

Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom

Rekommendationer med tillhörande
kunskapsunderlag

Bilaga

Slutversion

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges. För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovsmannens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats.

Förord

Socialstyrelsen har i detta dokument samlat alla rekommendationer och tillhörande kunskapsunderlag för Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom.

För varje rekommendation finns ett kunskapsunderlag med bästa tillgängliga kunskap. Kunskapsunderlaget har använts som underlag vid prioriteringen och formuleringen av rekommendationer (läs mer om nationella riktlinjer och prioriteringar på www.socialstyrelsen.se).

Den bästa tillgängliga kunskapen har sammanställts utifrån vad som har kommit fram i systematiska litteratursökningar i vetenskapliga databaser, manuell genomgång av referenslistor och kontakt med experter samt efterföljande evidensgradering enligt GRADE. För ett antal åtgärder är den bästa tillgängliga kunskapen systematisk insamling av beprövad erfarenhet. För ett antal rekommendationer finns även ett hälsoekonomiskt underlag.

Tabellerna i dokumentet har inte korrekturlästs, varför det kan finnas vissa språkliga och andra formmässiga fel.

Olivia Wigzell
Generaldirektör

Innehåll

| | |
|---|-----|
| Förord | 3 |
| Utredning och omhändertagande vid depression och ångestsyndrom..... | 5 |
| Behandling vid egentlig depression hos vuxna | 141 |
| Behandling vid egentlig depression hos barn och ungdomar..... | 340 |
| Behandling vid ångestsyndrom hos vuxna..... | 474 |
| Behandling vid ångestsyndrom hos barn och ungdomar | 726 |

Utredning och omhändertagande vid depression och ångestsyndrom

Rad: 1

Tillstånd: Barn, ungdomar och vuxna vårdsökande med symtom på depression eller ångestsyndrom

Åtgärd: Hög tillgänglighet till primär bedömning av vårdbehov

Rekommendation

| Bör erbjudas | Kan erbjudas | Kan erbjudas i undantagsfall | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|--------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| 1 2 3 | 4 5 6 7 | 8 9 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda hög tillgänglighet till en primär bedömning till personer med symtom på depression eller ångestsyndrom.

Motivering till rekommendation

Åtgärden ger goda förutsättningar för korrekt fortsatt handläggning.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid misstänkt depression finns symtom som karakteriseras av framför allt nedstämdhet eller minskat intresse samt något eller några av de symtom som krävs för en depressionsdiagnos, men där antalet symtom inte alltid når upp till kriterierna för egentlig depression. De vanligaste symtomen är aptitstörning, sömnstörning, brist på energi, låg självkänsla, koncentrationssvårigheter och känsla av hopplöshet. Ofta finns också kroppsliga symtom som värk, smärta och obehag. Svårighetsgraden är ofta mild till lindrig, men lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbete kan variera.

Vid misstänkt ångestsyndrom föreligger symtom som karakteriseras av framför allt ångestsymtom som i mindre eller högre grad påverkar funktionsförmågan och den sociala förmågan, utan att alltid nå upp till kriterierna för ett enskilt ångestsyndrom. Ibland förekommer ångestsymtom och depressiva symtom samtidigt, men där dessa inte är tillräckliga för att uppfylla de diagnostiska kriterierna för tillstånden egentlig depression och ångestsyndrom trots att funktionen ibland kan vara påtagligt påverkad.

Åtgärden är hög tillgänglighet till primär bedömning av vårdbehov. Tillgänglighet inbegriper både fysisk tillgänglighet, som telefontillgänglighet, öppethållande, bemanning och personalorganisation, men också tillgänglighet som handlar om bemötande, dialog, respekt och inlevelseförmåga.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Hos vårdsökande med symtom på depression eller ångestsyndrom ger hög tillgänglighet till primär bedömning av vårdbehov

- förutsättningar för en korrekt fortsatt handläggning samt mycket god effekt på hälsa och minskad vårdkonsumtion (evidensstyrka 2).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

-

Vilka studier ingår i granskningen?

Det finns kunskapsunderlag som antyder att god tillgänglighet och god kontinuitet i primärvården ger förutsättningar för en effektivare sjukvårdsorganisation och därigenom positiva hälsoeffekter. Socialstyrelsens rapport *Allmänmedicinens bidrag till effektiv resursanvändning i hälso- och sjukvården* ger underlag för att en väl organiserad primärvård har positiva effekter på folkhälsan och bidrar till lägre konsumtion av både sluten och öppen vård [1]. Vidare visar studier som utvärderat den första bedömningen att en strukturerad bedömning av sjuksköterskan eller distriktssköterskan är effektiv ur medicinska och hälsoekonomiska aspekter [2, 3]. En ny litteratursökning efter studier publicerade mellan våren 2005 och våren 2016 identifierade inga nya studier som svarade på frågeställningen.

Saknas någon information i studierna?

-

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Referenser

1. Allmänmedicinens bidrag till effektiv resursanvändning i hälso- och sjukvården: en litteraturstudie över primärvårdens kostnader och kvalitet i Sverige och andra länder. Stockholm: Socialstyrelsen; 2000. SoS-rapport, 1100-2808 ; 1999:19.
2. Marklund, B, Koritz, P, Bjorkander, E, Bengtsson, C. How well do nurse-run telephone consultations and consultations in the surgery agree? Experience in Swedish primary health care. *Br J Gen Pract.* 1991; 41(352):462-5.
3. Marklund, B, Strom, M, Mansson, J, Borgquist, L, Baigi, A, Fridlund, B. Computer-supported telephone nurse triage: an evaluation of medical quality and costs. *J Nurs Manag.* 2007; 15(2):180-7.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-02-17

Ämne: Misstänkt depression/ångest, hög tillgänglighet till primär bedömning av vårdbehov;

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1. | Mesh/FT | "Anxiety Disorders/diagnosis"[Mesh] or "Depressive Disorder/diagnosis"[Mesh] or anxiety[ti] or depress*[ti] | 144953 |
| 2. | Mesh/FT | "General Practice"[MeSH] OR "Primary Health Care"[Mesh] OR primary care[ti] or primary health care[ti] or assessment[ti] or screen*[ti] or detect*[ti] | 702088 |
| 3. | FT | "Health Services Accessibility"[Mesh] or access to primary*[tiab] or access to mental health[tiab] or access to depression[tiab] or access to health[tiab] or access*[ti] or accessibility[tiab] | 151681 |
| 4. | | 1-3 AND Publication date from 2005/01/01 | 144 (12 valda) |

Rad: 2a

Tillstånd: Vuxna med misstänkt depression eller ångestsyndrom

Åtgärd: MINI som komplement till klinisk bedömning vid diagnostik i primärvård

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|-----------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda MINI som komplement till den kliniska bedömningen vid diagnostik i primärvården till vuxna personer med misstänkt depression eller ångestsyndrom.

