdet av systematiska översikter för att demonstrera behandlingseffekt, men de underströk också begränsningarna inom den primärforskning som borde ge vägledning för specifik behandling inom primärvården.

DEPRESSIONSSYNDROMET

Termen depression beskriver ett brett spektrum av sinnestillstånd, beteenden och känslor som sträcker sig från någonting som är en normal reaktion på vardagslivet, via livslång mild fluktuerande depression (dystymi) till syndromet egentlig depression och dess allvarligaste form, psykotisk depression (1). Centrala faktorer i depression är sänkt sinnesstämning, förlorat intresse för aktiviteter som normalt är lustfyllda, försämrad koncentration och minnessvårigheter, samt känslor av värdelöshet som ofta är kopplade till med självmordstankar. Depressionen kan också omfatta fysiska symtom som sömn-

störningar, viktförändring, trötthet och de somatiska symtomen på ångest. Depression är en vanlig störning, som ändå kan föra med sig betydande funktionsinskränkningar och ge upphov till stark vanda och lidande bland patienterna. Inskränkningarna på många funktionsområden kan vara lika stora som eller större än de som kroniska medicinska tillstånd ger; de medför också en stor börda för andra familjemedlemmar (2).

DEPRESSIONENS PREVALENS OCH INCIDENS

Depression är en av de vanligaste sjukdomarna. Varje år kommer en kvinna av 15 och en man av 30 att drabbas av depression, och varje allmänpraktiker kommer att träffa mellan 60 och 100 personer med sjukdomen (3). Depression tenderar att vara en återkommande sjukdom; bara en liten del av depressionerna i samhället utgörs av depressiva engångsepisoder. De flesta patienter med depression söker sig först till primärvården och sköts av allmänläkare och deras primärvårdslag (4), och mer än 50 procent av patienter som besöker sin primärvårdsmottagning kan uppvisa vissa depressionssymtom (5). Ungefär 10 procent

FÖRFATTAREN

Dr. Rachel Churchill är Senior Lecturer vid avdelningen för hälsovårdsforskning, Institute of Psychiatry, Kings Collage London. Hon är en av initiativtagarna till och nuvarande huvudredaktör för Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis Review Group.

av mottagningsbesökarna uppvisar antingen svår depression eller mildare episoder, så att åtminstone en patient per dag på mottagningen lider av mild eller mer allvarlig depression. Sjukdomen undgår tämligen ofta diagnos, eftersom det finns en 50 procents möjlighet att man inte inser att patienterna lider av depression, även om de kommer till mottagningen (6, 7). I Storbritannien handlägger primärvården omkring 90 procent av de fall som diagnostiseras (8). Allt som allt har man uppskattat att mellan 9 (4) och 12 procent (1) av dem som konsulterar sin allmänläkare för ett psykiskt problem senare remitteras till den specialiserade sjukvården för bedömning och konsultation. Av de patienter som fått depressionsdiagnos inom primärvården skickas tre av 1 000 till psykiater och bara ungefär en av 1 000 tas in på sjukhus.

HANDLÄGGNING AV DEPRESSION

Handläggning av depression omfattar vanligen en räckvidd behandlingsmetoder. Hit hör antidepressiva läkemedel, såsom tricykliska läkemedel (TCA), selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI), monoaminoxidasi-inhibitorer (MAOI) och reversibla monoaminoxidasi-inhibitorer (RIMA), samt psykologiska behandlingar som olika slag av kognitiva terapier och beteendeterapier, psykodynamisk psykoterapi, supportiva terapier och rådgivning. Dessa behandlingsmetoder kan erbjudas som en enstaka åtgärd eller kombineras, ofta beroende på patientens önsknings. Antidepressiva läkemedel kan vara effektiva vid behandlingen av egentlig depression (9). De har bäst effekt på episoder som är svåra eller medelsvåra. Ett stort antal antidepressiva finns nu att tillgå, och kliniker har olika preferenser vid sitt val av förstahandsbehandling. Det finns en betydande mängd evidens om effektiviteten, toleransen och säkerheten av antidepressiva läkemedel vid behandlingen av depression. Ett antal systematiska översikter och metaanalyser av dessa data har genomförts för att undersöka bland annat effektiviteten och toleransen av enstaka läkemedel (10, 11, 12), olika kategorier av antidepressiva läkemedel (13, 14, 15), samt effekterna av de olika kategoriernas specifika farmakologiska egenskaper (16). Läkemedelsbehandling kombineras ofta med psykologisk behandling också för medelsvårt sjuka patienter, trots att många människor i den lindrigare ändan av de depressiva sjukdomarnas spektrum antas svara bättre på enbart psykologisk intervention (17).

