



Svenska Psykiatriska Föreningen

2009-06-18

Remissvar om Socialstyrelsens preliminära nationella riktlinjer för depressionssjukdom och ångestsyndrom

Vid Svenska Psykiatriska Föreningens (SPF) årsmöte i Göteborg den 5 mars 2009 anmälde medlemmar i föreningen synpunkter på Socialstyrelsens preliminära riktlinjer för depressionssjukdom och ångestsyndrom.

Årsmötet beslöt uppdra åt Hans Ågren (tidigare ordförande i SPF) att leda en arbetsgrupp för att sammanställa föreningens åsikter. Denna arbetsgrupp träffade Socialstyrelsens författargrupp den 17 april 2009 för en diskussion. En del av de nedan framförda argumenten har redan meddelats Socialstyrelsen, och vår arbetsgrupp har aktivt deltagit i dialogen. Vi ber nu att få framföra våra synpunkter i form av ett regelrätt remissvar.

Inledning

Inledningsvis anser SPF:s arbetsgrupp att det breda offentliggörandet av de *preliminära* riktlinjerna var prematurt, och många av de massmediala formuleringarna ("KBT är bättre än mediciner") hade kunnat undvikas om vi hade haft vårt intellektuella utbyte innan texten gavs nationell spridning. Ur ett angeläget folkbildningsperspektiv kan detta ha ställt till skada. Vi är naturligtvis ändå glada att nu ges tillfälle att lägga professionella psykiatriska synpunkter från medlemmar i SPF med kompetens inom skilda psykiatriska terapiområden.

Vi är medvetna om att vetenskaplig evidens mätt på t ex SBU-vis inte direkt låter sig översättas till prioriteringsnivåer utan endast är en del av de argument som leder till en slutgiltig prioritering. Men behandlingsåtgärder som skall rekommenderas inom sjukvården bör trots allt vara evidensbaserade. Detta är en uppfattning som Socialstyrelsen i allmänhet propagerar *för*.

En detaljerad kritik av hela dokumentet har inte varit möjlig. Här framförs exempel främst hämtade från depressionsavsnittet på principiella felaktigheter som utgör tillräcklig grund för vår slutsats.

Prioriteringsgruppens sammansättning

Det är i hög grad anmärkningsvärt att det inom prioriteringsgruppen inte har deltagit någon enda psykiater med erfarenhet av akademisk forskning. Gruppens bedömningar av faktamaterial saknar vetenskaplig legitimitet. Det föreligger härvidlag mycket bjärt skillnad mot andra medicinska prioriterings-

grupper sammansättning (exempelvis i Socialstyrelsens prioriteringsgrupp för hjärtsjukdomar, där 12 av 21 medlemmar hade akademisk forskningskompetens inom kardiologi, invärtesmedicin eller klinisk fysiologi). Är det Socialstyrelsens bedömning att det skulle behövas mindre vetenskaplig kompetens inom ett psykiatriskt område? Om så är fallet anser SPF att Socialstyrelsen gjort en felbedömning.

Denna obalans hade något kunnat neutraliseras om det förelegat en tät kommunikation mellan prioriteringsgruppen och faktagruppen (där flera forskningskunniga akademiker ingått). En dylik kommunikation har dock aktivt förhindrats av Socialstyrelsen. Detta har lett till en utbredd och okunnig snedvridning av dokumentet för kognitiv beteendeterapi (KBT) mot läkemedel, en motsättning som inte finns i klinisk praxis. Det är av intresse att påpeka att vid Läkemedelsverkets arbete med behandlingsrekommendationer gör den vetenskapligt kunniga faktagruppen också prioriteringarna. En slutsats som måste dras av det preliminära förslaget till nationella riktlinjer är att prioriteringsgruppen inte haft tillräcklig kompetens för att bedöma den evidensbaserade information som presenterats från faktagruppen.