Motivering till rekommendation

Åtgärden ökar förutsättningen för att en korrekt diagnos ställs. MINI fungerar väl som komplement till en noggrann klinisk bedömning vid diagnostik av depression och ångestsyndrom. Det är av stort värde att den kliniska bedömningen och MINI görs av samma bedömare.

Kommentar: MINI kan även ge viktig information om eventuell samsjuklighet, som missbruk eller beroende.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid misstänkt depression finns symtom som karakteriseras av framför allt nedstämdhet eller minskat intresse samt något eller några av de symtom som krävs för en depressionsdiagnos, men där antalet symtom inte alltid når upp till kriterierna för egentlig depression. De vanligaste symtomen är aptitstörning, sömnstörning, brist på energi, låg självkänsla, koncentrationssvårigheter och känsla av hopplöshet. Ofta finns också kroppsliga symtom som värk, smärta och obehag. Svårighetsgraden är ofta mild till lindrig, men lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbete kan variera.

Vid misstänkt ångestsyndrom föreligger symtom som karakteriseras av framför allt ångestsymtom som i mindre eller högre grad påverkar funktionsförmågan och den sociala förmågan, utan att alltid nå upp till kriterierna för ett enskilt ångestsyndrom. Ibland förekommer ångestsymtom och depressiva symtom samtidigt, men där dessa inte är tillräckliga för att uppfylla de diagnostiska kriterierna för tillstånden egentlig depression och ångestsyndrom trots att funktionen ibland kan vara påtagligt påverkad.

Åtgärden är strukturerad intervju med Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) som komplement till klinisk bedömning i primärvård för att ställa diagnos.

MINI är en relativt kortfattad strukturerad diagnostisk intervju som följer kriterierna för de vanligaste psykiska tillstånden i enlighet med Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM). Anledningen till att MINI utvecklats är att det på ett enkelt, billigt och relativt snabbt sätt (cirka 25 minuter för van användare) kan kartlägga en persons olika psykiska tillstånd. Instrumentet kan, efter utbildning, användas som hjälpmedel för att ställa diagnos enligt DSM, men måste alltid kompletteras med klinisk bedömning. I MINI ingår inte diagnostik av personlighetsstörning eller utmattningssyndrom. MINI är översatt till svenska och är fritt att använda.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid misstänkt depression hos vuxna har en klinisk diagnos av egentlig depression utförd i psykiatrisk öppenvård med MINI jämfört med CIDI eller SCID-I som referensstandard en

- sensitivitet på 95 procent (95 % konfidensintervall, KI, 93–97) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- specificitet på 84 procent (KI 80–87) (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma den diagnostiska tillförlitligheten av MINI jämfört med SCID-I för ångestsyndrom.

Det saknas studier som jämfört MINI med Longitudinal, Experts, All Data procedure (LEAD), vilken är den mest optimala referensstandard inom det psykiatriska området.

Den diagnostiska metodens användbarhet i en viss kontext beror inte enbart på metodens sensitivitet och specificitet. Det positiva prediktiva värdet (PPV), det vill säga sannolikheten att ett positivt testresultat är korrekt, är också beroende av prevalensen i den aktuella populationen, enligt formeln: $PPV = \frac{\text{sensitiviteten} \times \text{prevalensen}}{(\text{sensitiviteten} \times \text{prevalensen}) + (1 - \text{specificiteten}) \times (1 - \text{prevalensen})}$

Med en skattad prevalens av depression på 10 procent bland patienter i primärvård blir PPV för MINI cirka 40 procent vilket är lågt för en klinisk rutinåtgärd. Eftersom tillståndet är misstänkt depression är troligtvis PPV dock något högre.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

För att använda intervjuformulären korrekt förutsetts att den som ska använda sig av dem får utbildning. Det finns annars en risk för felanvändning och feltolkning av resultaten. Bristande kunskap om intervjuformulärens sensitivitet och specificitet innebär också en risk att individer får fel diagnos.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt kring diagnostik av förstämningssyndrom av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) [1]. Valda delar av översikten har uppdaterats och publicerats 2015, men ingen ny litteratur har kommit som förändrar slutsatserna [2]. Dessutom ingår det en systematisk översikt [3] och en tvärsnittsstudie [4] kring diagnostik av ångestsyndrom. Översikten av SBU som utvärderade bedömningsformulär som stöd för diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom drog slutsatsen att det kliniska samtalet inte räcker för att diagnostisera depression, men att när den kliniska bedömningen kompletteras med strukturerade eller semistrukturerade intervjuformulär så ökar den diagnostiska tillförlitligheten. SCID-I och MINI, som täcker in flera psykiatriska diagnoser, är de två intervjuformulär som visat vetenskapligt stöd för en tillräckligt hög sensitivitet och specificitet (minst 80 %). Intervjuformulären har dock inte testats inom primärvården. The Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD), som just utformats för primärvården visade sig inte ha tillräcklig diagnostisk tillförlitlighet. Specificiteten var acceptabel (85 %, måttligt starkt vetenskapligt underlag), men sensitiviteten alltför låg (<70 %, begränsat vetenskapligt underlag).