DEN BÄSTA TILLGÄNGLIGA EVIDENSEN FÖR BEHANDLING AV DEPRESSION I PRIMÄRVÅRDEN

Randomiserade kliniska prövningar (RCT) anges ofta vara en "gyllene" standard för att utvärdera olika behandlingsinterventioner. De utgör också den mest välgrundade evidenskällan för olika behandlingsformers kliniska effektivitet, trots sina begränsningar. Vid RCT fördelas lämpliga försökspersoner slumpmässigt på olika behandlingar eller en kontrollintervention (som kan vara placebo eller "sedvanlig behandling"). Man strävar efter att genomföra behandlingarna under förhållanden som minimerar potentiella systematiska fel och minskar inflytandet av variabler som kan påverka resultatet. Enstaka studier saknar dock ofta den statistiska styrkan att upptäcka, eller med säkerhet utesluta, en måttlig men kliniskt viktig skillnad mellan två behandlingar. En prövning kan således visa på att ingen statistiskt signifikant behandlingseffekt föreligger när en sådan effekt i verkligheten finns – ett falskt negativt fel, d.v.s. av typ II. Det finns många exempel på sådana studier med låg styrka inom forskningen i mental ohälsa. Till exempel visade Hotopf och medarbetare att bara 10 procent av 122 prövningar av antidepressiva läkemedel kunde ha upptäckt en 20 procents skillnad i tillfrisknande mellan TCA- och SSRI-medel med 80 procents styrka och 95 procents konfidens (18).

SYSTEMATISKA ÖVERSIKTER OCH METAANALYSER

Under de senaste tio åren har det funnits ett ökande intresse för att utveckla mer strukturerade och vetenskapliga tillvägagångssätt för översikter ägnade att ge explicit formulerade, reproducerbara, aktuella sammandrag av effekten av hälsovårdsinterventioner (19). Systematiska översikter, som de som publiceras och regelbundet uppdateras i The Cochrane Library (tillgänglig på <http://www.thecochranelibrary.com>), sammanställs med ett systematiskt tillvägagångssätt för att minimera systematiska och slumpmässiga fel. Procedurerna dokumenteras i metoddelen av översikterna (20). Systematiska översiktsmetoder bidrar till att begränsa potentiella systematiska fel vid urvalet av studier och systematiska publikationsbias (snedvridning av publicerade resultat av studier orsakad av att man föredrar att publicera undersök-

ningar som givit positivt resultat). Genom att systematiskt identifiera, noggrant granska, tabellföra och – där det är lämpligt – integrera alla relevanta studier, möjliggör systematiska översikter en mer objektiv bedömning. De kan därför bidra till att undanröja osäkerheter då grundforskningen, klassiska översikter, redaktionella kommentarer och kliniska riktlinjer inte är samstämmiga. Systematiska översikter erbjuder bättre statistisk styrka för att bedöma en interventions verkan och ökar precisionen vid bedömningen av den samlade effekten. I många fall kan man göra en metaanalys för att få en syntes av de numerära resultaten från en grupp av liknande studier som gör samma jämförelser. Metaanalyser innebär en statistisk sammanslagning av resultaten av en grupp oberoende primärstudier till en enda uppskattning av interventionseffekten. Där det är möjligt att göra metaanalys, får man en större styrka i att upptäcka eller utesluta relativt små effekter, vilket utgör ett lockande alternativ till att utföra en ny, stor primärstudie med tillräcklig styrka.