Prioriteringsgraderingen

En annan övergripande kritik är att vi uppfattar den av Socialstyrelsen använda prioriteringsgraderingen 1-10 som pseudoexakt och svårförståelig. Den kommer att leda till tolkningssvårigheter när texten läses av personer utanför sjukvården. Kopplingen mellan det vetenskapliga underlaget och de uttryckta prioriteringarna är inte transparent. Vi har lyssnat till Socialstyrelsens redogörelser om hur i denna skala vägs in flera uppfattningar utöver evidens, och att det finns en facklitteratur kring detta. Trots detta anser vi att stora risker föreligger att okritiskt uppfatta större skillnader mellan t ex prio 1 och prio 2 än vad argumenteringen tillåter.

Socialstyrelsens avsikt är att riktlinjerna inte skall vara ett stöd för val av behandling av en individ utan med på grupp- och resursnivå, men det finns en tydlig och reell risk att politiker och beställare kommer att beställa enligt prioriteringssiffrorna — riktlinjerna kan okritiskt komma att uppfattas som näst intill en lag. För att minska denna risk föreslår vi att prioriteringsskalan 1-10, ersätts med kategoriserande uttryck, t ex att 1-3 kallas *hög prioritering*, 4-5 kallas *medelhög prioritering* och 6-9 kallas *låg prioritering*.

Terminologiska problem

Det föreligger flera terminologiska problem—exempelvis används ordet 'måttlig' i 3 olika betydelser:

- (1) som gradering av t ex depressionsdjup [eng. *moderate depression* har översatts till *måttlig depression*],
- (2) som gradering av behandlingseffekt ['*måttlig effekt*' är 50-80 i en skala på 0-100],
- (3) som ett mellansteg i en prioriteringsgradering.

Detta är inkonsekvent och kommer att leda till besvärande missförstånd. 'Måttlig' kan felaktigt uppfattas som 'ringa'. Ordet "måttlig" nämns ymnigt i texten (43 gånger). Vi föreslår att —

- (1) en 'mittemellan-depression' kallas *medelsvår*, som är en bättre översättning av *moderate*.
- (2) behandlingseffekt mellan 50 och 80 kallas *god effekt*, och över 80 *mycket god effekt*.
- (3) prioriteringsgraderingen ändras enligt ovan till *hög, medelhög, låg + icke-göra*.

Vi koncentrerar vår framställning till depressionsbehandling eftersom vi har funnit att vår oenighet med Socialstyrelsen är störst vad gäller depressionssjukdomar.

Svagheter med begreppet 'svårighetsgrad' vad gäller depressioner

Socialstyrelsen använder okritiskt depressiv svårighetsgrad som grund för behandlingsval. Beskrivningen av 'lindrig' vs 'måttlig' vs 'svår' depression görs uppdelat och beskrivs som om det skulle röra sig om olika sjukdomstillstånd. Internationellt råder *ingen* konsensus om ändamålsenligheten i att dela upp depressioner i olika svårighetsgrader. Antidepressiva läkemedel (SSRI och SNRI) har i en internationellt uppmärksammas svensk metaanalys från LäkeMedelsverket av 56 placebokontrollerade prövningar från 1984 till 2003 med sammanlagt 7374 patienter (med allt från lindrig till svår egentlig depression, medelvärden av initiala HAMD₁₇-scores i de olika studierna varierande från 18 till 30; Melander et al 2008). Läkemedlen visades ha effekter utöver placebo oberoende av den egentliga depressionens initiala svårighetsgrad.

Accepterade uppdelningar är istället 'psykotisk' vs 'icke-psykotisk', 'melankolisk' vs 'icke-melankolisk', 'typisk' vs 'atypisk', 'recidiverande' vs 'icke recidiverande', och 'årstidsbunden' vs 'icke årstidsbunden'. Dessa vetenskapligt grundade distinktioner med direkt relevans för behandling behandlas nästan inte alls i Socialstyrelsens riktlinjer. Det som allra mest saknas, med tanke på all existerande vetenskaplig litteratur i ämnet, är distinktionen om det rör sig om det aktuella lidandet utgör en första-gångsdepression eller är en återkommande episod.