I översikten av SBU visades också att en klinisk diagnos av egentlig depression utförd av distriktsläkare utan stöd av strukturerade eller semistrukturerade intervjuformulär jämfört med intervjubaserad diagnostik som referensstandard ger för låg sensitivitet, 47 procent (begränsat vetenskapligt underlag). Specificiteten var 81 procent (begränsat vetenskapligt underlag).

Ytterligare ett antal strukturerade och semistrukturerade intervjuformulär utvärderades i översikten av SBU, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS), Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN); Composite International Diagnostic Interview (CIDI), Diagnostic Interview Schedule (DIS), Structured Psychiatric Interview for General Practice (SPIFA). Det vetenskapliga underlaget var otillräckligt för att uttala sig om deras diagnostiska tillförlitlighet för depression.

I översikten som utvärderade diagnostisk tillförlitlighet av ångestsyndrom konstaterades att klinisk diagnos av ångestsyndrom utförd av distriktsläkare utan stöd av strukturerade eller semistrukturerade intervjuformulär jämfört med strukturerad intervjubaserad diagnostik som referensstandard ger för låg sensitivitet, 30 procent (begränsat vetenskapligt underlag). Specificiteten var 91 procent (måttligt starkt vetenskapligt underlag). Översikten utvärderade också klinisk bedömning utförd av distriktsläkare som hade något bedömningsformulär som stöd. Sensitiviteten blev då 64 procent (begränsat vetenskapligt underlag) och specificiteten 88 procent (måttligt vetenskapligt underlag). I översikten sammanvägdes resultat från olika bedömningsformulär och olika referensstandarder. Det är alltså få studier som använt samma bedömningsformulär och samma referensstandard för att utvärdera diagnostisk tillförlitlighet för ångestsyndrom. MINI hade jämförts med SCID-I i en studie. Studien är utförd i Brasilien bland 120 deltagare och det fanns problem kring hanteringen av referensstandarderna. Sensitiviteten och specificiteten var annars hög i studien (90 % respektive 95 %). Prime-MD har jämförts med någon semistrukturerad eller strukturerad intervju (SCID-I, CIDI eller

SCAN) i 3 enskilda studier. Sensitiviteten var 70–74 procent i studierna och har bedömts ha ett begränsat vetenskapligt underlag. Specificiteten var god, 88–90 procent, med ett begränsat vetenskapligt underlag.

Saknas någon information i studierna?

Det finns bara en studie som utvärderat MINI inom primärvården. Det saknas studier på diagnostisk tillförlitlighet för den svenska versionen av MINI. Det behövs även studier som utvärderar hur strukturerad diagnostik, som en del i en systematisk handläggning, påverkar tillfrisknande.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

Referenser

1. SBU. Diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012. SBU-rapport nr 212.
2. Pettersson, A, Bostrom, KB, Gustavsson, P, Ekselius, L. Which instruments to support diagnosis of depression have sufficient accuracy? A systematic review. Nord J Psychiatry. 2015; 69(7):497-508.
3. Olariu, E, Forero, CG, Castro-Rodriguez, JI, Rodrigo-Calvo, MT, Alvarez, P, Martin-Lopez, LM, et al. Detection of Anxiety Disorders in Primary Care: A Meta-Analysis of Assisted and Unassisted Diagnoses. Depress Anxiety. 2015; 32(7):471-84.
4. Loerch, B, Szegedi, A, Kohnen, R, Benkert, O. The primary care evaluation of mental disorders (PRIME-MD), German version: a comparison with the CIDI. J Psychiatr Res. 2000; 34(3):211-20.

Summering av effekt och evidensstyrka

Depression

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Testprestanda eller effekt | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|-------------------------------|--|----------------------------|--|---|---------------------|
| Sensitivitet, distriktsläkare | >50 000 (41) #1 | 47 % (95% KI 42–53) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överförbarhet/Överensstämmelse (-1) Precision (-1) | GRADE utförd av SBU |
| Specificitet, distriktsläkare | Framgår inte (19) #1 | 81 % (95% KI 74–87) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överförbarhet/Överensstämmelse (-1) Precision (-1) | GRADE utförd av SBU |
| Sensitivitet, MINI | 720 (2) #1 | 95 % (95% KI 93–97) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överförbarhet (-1) | GRADE utförd av SBU |
| Specificitet, MINI | 720 (2) #1 | 84 % (95% KI 80–87) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överförbarhet (-1) | GRADE utförd av SBU |
| Sensitivitet, PRIME MD | 757 (2) #1 | <70% | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överförbarhet (-1) Överensstämmelse (-1) | GRADE utförd av SBU |
| Specificitet, PRIME MD | 757 (2) #1 | 85% (95% KI 82–88) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överförbarhet (-1) | GRADE utförd av SBU |

Ångestsyndrom

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Testprestanda eller effekt | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|-------------------------------|--|----------------------------|--|---|-----------|
| Sensitivitet, distriktsläkare | 9700 (12) #2 | 30% (95% KI 21–41) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överförbarhet/Överensstämmelse (-1) Precision (-1) | |
| Specificitet, distriktsläkare | 9700 (12) #2 | 91% (95% KI 87–95) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överförbarhet (-1) | |

