

---

# Vad har vi lärt oss under 50 år om effektiviteten av antidepressiva läkemedel?

ESA LEINONEN

---

*Den övergripande verkningsgraden för behandling med olika antidepressiva läkemedel i blandade patientmaterial med klinisk depression har i allmänhet varit mer än 60 procent, jämfört med omkring 30 procent av patienterna som svarar på placebo. Då man jämfört tricykliska antidepressiva (TCA) med selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI) hos patienter med depression i allmänhet, har man inte funnit någon skillnad i övergripande effektivitet. När det gäller fortsatt läkemedelsterapi och underhållsbehandling är det inte lika väl känt som vid akutbehandling hur effektiva antidepressiva läkemedel är. Aktiv behandling kan minska återfallskvoten med nästan hälften jämfört med placebo hos patienter som initialt svarade på behandlingen. Omkring hälften av de patienter som har avslutat behandling med antidepressiva kommer att få återfall inom 12 månader, jämfört med en femtedel av dem som fortsätter läkemedelsbehandlingen. I och för sig har effekten av antidepressiva läkemedel inte förbättrats sedan TCA introducerades, och remissionskvoterna är fortfarande långt ifrån fullkomliga. Det kan fortfarande räcka tre till fyra veckor innan läkemedlet börjar verka. De nyare antidepressiva läkemedlen tolereras dock väsentligen bättre än de äldre.*

Randomiserade kliniska prövningar (antidepressiva mot placebo) och systematiska översikter har visat att alla slags antidepressiva minskar symtomen vid depressionssjukdomar av alla svårighetsgrader vid akutbehandling av vuxna. Den övergripande verkningsgraden för behandling med olika antidepressiva läkemedel i blandade patientmaterial med klinisk

depression har i allmänhet varit mer än 60 procent jämfört med cirka en tredjedel av patienterna som svarar på placebo (1). Man har konstaterat att 69 procent av patienter som tar placebo klarade sig sämre än en genomsnittlig person som tar ett antidepressivt läkemedel. Det finns dock fortfarande många olösta problem. En betydande minoritet av patienterna får inte ett tillfredställande behandlingsvar, och varje återfall minskar verkningsgraden. Några problem med att utvärdera antidepressiv läkemedelsbehandling visas i tabell I.

De grundläggande verksamma ämnena i "moderna" antidepressiva, tricykliska antidepressiva (TCA) och monoaminoxidasinhibitorer (MAO-I) upptäcktes på 1950- och 1960-talen. De har många biokemiska egenskaper gemensamma med nyare effektiva antidepressiva. De huvudsakliga verkningsmekanismerna för olika typer av antidepressiva presenteras i tabell II.

## FÖRFATTAREN

*Esa Leinonen är professor i psykiatri vid Tammerfors universitet och överläkare vid psykiatriska kliniken vid Tammerfors universitetssjukhus. Han har publicerat 160 vetenskapliga artiklar inom psykiatrisk läkemedelsbehandling, klinisk psykofarmakologi, psykofarmakogenetik och psykogeriatri.*

---

Tabell I. Problem med att utvärdera antidepressiv läkemedelsbehandling

---

- spontan remission av depressionen
  - starkt svar på placebobehandling. I ungefär en av tre kliniska prövningar har det "aktiva" medlet och placebo uppvisat likadan effekt
  - akut farmakologisk inverkan förklarar inte den fördröjda terapeutiska responsen
  - ungefär en tredjedel av deprimerade patienter svarar inte på en adekvat dos antidepressivum inom fyra veckor
- 

Tabell II. Huvudsakliga verkningsmekanismer för antidepressiva

---

- har en akut stimulerande effekt på nivån av monoaminneurotransmittorer
    - blockerar återupptagningen av monoamin (TCA, SSRI, venlafloxin)
  - har en omedelbar interaktion med en eller flera receptorer för neurotransmittorer eller enzymer
    - blockerar enzymet monoaminoxidas (MAO-I)
    - blockerar alfa-2-receptorer (mianserin, mirtazapin)
  - de flesta antidepressiva nedreglerar post- och presynaptiska monoaminreceptorer på lång sikt
    - tolerans för akuta biverkningar
    - terapeutisk inverkan
  - inverkar på genuttryck (?)
- 