I syfte att följa upp behandlingseffekter bedöms depressiv svårighetsgrad i Sverige oftast med skattningsskalan MADRS. Denna innehåller 10 items utvalda för att vara känsliga för förändring och tillfrisknande och fungerar utmärkt som uppföljningsinstrument. Skalan är dock inte avsedd för och kan inte användas för diagnostik av egentlig depression eftersom flera vanliga symtom saknas (exempelvis inverterade symtom såsom ökad aptit och ökad sömn). Att använda bestämda cut-off-värden från MADRS (eller annan skala) för subdiagnostik är felaktigt. En förvrängd användning av MADRS kan exempelvis leda till att en tydlig och svårartad atypisk egentlig depression (med sina inslag av inverterade symtom) falskt uppfattas som lindrig och ges en felaktig behandling. Om trippeluppdelningen måste behållas skall läsaren upplysas om att det rör sig om samma sjukdom, att varje svår depression har startat som en lindrig, och att all kategorisering är arbiträr.

Socialstyrelsen ger olika förstahandsrekommendationer baserade på svårighetsgrad. Detta skulle kunna tolkas som att man uppfattar lindriga former av denna potentiellt svåra sjukdom som banala. Läsaren saknar en tidsmässig utblick över ett sjukdomsförlopp där det är naturligt att tillståndet kan variera i grad. Beskrivningen av dessa 'tre depressioners' utseende och effekter ter sig hemsnickrad. Att inte ens vid någon aktuell svårighetsgrad av egentlig depression föreslå behandling med antidepressiva läkemedel som förstahandsåtgärd framstår som utomordentligt anmärkningsvärt — KBT eller ECT prioriteras *alltid* före läkemedel.

Det är bra att riktlinjerna särbehandlat depression under graviditet och postpartum, men detta sker på bekostnad av psykotiska och atypiska subtyper.

Den egentliga depressionen

Begreppet 'minor depression' har i forskningslitteraturen ibland använts synonymt med subsyndromala affektiva tillstånd, där den depressive patienten inte uppfyller alla nödvändiga kriterier för en egentlig depression. Uttrycket fanns med i Research Diagnostic Criteria (RDC) på 1970-talet, föregångaren till DSM-III, men finns inte i DSM-IV och har använts sparsamt.

Det är av yttersta vikt att behålla det väldefinierade sjukdomstillståndet egentlig depression och inte patologisera tillstånd som inte uppfyller dessa kriterier. En 'lindrig' egentlig depression skall *också* uppfylla alla kriterier för en egentlig depression, trots att de förefintliga symtomen kan vara relativt beskedliga. Riktlinjetexten blandar ibland ihop detta; 'lindrig depression' står inte överallt i texten för att skulle vara 'egentlig'. Det vore elementärt att påpeka att alla egentliga depressioner (även de 'lind-

riga') innebär ett kliniskt signifikant subjektivt lidande och/eller funktionsnedsättning — det ingår i själva definitionen.

Psykoterapi eller läkemedelsbehandling

Psykoterapiforskning lider av svårigheterna att finna vetenskapligt godtagbara jämförelsegrupper. I en jämförelsearm skall allt vara lika jämfört med den aktiva armen, utom just den aktiva behandlingskomponent som studeras. I en kontrollerad behandlingsstudie med läkemedel skall biologiskt inaktiva placebo-tabletter ges tillsammans med exakt samma psykologiska omhändertagande som i den 'aktiva' armen. Placebo uppnår sin avsevärda behandlingseffekt via omhändertagandet och det aktiva intresset som patientens problem blir föremål för. Placeboeffekten kan vara så hög som 50 procent vad gäller 50-procentig respons efter några veckors behandling. Det kan därför bli svårt för ett aktivt läkemedel som ger 55-60 procents respons att nå signifikant effektstorlek. Eftersom en vetenskaplig studie innebär betydligt mer tid för patienten och större aktiv intresse jämfört med den vanliga kliniska situationen kommer effektstorleken att te sig mindre än den är i 'verkligheten'.