| | | | | | |
|--|----------------|---------------------|--|---|--|
| Sensitivitet, semistrukturerad/strukturerad intervju | 22 544 (11) #2 | 64% (95% KI 50–75) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överförbarhet/Överensstämmelse (-1) Precision (-1) | |
| Specificitet, semistrukturerad/strukturerad intervju | 22 544 (11) #2 | 88% (95% KI 81–92) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överförbarhet (-1) | |
| Sensitivitet, MINI | 120 (1) #2 | 90 % (95% KI 70–99) | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) Precision (-1) | |
| Specificitet, MINI | 120 (1) #2 | 95 % (95% KI 89–98) | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) Precision (-1) | |
| Sensitivitet, PRIME MD | 933 (3) #2,3 | 70–74% | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet/Precision (-1) | |
| Specificitet, PRIME MD | 933 (3) #2,3 | 88–90% | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet/Precision (-1) | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Index- och referenstest | Testprestanda (sensitivitet/specificitet) | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|---|--|---|--|----------------------------------|-----------|
| 1 | SBU, 2012 | SÖ av cirka 60 bedömningsformulär som stöd för diagnostik och uppföljning av förstärningsyndrom | Vuxna med misstänkt egentlig depression | I: Klinisk diagnos utförd av distriktsläkare utan stöd av formulär R: intervjubaserad diagnostik, semistrukturerad/strukturerad intervju | Sensitivitet: 47 % 95% KI 42–53 41 studier Specificitet: 81 % 95% KI 75–87 19 studier | Låg risk för bias i SÖ. | |
| | | | Vuxna med misstänkt egentlig depression, i psykiatrisk öppenvård | I: MINI R: Strukturerad/semistrukturerad intervju | Sensitivitet: 95 % 95% KI 93–97 2 studier Specificitet: | | |

| | | | | | | |
|---|--------------|---|--|---|---|---|
| | | | | | 84% 95% KI 80–87 2 studier | |
| | | | Vuxna med miss-tänkt egentlig depression, i primärvård, psykiatrik öppenvård och onkologisk vård | I: Prime MD R: Strukturerad/semistrukturerad intervju | Sensitivitet: <70% 2 studier Specificitet: 85% 95% KI 82–88 2 studier | |
| 2 | Olariu, 2015 | SÖ av diagnostisk tillförlitlighet av klinisk bedömning av ångest med eller utan stöd av intervjuformulär | Vuxna med miss-tänkt ångest, i primärvård | I: Klinisk diagnos utförd av distriktläkare utan stöd av formulär R: intervjubaserad diagnostik, semistrukturerad/strukturerad intervju alternativt screeninginstrument | Sensitivitet: 30% 95% KI 21–41 12 studier Specificitet: 91% 95%KI 87–95 12 studier | Medelhög risk för bias i SÖ. Vissa karaktäristika av ingående studier är inte beskrivna, samt kvalitetsbedömningen har inte använts som moderator i analysen. Generellt har dock studierna låg risk för bias enligt QUADAS-2. |
| | | | Vuxna med miss-tänkt ångest, i primärvård | I: Klinisk diagnos utförd av distriktläkare med stöd av strukturerad/semistrukturerad intervju R: intervjubaserad diagnostik, semistrukturerad/strukturerad intervju alternativt screeninginstrument | Sensitivitet: 64% 95% KI 50–75 11 studier Specificitet: 88% 95%KI 81–92 11 studier | |
| | | | Vuxna med miss-tänkt ångest, i primärvård | I: MINI R: SCID | Sensitivitet: 90% 95% KI 70–99 1 studie Specificitet 95% 95% KI 89–98 | |

| | | | | | | | |
|---|--------------|------------------|--|--|--|--|--|
| | | | Vuxna med missfänt ångest, primärvård | I: Prime MD R: Strukturerad/semistrukturerad intervju | 1 studie Sensitivitet: 70% 95% KI 58–79 74% 95% KI 60–85 2 studier Specificitet 90% 95% KI 86–93 88% 95% KI 83–92 2 studier | | |
| 3 | Loerch, 2000 | Tvärsnittsstudie | Vuxna med missfänt ångest, primärvård eller psykiatrisk öppenvård, n=107 | I: Prime-MD R: CIDI | <i>Någon ångestdiagnos</i> Sensitivitet 70 % Specificitet 89% <i>Paniksyndrom</i> Sensitivitet 59% Specificitet 95% <i>GAD</i> Sensitivitet 92% Specificitet 90% | | |

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-01-14, uppdaterad 2016-12-21
 Ämne: Diagnostisk tillförlitlighet av metoder för att upptäcka GAD, panik, OCD, separation, social fobi, akuts stressyndrom, posttraumatiskt stressyndrom

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1. | Mesh/FT | "Anxiety Disorders/diagnosis"[Mesh:NoExp] or "Anxiety/diagnosis"[Majr:NoExp] or "Anxiety, Separation/diagnosis"[Mesh] or generalized anxiet*[fiab] or generalised anxiet*[fiab] or GAD[fiab] or general anxiety[fiab] or anxiety disorder*[fiab] or separation anxiety*[fiab] or anxiety[fi] or "Phobic Disorders/diagnosis"[Mesh] or phobic disorder*[fiab] or phobic anxiety*[fiab] OR social phobia*[fiab] or social anxiety*[fiab] OR social phobic*[fiab] or socially phobic[fiab] or "Obsessive-Compulsive Disorder/diagnosis"[Mesh] OR obsessive-compulsive disorder*[fiab] OR obsessive-compulsive neuros*[fiab] OR (obsessive[fi] AND compulsive[fi]) OR obsessive-compulsive personality[fiab] OR anankastic[fi] OR "Stress Disorders, Traumatic, Acute/diagnosis"[Mesh] or acute stress disorder*[fiab] or acute stress syndrome*[fiab] or acute stress*[fiab] or "Stress Disorders, Post-Traumatic/diagnosis"[Mesh] or post-traumatic stress[fiab] or PTSD[fiab] or posttraumatic stress[fiab] or "Panic Disorder/diagnosis"[Mesh] OR panic disorder*[fiab] OR panic attack*[fiab] OR panic syndrome*[fiab] OR panic*[fi] | 104729 |
| 2. | | "Psychometrics"[Mesh] OR "Reproducibility of Results"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "validity"[Title/Abstract] or validation[fiab] OR "diagnostic accuracy"[Title/Abstract] OR ("sensitivity"[Title/Abstract] AND "specificity"[Title/Abstract]) OR "reproducibility"[Title/Abstract] OR "predictive value"[Title/Abstract] OR "diagnostic assessment"[title/abstract] OR "detect**"[title] OR "Validation Studies "[Publication Type] OR "gold standard"[title/abstract] OR predict*[fi] or reliability[fiab] or Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies[fiab] OR QUADAS[fiab] or psychometric[fi] | 1187322 |
| 3. | | gad7[fiab] OR generalized anxiety disorder 7[fiab] OR gad-7[fiab] OR beck anxiety[fiab] OR geriatric anxiety inventory[fiab] OR short anxiety screening test[fiab] OR hospital anxiety and depression scale[fiab] OR PHQ[fiab] OR patient health questionnaire[fiab] OR zung anxiety scale[fiab] OR penn state worry questionnaire[fiab] OR multicenter collaborative panic disorder severity scale[fiab] or Prime-MD[fiab] or Mini-International Neuropsychiatric Interview Version 5.0[fiab] or MINI-5[fiab] or Hospital Anxiety and Depression Scale[fiab] or HADS[fiab] or General Health Questionnaire[fiab] or GHQ[fiab] or Diagnostic Interview Schedule[fiab] or Structured Clinical Interview for DSM-III-R[fiab] or Mental Health Inventory[fiab] or MHI-5[fiab] or Schedule for Clinical Assessment in Neuropsychiatry[fiab] or Panic Disorder Severity Scale[fiab] or PDSS[fiab] or Clinical Global Impression[fiab] or Panic diary[fiab] or Hamilton Anxiety Rating Scale[fiab] or HARS[fiab] or Sheehan Panic and Anticipatory Anxiety Scale[fiab] | 25281 |