TCA konstaterades i början vara överlägsna MAO-I vid de flesta typer av depression, speciellt vid svåra former. Därför har TCA kliniskt föredragits framför MAO-I. Det kan dock hända att MAO-I är effektivare vid atypisk depression. Den övergripande risk/nyttokvoten för medicinering med båda grupperna har i allmänhet varit dålig. De har ett lågt terapeutiskt index, rikligt med biverkningar (antikolinerga och kardiovaskulära för TCA) och samverkningar (mat som innehåller tyramin och läkemedel med serotoninaktivitet för MAO-I).

När man har jämfört TCA med SSRI hos depressiva patienter i allmänhet, har man inte funnit någon skillnad i övergripande faktisk verkan (2). Verkningsgraden (mätt som en 50 procents minskning i validerade depressionsskalor) för båda grupperna har varit omkring 60 procent. SSRI kan vara något bättre tålda, eftersom flera patienter i TCA- än i SSRI-grupperna har lämnat prövningarna (3). Bland patienter intagna på sjukhus verkar TCA (t.ex. amitriptylin) vara effektivare än jämförda SSRI (3). Dosnivåer ekvivalenta med 100–200 mg imipramin per dag torde ha den bästa risk/nyttokvoten, större doser ger oftast inte ökad effekt, medan en minskad effekt har påvisats för lägre doser. Det finns

ingen evidens för att något speciellt SSRI-preparat skulle ha större effekt (mer selektivt, kraftigare verkan) än något annat. Venlafloxin har rapporterats öka remissionskvoten jämfört med SSRI (oddskvot [OR] 1,4; antal personer som behöver behandlas [NNT] 14) (4).

Också vid dystymi har effekten av antidepressiva läkemedel jämfört med placebo varit nog så övertygande. Riskkvoten för respons på behandlingen vid akuta prövningar har varit 1,9 och NNT 4 (5). En jämförbar effektstorlek har rapporterats för patienter med depression i samband med kroppslig sjukdom. Hos äldre vuxna har både TCA och SSRI konstaterats minska risken för att de inte svarar på behandlingen med en något större fördel för TCA. Vid egentlig depression har kombinerade data för nyare typer av antidepressiva (icke-TCA) visat att en 50 procents symtomminskning uppnåddes hos 51 procent av de patienter som fick aktiv behandling jämfört med 32 procent hos dem som fick placebo. Den relativa fördelen var alltså 1,6 (6).

Effektiviteten av antidepressiva läkemedel vid fortsatt läkemedelsterapi och underhållsbehandling känner man inte lika bra som vid akutbehandling. Det finns en systematisk metaanalys där man har gått igenom randomiserade kliniska prövningar vid fortsatt

behandling i fyra till sex månader. Man konstaterade att aktiv behandling minskade återfallskvoten med nästan hälften jämfört med placebo hos patienter som initialt svarade på behandlingen (7). Liknande resultat har också rapporterats hos äldre vuxna. Det finns inga översikter om underhållsbehandling men en del randomiserade kliniska prövningar stöder ett minskat återfall med aktiv behandling jämfört med placebo. Detta stärks av att 45 procent av de patienter som har avslutat behandling med antidepressiva riskerar återfall inom 12 månader, jämfört med 19 procent av dem som fortsätter läkemedelsbehandlingen (8). Återfallsrisken (liksom också den preventiva styrkan hos antidepressiva) är störst hos patienter som haft flera tidigare depressionsepisoder.