Det har gjorts ett antal översikter inom Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis Review Group (CCDAN) med relevans för användningen av antidepressiva läkemedel i primärvårdsbehandlingen av patienter med depression. Många av översikterna påvisar effektiviteten av allmänt tillämpade behandlingar. Till exempel visade Moncrieff och medarbetare (21) att tricykliska antidepressiva var effektivare än aktiv placebo (effektstorlek = 0,39; 95 procent konfidensintervall 0,24 till 0,54) vid behandlingen av personer med depression. Geddes och medarbetare (13) visade att det inte fanns några skillnader i effektiviteten mellan antidepressiva av kategorierna SSRI och tricykliska (effektstorlek = 0,035; 95 procent konfidensintervall -0,006 till 0,076). Guaiana och medarbetare (22) visade att amitriptylin var minst lika effektivt som övriga tricykliska och nyare substanser (oddskvot = 1,12; 95 procent konfidensintervall 1,01 till 1,23). Furukawa och medarbetare (23) visade att tricykliska antidepressiva i låg dos var mer effektiva än placebo (relativ risk = 1,65; 95 procent konfidensintervall 1,36 till 2,0 vid fyra veckor och 1,47; 95 procent konfidensintervall 1,12 till 1,94 vid sex till åtta veckor). För behandling av personer med dystymi visade Lima och Moncrieff (24) att antidepressiva läkemedel var effektivare än placebo (relativ risk 0,68; 95 procent konfidensintervall 0,59 till 0,78) utan skillnader mellan eller inom läkemedelsgrupperna. Lima och Hotopf (25)

fann inga signifikanta skillnader i effektivitet mellan olika kategorier av antidepressiva (relativ risk = 1,14; 95 procent konfidensintervall 0,84 till 1,54).

EVIDENSBASENS BEGRÄNSNINGAR

Trots de många uppmuntrande resultaten från dessa översikter, betonar deras författare ett antal potentiella begränsningar med den tillgängliga evidensen och uttrycker ett visst tvivel på sin roll i att vägleda klinisk praxis inom primärvården. Till exempel understryker Moncrieff och medarbetare (21) samt Guaiana och medarbetare (22) den dåliga kvaliteten på många av studierna som ingår i deras översikter, medan Geddes och medarbetare (13), Furukawa och medarbetare (23), Lima och Moncrieff samt Lima och Hotopf (25) alla betonar den otillräckliga uppföljningstiden i de studier de har tagit med och ifrågasätter om det går att generalisera från prövningsmaterialet.

Liknande problem identifierades i en nyligen genomförd översikt som undersökte effekten av kortvariga psykologiska behandlingar (26). Under de senaste tio åren har man sett en märkbar ökning av antalet patienter inom primärvården som söker icke-farmakologiska sätt att lindra symtomen på depression. Författaren till denna artikel gick igenom av 63 kliniska prövningar för att undersöka om psykologiska behandlingar är verksamma vid depression i allmänhet och för att studera de kliniska och metodiska faktorer som kan ha samband med resultatet. Även om översikten demonstrerade en betryggande effekt av psykoterapi jämfört med sedvanlig behandling (oddskvot = 3,01; 95 procent konfidensintervall 2,27 till 3,99), belastades de inkluderade studierna av metodproblem. Prövningarna var små och använde sig i allmänhet av svaga randomiserings- och fördelningsprocedurer, så att en del av de randomiserade patienterna senare uteslöts ur analyserna. Många fick annan samtidig behandling, såsom antidepressiva läkemedel. Flera av studierna genomfördes av grupper som hade kopplingar till utveckling av den undersökta terapeutiska tekniken, och få kontrollerade hur terapeuten höll sig till terapin. De kliniska skillnader mellan studiepopulationerna som kunde undersökas i heterogenitetsanalyser antydde att depressionens ursprungliga svårighetsgrad, antalet behandlingssessioner som stod till buds och varifrån patienterna rekryterades kunde påverka behandlingseffektens storlek.

Trots det relativt stora antalet studier på detta område, kunde man dra rätt lite slutsatser om den potentiella betydelsen av patienternas sociodemografiska karaktäristika, den specifika effekten av patienternas behandlingspreferenser, deras motivation och den terapeutiska alliansen, eller effekterna av psykodynamiska och klientcentrerade terapier. Det är också tveksamt om de tillgängliga studierna kan generaliseras till primärvården.

SLUTSATSER

Det finns en betydande mängd evidens från randomiserade kliniska prövningar och systematiska översikter som kan utgöra vägledning vid beslut om vården av patienter med depression. Denna framställning illustrerar värdet av systematiska översikter av RCT för att påvisa behandlingseffekter och för att belysa de områden där mera eller bättre evidens behövs. Den visar också att dessa studier, trots att den tillgängliga evidensen ofta antyder storleken på den effekt som kan förväntas för en genomsnittlig patient, ofta underlåter att utvärdera verkan av potentiellt viktiga karaktäristika hos patienterna och terapierna. Därför lyckas de inte ge tillräckligt med information om den potentiella effektiviteten av specifika terapier för en enskild individ.