| | | | |
|-----|--|--|---------|
| | | or PAAS[tiab] or Panic and Agoraphobia Scale[tiab] or Fear Questionnaire[tiab] or Marks-Mathews Phobia Scale[tiab] or MPPS[tiab] or Sheehan Disability Scale[tiab] or Clinical Anxiety Scale[tiab] or PAAS[tiab] or Leyton Obsessional Inventory[tiab] or LOI[tiab] or Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory[tiab] or MOCI[tiab] or Padua Inventory[tiab] or Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale[tiab] or BOCS[tiab] or Multidimensional Anxiety Scale for Children[tiab] or MASC[tiab] or Child Anxiety-Related Emotional Disorders[tiab] or SCARED[tiab] or Mood and Feelings Questionnaire*[tiab] or Spence Children's Anxiety Scale[tiab] or SCAS[tiab] or Anxiety and Stress Scale-21[tiab] or Anxiety and Stress Scales-21[tiab] or "Short Health Anxiety Inventory"[tiab] or Florida Obsessive-Compulsive Inventory[tiab] or Posttraumatic diagnostic scale[tiab] or Mini-Social Phobia Inventory[tiab] | |
| 4. | | "Psychiatric Status Rating Scales"[Mesh] OR Surveys and Questionnaires [MeSH: NoExp] OR questionnaire*[tiab] OR diagnostic tool*[tiab] OR scale*[ti] or rating scale*[tiab] or screening tool*[tiab] or screening instrument*[tiab] or diagnostic instrument*[tiab] or diagnos*[ti] or inventory[ti] | 1161243 |
| 5. | | 1-4 AND English, Swedish, Danish, Norwegian | 1522 |
| 6. | | 1-4 AND English, Swedish, Danish, Norwegian 2016-01-01–2016-12-21 | 131 |
| 7. | | 5 AND systematic reviews, English, Swedish, Danish, Norwegian | 36 |
| 8. | | 5 AND systematic reviews, English, Swedish, Danish, Norwegian 2016-01-01–2016-12-21 | 4 |
| 9. | | 1 AND 2 AND 4 NOT 7 systematic reviews, English, Swedish, Danish, Norwegian | 91 |
| 10. | | 1 AND 2 AND 4 NOT 7 systematic reviews, English, Swedish, Danish, Norwegian 2016-01-01–2016-12-21 | 10 |
| 11. | | Anxiety Control Questionnaire[tiab] or Anxiety Disorders Interview Schedule for children[tiab] or Anxiety Screening questionnaire[tiab] or Anxiety sensitivity index[tiab] or Anxious Thoughts Inventory[tiab] or Body Sensations Questionnaire[tiab] or Brief Obsessive Compulsive Scale[tiab] or Cardiac anxiety questionnaire[tiab] or Children Revised Impact Scale[tiab] or Clinical Outcomes in Routine Evaluation[tiab] or Clinician Administered PTSD Scale[tiab] or Compulsive Activity Checklist[tiab] or Depression Anxiety Stress Scale*[tiab] or Driving Behavior Survey[tiab] or Family Accomodation Scale for obsessive-compulsive disorder[tiab] or Frost multidimensional perfectionism scale[tiab] or Generalized Anxiety Disorder Queationnaire[tiab] or Impact of event Scale[tiab] or Liebowitz Social Anxiety Scale[tiab] or Life events checklist[tiab] or Meta-cognitions Questionnaire[tiab] or Penn State Worry Questionnaire[tiab] or Personal Report of Confidence as a speaker[tiab] or Post-traumatic stress diagnostic scale[tiab] or Posttraumatic | 9161 |

| | | | |
|-----|--|--|------|
| | | cognitions inventory[tiab] or Posttraumatic stress disorder checklist[tiab] or Screening Questionnaire for PTSD[tiab] or Self-rating anxiety scale[tiab] or Social interaction anxiety scale[tiab] or Social phobia scale[tiab] or Social phobia screening questionnaire[tiab] or State-trait Anxiety Inventory[tiab] or Trauma symptom checklist[tiab] or Visual screener for common mental disorders[tiab] | |
| 12. | | 1 AND 2 AND 11 | 1769 |
| 13. | | 1 AND 2 AND 11 2016-01-01–2016-12-21 | 75 |
| 14. | | 12 AND systematic Reviews | 33 |
| 15. | | 12 AND systematic Reviews 2016-01-01–2016-12-21 | 0 |
| 16. | | 12 AND 4 | 1380 |
| 17. | | 12 AND 4 2016-01-01–2016-12-21 | 55 |