En kontrollerad studie där det ingen signifikant skillnad kan påvisas mellan det aktiva läkemedlet och placebo kallas 'failed', inte 'negativ'. Låg kvalitet i en studie kan vara orsak till att den blir 'failed'. En negativ studie skulle vara en studie där placebo är signifikant bättre än läkemedlet eller där studien är så stor och av så oomtvistlig kvalitet att en verklig effekt med stor sannolikhet skulle ha kunnat påvisas. Från en 'failed' studie kan man inte dra några slutsatser huruvida läkemedlet har någon specifik effekt. *Effektstorleken underdrivs systematiskt i kontrollerade studier av läkemedel.*

Psykoterapistudier kan inte göras blindade — i bästa fall finns en blindad fristående bedömare. Idealet är att jämföra två psykologiska åtgärder som av patienten uppfattas som lika intressanta och potentiellt hjälpande. Patienten känner dock nästan alltid till vilken behandling som står i fokus för forskningsintresset. I praktiken används som passiv arm så kallade vänteliste-kontroller, 'treatment-as-usual'-grupper, eller 'guided self-help'-grupper, där patientens tillstånd följs systematiskt innan den aktiva psykologiska behandlingen sätts in. Patienten är alltså i en kontrollerad psykoterapistudie väl medveten om att ingenting 'nytt' eller specifikt görs, och han eller hon kommer inte att som i en läkemedelsstudie få möjlighet att reagera positivt på ett nyinsatt aktivt omhändertagande. Denna icke-entusiastiska situation hämmar patientens förbättring, dvs åstadkommer en noceboeffekt. När den aktiva behandlingsarmen jämförs med till exempel en vänteliste-arm kommer därför i studier av psykoterapi *effektstorleken att systematiskt överdrivas* (Hegerl et al 2009). Detta är ett välkänt fenomen.

Om psykoterapeutisk behandling ska jämföras med läkemedelsbehandling måste detta alltså göras i en jämförande studie. Sådana är komplicerade, dels av ovan nämnda skäl, dels av att läkemedelsindustrin saknar incitament. Myndigheten *National Institute of Mental Health* i USA har emellertid genomfört två sådana studier. På 1980-talet jämfördes det äldre tricykliska läkemedlet imipramin med både KBT och Interpersonal Therapy (IPT) samt placebo för behandling av depression hos vuxna (Elkin et al 1989). Studien visade att imipramin var signifikant bättre än de båda psykoterapiformerna, vilka dock var signifikant bättre än placebo. Motsvarande resultat erhöles när det moderna antidepressiva läkemedlet fluoxetin jämfördes med KBT och placebo, med KBT + fluoxetin samt placebo för behandling av tonåringar med depression (March et al 2004). Fluoxetin med eller utan tillägg av KBT var bättre än KBT som var bättre än placebo. Det finns således auktoritativa studier som visar att antidepressiva läkemedel är *bättre* än KBT vid behandling av depression.

Om en psykologisk behandling *inte* direkt jämförs med en farmakologisk åtgärd, utan slutsatser i stället dras genom att jämföra studier där den ena studien innehåller en noceboeffekt och den andra en placeboeffekt så dras felaktiga slutsatser vad gäller metodernas kliniska effekter. Prioriteringsgruppen har inte förstått dessa skillnader och övervärderar konsekvent kognitiv beteendeterapis kliniska användbarhet i jämförelse med läkemedel, i strid mot evidens av högsta graden. Denna okunskap tydliggör vilka effekter det får att inte inkludera akademiskt-forskningsmetodologiskt skolade personer i prioriteringsgruppen. Gruppens slutsatser förefaller istället styrda av önsketänkande. Vad gäller patienters egna önskemål uppskattar vi att cirka en av tre primärt väljer läkemedelsbehandling (särskilt de

med lindrigare depression), något fler väljer psykoterapialternativ, medan övriga inte har något primärt val. Prioriteringsgruppens förslag kan i praktiken komma att innebära att lindrigare depressioner prioriteras framför svårare, där evidensbasen för effekt av KBT är svag.