En kombination av behandling med antidepressiva läkemedel och psykoterapi kan vara mera effektiv än bara någonda. Att lägga till antidepressiva läkemedel till interpersonell eller kognitiv psykoterapi har rapporterats förbättra symtomen vid svåra depressioner men inte vid lindriga till medelsvåra depressioner (9). Det finns rapporter om att kognitiv psykoterapi kan minska risken för återfall inom ett till två år i högre grad än antidepressiva läkemedel. Ytterligare prövningar behövs för att jämföra antidepressiv läkemedelsterapi och olika slags psykoterapi samt kombinationer av dem vid kort- och långsiktig behandling av depressiva sjukdomar.

Andelen biverkningar har i allmänhet varit större med TCA än med SSRI. Skillnaden till förmån för SSRI har varit klar, speciellt beträffande biverkningar av antikolinerg typ, medan SSRI oftare ger gastrointestinala symtom och agitation i början av behandlingen (10). Det finns vissa skillnader i mängden biverkningar inom SSRI-gruppen, så har fluvoxamin rapporterats orsaka gastrointestinala och neurologiska biverkningar oftare än övriga SSRI (3). Plötsligt utsättande av både TCA- och SSRI har associerats med abstinenseffekter, där paroxetin i SSRI-gruppen står för den högsta frekvensen (11). Det har spekulerats om ett samband mellan självmordsbenägenhet och behandling med antidepressiva läkemedel. Rapporter har framlagts där fluoxetinbehandling har varit förenad med högre självmordsrisk än vissa TCA. Detta fick dock inte stöd i en systematisk översikt (12).

Effekten av antidepressiva läkemedel har inte förbättrats sedan TCA introducerades, och remissionskvoterna är fortfarande långt ifrån fullkomliga. Det kan fortfarande räcka

tre till fyra veckor innan läkemedlet börjar verka. Dessutom finns inga pålitliga kliniska eller biologiska markörer som skulle förutspå svar på antidepressiv behandling. Att optimalt para ihop ett antidepressivt läkemedel med en specifik patient är fortfarande lika mycket konst som vetenskap.

De nyare antidepressiva läkemedlen tolereras dock väsentligen bättre än de äldre. Nya läkemedelsgenerationer med mera specifik receptorprofil eller med helt annorlunda verkningsmekanismer (antikortisolmedel, peptidhormonantagonister) håller på att studeras.

Tiden kommer att utvisa om någon av dem verkligen ökar effektiviteten av antidepressiv behandling.

PROFESSOR ESA LEINONEN  
TAMMERFORS UNIVERSITETSSJUKHUS  
PSYKIATRI  
33380 PITKÄNIEMI  
esa.leinonen@pshp.fi

## REFERENSER

1. Mulrow CD, Williams JW, Chiqueete E, et al. Efficacy of newer medications for treating depression in primary care people. *Am Med J* 2000;108:54-64.
2. Geddes JR, Freemantle N, Mason J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depression. I: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford.
3. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000;58:19-36.
4. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Brit J Psychiat* 2002;180:396-404.
5. Lima MS, Moncrieff J. Drugs versus placebo for dysthymia. I: Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford.
6. Mulrow CD, Williams JW, Trivedi M, Chiquette E, Aguilar C, Cornell JE. Treatment of depression: newer pharmacotherapies. 1999, 181. Rockville, MD, USA: Agency for Health Care Policy and Research.
7. Loonen AJ, Peer PG, Zwanikken GJ. Continuation and maintenance therapy with antidepressive agents: meta-analysis of research. *Pharm Week Sci* 1991;13:167-175.
8. Viguera AC, Baldessarini RJ, Friedberg J. Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harvard Rev Psychiatry* 1998;5:293-306.
9. Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, et al. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy - pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1009-1015.
10. Trindade E, Menon D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for major depression. Part I. Evaluation of the clinical literature. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. 1997 August Report 3E. Evidence-Based Mental Health 1998;1:50.
11. Stahl MM, Lindquist M, Pettersson M, et al. Withdrawal reactions with selective serotonin reuptake inhibitors as reported to the WHO system. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53:163-169.
12. Beasley CM Jr, Dornseif BE, Bosomworth JC, et al. Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *BMJ* 1991;303:685-692.