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-12-21

Ämne: Diagnostisk tillförlitlighet av metoder för att upptäcka depression

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1. | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive neuros*[tiab] or endogenous depression*[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or neurotic depression*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholia[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or mild depression[tiab] or depress*[ti] | 216267 |
| 2. | | "Psychometrics"[Mesh] OR "Reproducibility of Results"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "validity"[Title/Abstract] or validation[tiab] OR "diagnostic accuracy"[Title/Abstract] OR ("sensitivity"[Title/Abstract] AND "specificity"[Title/Abstract]) OR "reproducibility"[Title/Abstract] OR "predictive value"[Title/Abstract] OR "diagnostic assessment"[title/abstract] OR "detect**"[title] OR "Validation Studies "[Publication Type] OR "gold standard"[title/abstract] OR predict*[ti] or reliability[tiab] or Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies[tiab] OR QUADAS[tiab] or psychometric[ti] | 1280793 |
| 3. | | gad7[tiab] OR generalized anxiety disorder 7[tiab] OR gad-7[tiab] OR beck anxiety[tiab] OR geriatric anxiety inventory[tiab] OR short anxiety screening test[tiab] OR hospital anxiety and depression scale[tiab] OR PHQ[tiab] OR patient health questionnaire[tiab] OR zung anxiety scale[tiab] OR penn state worry questionnaire[tiab] OR multicenter collaborative panic disorder severity scale[tiab] or Prime-MD[tiab] or Mini-International Neuropsychiatric Interview Version 5.0[tiab] or MINI-5[tiab] or Hospital Anxiety and Depression Scale[tiab] or HADS[tiab] or | 28001 |

| | | |
|----|---|---------|
| | General Health Questionnaire[tiab] or GHQ[tiab] or Diagnostic Interview Schedule[tiab] or Structured Clinical Interview for DSM-III-R[tiab] or Mental Health Inventory[tiab] or MHI-5[tiab] or Schedule for Clinical Assessment in Neuropsychiatry[tiab] or Panic Disorder Severity Scale[tiab] or PDSS[tiab] or Clinical Global Impression[tiab] or Panic diary[tiab] or Hamilton Anxiety Rating Scale[tiab] or HARS[tiab] or Sheehan Panic and Anticipatory Anxiety Scale[tiab] or PAAS[tiab] or Panic and Agoraphobia Scale[tiab] or Fear Questionnaire[tiab] or Marks-Mathews Phobia Scale[tiab] or MPPS[tiab] or Sheehan Disability Scale[tiab] or Clinical Anxiety Scale[tiab] or PAAS[tiab] or Leyton Obsessional Inventory[tiab] or LOI[tiab] or Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory[tiab] or MOCI[tiab] or Padua Inventory[tiab] or Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale[tiab] or BOCS[tiab] or Multidimensional Anxiety Scale for Children[tiab] or MASC[tiab] or Child Anxiety-Related Emotional Disorders[tiab] or SCARED[tiab] or Mood and Feelings Questionnaire*[tiab] or Spence Children's Anxiety Scale[tiab] or SCAS[tiab] or Anxiety and Stress Scale-21 [tiab] or Anxiety and Stress Scales-21 [tiab] or "Short Health Anxiety Inventory"[tiab] or Florida Obsessive-Compulsive Inventory [tiab] or Posttraumatic diagnostic scale[tiab] or Mini-Social Phobia Inventory[tiab] | |
| 4. | "Psychiatric Status Rating Scales"[Mesh] OR Surveys and Questionnaires [MeSH: NoExp] OR questionnaire*[tiab] OR diagnostic tool*[tiab] OR scale*[ti] or rating scale*[tiab] or screening tool*[tiab] or screening instrument*[tiab] or diagnostic instrument*[tiab] or diagnos*[ti] or inventory[ti] | 1238313 |
| 5. | 1-4 AND systematic reviews publication date 2012-01-01–2016-12-21 | 27 |
| 6. | 1 AND 2 and 4 AND systematic review Publication date 2012-01-01–2016-12-21 | 128 |

Rad: 2b

Tillstånd: Vuxna med misstänkt depression eller ångestsyndrom

Åtgärd: SCID-I eller MINI som komplement till klinisk bedömning vid diagnostik i specialiserad vård

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda SCID-I eller MINI som komplement till den kliniska bedömningen vid diagnostik i den specialiserade vården till vuxna personer med misstänkt depression eller ångestsyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har liten till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden ökar förutsättningen för att en korrekt diagnos ställs. MINI och SCID-I fungerar väl som komplement till en noggrann klinisk bedömning vid diagnostik av depression och ångestsyndrom. Det är av stort värde att den kliniska bedömningen och MINI eller SCID-I görs av samma bedömare.

Kommentar: MINI och SCID-I kan även ge viktig information om eventuell samsjuklighet, som missbruk eller beroende.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid misstänkt depression finns symtom som karakteriseras av framför allt nedstämdhet eller minskat intresse samt något eller några av de symtom som krävs för en depressionsdiagnos, men där antalet symtom inte alltid når upp till kriterierna för egentlig depression. De vanligaste symtomen är aptitstörning, sömnstörning, brist på energi, låg självkänsla, koncentrationssvårigheter och känsla av hopplöshet. Ofta finns också kroppsliga symtom som värk, smärta och obehag. Svårighetsgraden är ofta mild till lindrig, men lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbete kan variera.

Vid misstänkt ångestsyndrom föreligger symtom som karakteriseras av framför allt ångestsymtom som i mindre eller högre grad påverkar funktionsförmågan och den sociala förmågan, utan att alltid nå upp till kriterierna för ett enskilt ångestsyndrom. Ibland förekommer ångestsymtom och depressiva symtom samtidigt, men där dessa inte är tillräckliga för att uppfylla de diagnostiska kriterierna för tillstånden egentlig depression och ångestsyndrom trots att funktionen ibland kan vara påtagligt påverkad.

Åtgärden är semistrukturerad eller strukturerad intervju med Structured Clinical Interview for DSM Axis disorders (SCID-I) eller Mini International

Neuropsychiatric Interview (MINI) som komplement till klinisk bedömning i specialiserad vård för att ställa diagnos.