En sådan välkänd kunskap som att långtidsbehandling med litium har en bevisad skyddseffekt mot fullbordade självmord, och att antidepressiva har en mycket trolig sådan effekt, omnämns inte i texten. Den kraftiga nedgången i suicid sedan 1990 har mest sannolikt åstadkommit med hjälp av förskrivning av antidepressiva läkemedel — 500-600 dödsfall förebyggda varje år, jämfört med tiden innan de moderna antidepressiva läkemedlen introducerades, utgör en oerhörd förbättring av folkhälsan. Detta kan inte bortses från vid ett prioriteringsarbete.

Bara i avsnittet om 'Rekommendationer vid svår egentlig depression' anges att vid 'uppenbar suicidrisk' psykologisk behandling 'inte alltid' är ett alternativ (sid 33). Mot detta kan invändas att risk för självmord också föreligger hos individer med andra mindre svåra depressioner, t ex vid depression hos kvinnor efter förlossning. Suicidrisk föreligger vid alla svårighetsgrader av depression. Det är visat att patienter med fortsatt depression efter suicidförsök har god effekt av antidepressiv läkemedelsbehandling vad gäller reduktion av fullbordade suicid och död av andra anledningar (Tiihonen et al 2006).

Det råder knappast någon vetenskaplig tveksamhet att KBT har kliniskt signifikanta antidepressiva effekter. Men ingen studie har visat eller hävdats att KBT är bättre än antidepressiv medicinering. Om argumenteringen vederbörligen baseras på direkt jämförande studier så kan det definitivt inte påstås att KBT är 'lika bra' som medicinering. Att KBT skall kunna erbjudas som alternativ behandling om patient eller behandlare så önskar eller finner det lämpligt är däremot okontroversiellt.

Är psykoterapi biverkningsfri?

Psykoterapi har tvärtemot Socialstyrelsens utsagor inte i någon vetenskaplig studie bevisats vara biverkningsfri. Det är generande okunnigt av Socialstyrelsen att i pressmeddelande hävda att psykoterapi är biverkningsfritt. Det föreligger ingen evidens för ett sådant påstående och det finns ingen tradition i jämförande psykoterapistudier att bokföra 'adverse events'. Biverkningar av psykoterapi existerar, men de har aldrig registrerats regelmässigt och har inte studerats systematiskt (vilket görs i *alla* kontrollerade läkemedelsstudier).

Bieffekter beskrivs av erfarna behandlare som bundenhet till terapeut, problem att avsluta terapier, rebound-effekter och bristande uppmärksamhet på samsjuklighet och behov av andra medicinska utredningar och behandlingar. Det faktum att dessa problem inte studerats vetenskapligt kan bara tolkas som att det saknas evidens för att psykoterapi inte skulle kunna leda till oönskade effekter. Planer finns att inleda vetenskapliga studier kring detta vid KI:s basenhet för psykoterapi.

Resurser för KBT och internetbaserad KBT

Det finns idag 500-600 utbildade KBT-terapeuter vilka knappast kan prestera 15-20 samtal med över en miljon svenskar som årligen lider av depressions- eller ångestepisoder. Det skulle i så fall krävas en utbyggnad till 20-30 000 examinerade terapeuter. Det är ansträngande att ta till sig KBT, och endast en mindre del av patienterna har full nytta av 'direktverkande' KBT om denna ges utan annan samtidig behandling. Kostnader för en bred KBT-verksamhet är inte klarlagda, och en icke utredd andel av patienterna har inte tillräcklig kapacitet eller energi att ta till sig terapimetoden.