RACHEL CHURCHILL PhD, MSc
COORDINATING EDITOR, COCHRANE
DEPRESSION, ANXIETY AND NEUROSIS REVIEW
GROUP
INSTITUTE OF PSYCHIATRY, HEALTH SERVICES
RESEARCH DEPARTMENT, LONDON, ENGLAND
r.churchill@iop.kcl.ac.uk

REFERENSER

1. Paykel ES and Priest RG. (1992) Recognition and management of depression in general practice: consensus statement. *BMJ*; 305; 1198-1202.
2. Hays RD, Wells KB, Sherbourne CD et al. (1995) Functioning and well-being outcome of patients with depression compared with chronic general medical illnesses. *Arch Gen Psychiatry* 52; 11-19.
3. Meltzer H, Gill B, Petticrew M and Hinds K. (1994) OPCS Survey of Psychiatric Morbidity in Great Britain Bulletin No 1. HMSO. London.
4. Department of Health (1999). A National Service Framework for Mental Health. Modern Standards and Service Models. Department of Health. HMSO. London.
5. Freeling P and Tylee A. Depression in general practice. I: Handbook of affective disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992.

6. Goldberg D and Huxley P. (1980) Mental illness in the community: The pathway to psychiatric care. London. Tavistock Publications.
7. Blacker CVR and Clare AW. (1987) Depressive disorders in primary care. *Br J Psychiatry* 150; 737-751.
8. Mann A. (1992) Depression and anxiety in primary care: epidemiological evidence. I Jenkins R, Newton J, Young R (Eds.) The prevention of depression and anxiety. London: HMSO.
9. NHS CRD (1993). Effective Health Care. Number 5. March.
10. Barbui C & Hotopf M. (2001) Amitriptyline v. the rest: Still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. *Br J Psych* 178, 129-44.
11. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, & Anderson I. (2002) Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psych* 180; 396-404.
12. Barbui C, Hotopf M, & Garattini S. Fluoxetine dose and outcome in antidepressant drug trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 58[6], 379-86. 2002.
13. Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Boynton J. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus other antidepressants for depression. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 4. Art. No.: CD001851. DOI: 10.1002/14651858.CD001851.
14. Barbui C, Hotopf M, Freemantle N, Boynton J, Churchill R, Eccles MP, Geddes JR, Hardy R, Lewis G, Mason JM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus tricyclic antidepressants (TCAs). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD002791. DOI: 10.1002/14651858.CD002791.
15. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. (2000) *J Affect Dis* 58(1); 19-36.
16. Freemantle N, Anderson IM, & Young P. (2000) Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant drugs. Meta-regression analysis. *Br J Psychiatry* 177; 292-302.
17. Roth A and Fonagy P. (1996) What works for whom? A critical review of psychotherapy research. New York: Guilford Press.
18. Lewis G, Churchill R, Hotopf M. Systematic reviews and meta-analysis. *Psychol Med* 1997; 27 (1): 3-7.
19. Egger M, Davey Smith G and O'Rourke K. (2001b) Rationale, potentials, and promise of systematic reviews. (I) Systematic Reviews in Health Care: Meta-analysis in context. Egger M, Davey Smith G and Altman D. (Eds). London: BMJ Books.
20. Hotopf M, Lewis G, Normand C. (1997) Putting trials on trial--the costs and consequences of small trials in depression: a systematic review of methodology. *J Epidemiol Comm Health* 51; 354-358.
21. Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD003012. DOI: 10.1002/14651858.CD003012.pub2.
22. Guaiana G, Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline versus other types of pharmacotherapy for depression. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD004186. DOI: 10.1002/14651858.CD004186.
23. Furukawa T, McGuire H, Barbui C. Low dosage tricyclic antidepressants for depression. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD003197. DOI: 10.1002/14651858.CD003197.
24. Lima MS, Moncrieff J. Drugs versus placebo for dysthymia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD001130. DOI: 10.1002/14651858.CD001130.
25. Lima MS, Hotopf M. Pharmacotherapy for dysthymia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD004047. DOI: 10.1002/14651858.CD004047.
26. Churchill R, Hunot V, Corney R, Knapp M, McGuire H, Tylee A, Wessely S. Brief psychological therapies versus treatment as usual for depression. (Protocol) The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD001763. DOI: 10.1002/14651858.CD001763. Genomförd översikt under publicering.