MINI är en relativt kortfattad strukturerad diagnostisk intervju som följer kriterierna för de vanligaste psykiska tillstånden i enlighet med Diagnostic and statistical manual for mental disorders (DSM). Anledningen till att MINI utvecklats är att det på ett enkelt, billigt och relativt snabbt sätt (cirka 25 minuter för van användare) kan kartlägga en persons olika psykiska tillstånd. Instrumentet kan, efter utbildning, användas som hjälpmedel för att ställa diagnos enligt DSM, men måste alltid kompletteras med klinisk bedömning. I MINI ingår inte diagnostik av personlighetsstörning eller utmattningssyndrom. MINI är översatt med tillstånd till svenska och är fritt att använda.

SCID-I är en semistrukturerad intervju som används som underlag för att diagnostisera personer med psykiska symtom. Frågorna är strukturerade utifrån att den intervjuade ska svara ja eller nej, men de åtföljs också av mer öppna följdfrågor. Med hjälp av frågorna samlas en omfattande information in, som ger en grund för att intervjuaren ska kunna bedöma personen med utgångspunkt från diagnoskriterierna enligt DSM. En semistrukturerad intervju som SCID-I kan pågå i cirka en timme, men kan då också ge en uppfattning om samsjuklighet eller andra behov som personen har. SCID-I finns översatt med tillstånd till svenska och får användas mot en avgift.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid misstänkt depression hos vuxna har en klinisk diagnos av egentlig depression utförd i psykiatrisk öppen- och slutenvård med SCID-I jämfört med LEAD som referensstandard en

- sensitivitet på 86 procent (95 % konfidensintervall, KI, 73–94) (begränsat vetenskapligt underlag)
- specificitet på 92 procent (KI 88–95) (starkt vetenskapligt underlag).

Vid misstänkt depression hos vuxna har en klinisk diagnos av egentlig depression utförd i psykiatrisk öppenvård med MINI jämfört med CIDI eller SCID-I som referensstandard en

- sensitivitet på 95 procent (KI 93–97) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- specificitet på 84 procent (KI 80–87) (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det saknas studier som utvärderat den diagnostiska tillförlitligheten av MINI och SCID-I för ångestsyndrom.

Det saknas studier som jämfört MINI med LEAD (Longitudinal, Experts, All Data procedure), vilken är den mest optimala referensstandard inom det psykiatriska området.

Den diagnostiska metodens användbarhet i en viss kontext beror inte enbart på metodens sensitivitet och specificitet. Det positiva prediktiva värdet (PPV), det vill säga sannolikheten att ett positivt testresultat är korrekt, är också beroende av prevalensen i den aktuella populationen, enligt formeln: $PPV = \frac{\text{sensitiviteten} \times \text{prevalensen}}{(\text{sensitiviteten} \times \text{prevalensen}) + (1 - \text{specificiteten}) \times (1 - \text{prevalensen})}$

Med en skattad prevalens av depression på 30 procent bland patienter i specialiserad vård blir PPV för SCID-I och MINI cirka 80 respektive 70 procent.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

För att använda intervjuformulären korrekt förutsetts att den som ska använda sig av dem får utbildning. Det finns annars en risk för felanvändning och feltolkning av resultaten. Bristande kunskap om intervjuformulärens sensitivitet och specificitet innebär också en risk att individer får fel diagnos.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt kring diagnostik av förstämningssyndrom av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) [1]. Valda delar av översikten har uppdaterats och publicerats 2015, men ingen ny litteratur har kommit som förändrar slutsatserna [2]. Översikten av SBU som utvärderade bedömningsformulär som stöd för diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom drog slutsatsen att det kliniska samtalet inte räcker för att diagnostisera depression, men att när den kliniska bedömningen kompletteras med strukturerade eller semistrukturerade intervjuformulär så ökar den diagnostiska tillförlitligheten. SCID-I och MINI, som täcker in flera psykiatriska diagnoser, är de två intervjuformulär som visat vetenskapligt stöd för en tillräckligt hög sensitivitet och specificitet (minst 80 %).

I översikten av SBU visades att det inte går att bedöma sensitiviteten av klinisk diagnos av egentlig depression utförd av psykiatriker utan stöd av strukturerade eller semistrukturerade intervjuformulär. Resultatet varierar mellan studierna och det vetenskapliga underlaget har bedömts vara otillräckligt. Specificiteten var dock hög, 92 procent med ett starkt vetenskapligt underlag.

Ytterligare ett antal strukturerade och semistrukturerade intervjuformulär utvärderades i översikten av SBU, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS), Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN); Composite International Diagnostic Interview (CIDI), Diagnostic Interview Schedule (DIS), Structured Psychiatric Interview for General Practice (SPIFA). Det vetenskapliga underlaget var otillräckligt för att uttala sig om deras diagnostiska tillförlitlighet för depression.

Inga studier identifierades som utvärderat användning av strukturerade eller semistrukturerade intervjuformulär inom psykiatrisk specialiserad vård för diagnostik av ångestsyndrom. Det finns dock en systematisk översikt [3] som utvärderat den diagnostiska tillförlitligheten av ångestsyndrom inom primärvården. Där konstaterades att klinisk diagnos av ångestsyndrom utförd av

distriktsläkare utan stöd av strukturerade eller semistrukturerade intervjuformulär jämfört med intervjubaserad diagnostik som referensstandard ger för låg sensitivitet, 30 procent (begränsat vetenskapligt underlag). Specificiteten var 91 procent (måttligt starkt vetenskapligt underlag). Översikten utvärderade också klinisk bedömning utförd av distriktsläkare som hade något bedömningsformulär som stöd. Sensitiviteten blev då 64 procent (begränsat vetenskapligt underlag) och specificiteten 88 procent (måttligt vetenskapligt underlag). I översikten har man sammanvägt resultat från olika bedömningsformulär och olika referensstandarder. Det är alltså få studier som använt samma bedömningsformulär och samma referensstandard för att utvärdera diagnostisk tillförlitlighet för ångestsyndrom. En studie i översikten hade utvärderat MINI jämfört med SCID-I i primärvård och visade på god sensitivitet (90 %) och specificitet (95 %) för ångestsyndrom.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier på diagnostisk tillförlitlighet för de svenska versionerna av SCID-I och MINI. Det behövs även studier som utvärderar hur strukturerad diagnostik, som en del i en systematisk handläggning, påverkar tillfrisknande.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