Eftersom KBT fortfarande är en bristvara i de flesta landsting och är mycket kostsam så har utvecklingen av datorunderstödd KBT hälsats med entusiasm. Det är rimligt att anta att datorkommunikation kan användas framgångsrikt för att ge effektiv KBT, på samma sätt som psykoedukation visats kunna bedrivas över internet.

Jämförande studier mellan KBT och datorunderstödd KBT inskränker sig dock till enstaka studier och ger inte underlag till någon evidensplacering. Dator-KBT har inte tillräcklig evidens att ses som alternativ till vanlig KBT. Det är felaktigt att rekommendera denna metod som en slags kostnadseffektivare KBT.

ECT

ECT är en kraftfull evidensbaserad behandlingsmetod vid svår eller melankolisk depression, men den saknar ingalunda biverkningar; den är personalkrävande och kostsam. Vid affektiva blandtillstånd med akut suicidrisk, vid katatoni och vid postpartumpsykos är ECT förstahandsåtgärd. Att vid alla svårare former av depression föreslå ECT som förstahandsåtgärd före läkemedelsbehandling är egenartat och har aldrig tidigare gjorts i något nationellt riktlinjearbete, i något land. Den föreslagna prioriteringen ter sig verklighetsfrämmande.

Konklusion

Det föreligger ett flertal evidensbaserade behandlingar vid egentlig depression, både av farmakologisk och psykologisk natur — verktygslådan innehåller en palett av effektiva åtgärder. Patienter kan alltså erbjudas bra valmöjligheter. Ett behandlingsbeslut fattas gemensamt mellan terapeut och patient. Socialstyrelsen förtjänar beröm för att det tagit initiativ till och inlett en bred genomgång av behandlingsmöjligheter vid depressionssjukdom och ångestsyndrom.

Det är fullt rimligt att anta att både läkemedelsterapi och psykoterapi har liknande positiva effekter på en deprimerad eller ångestriden patients emotioner och nervsystem. Förslag om rimliga behandlingar måste i första hand vara baserade på vetenskapliga utvärderingar av effekter och bieffekter. Andra aspekter att ta hänsyn till i ett prioriteringsarbete är ekonomi och tillgänglighetsfrågor.

Vi konstaterar att de föreliggande preliminära riktlinjerna i sina prioriteringar inte lyckats förmedla den vetenskapliga grund för moderna behandlingsval som står i samklang med internationell praxis. Prioriteringsförslagen innehåller så många tveksamheter att Socialstyrelsens legitimitet att uttala sig om psykiatrisk behandling har skadats. Beslutsfattare och politiker med horisontell prioritering som uppgift kan inte använda de preliminära riktlinjer som Socialstyrelsen föreslagit, och en revision av texten måste bli omfattande.

Göteborg den 18 juni 2009



Hans Ågren, professor (f d ordförande i Svenska Psykiatriska Föreningen)

Göran Isacson, docent

Mikael Landén, professor

Nils Lindefors, professor

Bo Runesson, professor

Christina Spjut, psykiater (f d ordförande i Svenska Psykiatriska Föreningen)

Lil Träskman-Bendz, professor (f d ordförande i Svenska Psykiatriska Föreningen)

Referenser

- Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, Glass DR, Pilkonis PA, Leber WR, Docherty JP. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Archives of General Psychiatry* 1989; 46: 971-982.
- Hegerl U, Hautzinger M, Mergl R, Kohnen R, Schütze M, Scheunemann W, Allgaier A-K, Coyne J, Henkel V. Effects of pharmac- and psychotherapy in depressed primary care patients: A randomized, controlled trial including a patients' choice arm. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2009; 3: 1-14.
- March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, Burns B, Domino M, McNulty S, Vitiello B, Severe J. Fluoxetine, cognitive behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 807-820.
- Melander H, Salmonson T, Abadie E, van Zwieten-Boot B. A regulatory Apologia — A review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. *European Neuropsychopharmacology* 2008; 18: 623-627.
- Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Tanskanen A, Haukka J. Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. *Archives of General Psychiatry* 2006; 63: 1358-1367.