Referenser

1. SBU. Diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012. SBU-rapport nr 212.
2. Pettersson, A, Bostrom, KB, Gustavsson, P, Ekselius, L. Which instruments to support diagnosis of depression have sufficient accuracy? A systematic review. *Nord J Psychiatry*. 2015; 69(7):497-508.
3. Olariu, E, Forero, CG, Castro-Rodriguez, JI, Rodrigo-Calvo, MT, Alvarez, P, Martin-Lopez, LM, et al. Detection of Anxiety Disorders in Primary Care: A Meta-Analysis of Assisted and Unassisted Diagnoses. *Depress Anxiety*. 2015; 32(7):471-84.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Testprestanda eller effekt | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|----------------------------|--|----------------------------|--|---------------------|---------------------|
| Specificitet, psykiatriker | 372 (3) #1 | Bör inte sammanvägas | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | | GRADE utförd av SBU |
| Specificitet, psykiatriker | 372 (3) #1 | 92 % (95% KI 88–95) | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | GRADE utförd av SBU |
| Sensitivitet, SCID-I | 256 (2) #1 | 86 % (95% KI 73–94) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Precision (-2) | GRADE utförd av SBU |
| Specificitet, SCID-I | 256 (2) #1 | 92% (95% KI 88–95) | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | GRADE utförd av SBU |
| Sensitivitet, MINI | 720 (2) #1 | 95 % (95% KI 93–97) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överförbarhet (-1) | GRADE utförd av SBU |
| Specificitet, MINI | 720 (2) #1 | 84 % (95% KI 80–87) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överförbarhet (-1) | GRADE utförd av SBU |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Index- och referenstest | Testprestanda (sensitivitet/ specificitet) | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|--|---|---|---|----------------------------------|-------------------------|
| 1 | SBU, 2012 | SÖ av cirka 60 bedömningsformulär som stöd för diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom | Vuxna med misstänkt egentlig depression | I: Klinisk diagnos utförd av psykiatriker utan stöd av formulär R: LEAD 3 studier | Sensitivitet: Gör ej att sammanvägas Varierar från 0,50–0,88 3 studier Specificitet: 92 % 95% KI 88–95 3 studier | | Låg risk för bias i SÖ. |

| | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|
| | | Vuxna med misstänkt egentlig depression, i psykiatrisk öppen- och slutenvård | I: SCID-I R: LEAD | Sensitivitet: 86 % 95% KI 73–94 2 studier Specificitet: 92% 95% KI 88–95 2 studier | |
| | | Vuxna med misstänkt egentlig depression, i psykiatrisk öppen- vård | I: MINI R: Strukturerad/semistrukturerad intervju | Sensitivitet: 95 % 95% KI 93–97 2 studier Specificitet: 84% 95% KI 80–87 2 studier | |

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-01-14, uppdaterad 2016-12-21
 Ämne: Diagnostisk tillförlitlighet av metoder för att upptäcka GAD, panik, OCD, separation, social fobi, akuts stressyndrom, posttraumatiskt stressyndrom

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1. | Mesh/FT | "Anxiety Disorders/diagnosis"[Mesh:NoExp] or "Anxiety/diagnosis"[Majr:NoExp] or "Anxiety, Separation/diagnosis"[Mesh] or generalized anxiet*[fiab] or generalised anxiet*[fiab] or GAD[fiab] or general anxiety[fiab] or anxiety disorder*[fiab] or separation anxiety*[fiab] or anxiety[fi] or "Phobic Disorders/diagnosis"[Mesh] or phobic disorder*[fiab] or phobic anxiety*[fiab] OR social phobia*[fiab] or social anxiety*[fiab] OR social phobic*[fiab] or socially phobic[fiab] or "Obsessive-Compulsive Disorder/diagnosis"[Mesh] OR obsessive-compulsive disorder*[fiab] OR obsessive-compulsive neuros*[fiab] OR (obsessive[fi] AND compulsive[fi]) OR obsessive-compulsive personality[fiab] OR anankastic[fi] OR "Stress Disorders, Traumatic, Acute/diagnosis"[Mesh] or acute stress disorder*[fiab] or acute stress syndrome*[fiab] or acute stress*[fiab] or "Stress Disorders, Post-Traumatic/diagnosis"[Mesh] or post-traumatic stress[fiab] or PTSD[fiab] or posttraumatic stress[fiab] or "Panic Disorder/diagnosis"[Mesh] OR panic disorder*[fiab] OR panic attack*[fiab] OR panic syndrome*[fiab] OR panic*[fi] | 104729 |
| 2. | | "Psychometrics"[Mesh] OR "Reproducibility of Results"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "validity"[Title/Abstract] or validation[fiab] OR "diagnostic accuracy"[Title/Abstract] OR ("sensitivity"[Title/Abstract] AND "specificity"[Title/Abstract]) OR "reproducibility"[Title/Abstract] OR "predictive value"[Title/Abstract] OR "diagnostic assessment"[title/abstract] OR "detect**"[title] OR "Validation Studies "[Publication Type] OR "gold standard"[title/abstract] OR predict*[fi] or reliability[fiab] or Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies[fiab] OR QUADAS[fiab] or psychometric[fi] | 1187322 |
| 3. | | gad7[fiab] OR generalized anxiety disorder 7[fiab] OR gad-7[fiab] OR beck anxiety[fiab] OR geriatric anxiety inventory[fiab] OR short anxiety screening test[fiab] OR hospital anxiety and depression scale[fiab] OR PHQ[fiab] OR patient health questionnaire[fiab] OR zung anxiety scale[fiab] OR penn state worry questionnaire[fiab] OR multicenter collaborative panic disorder severity scale[fiab] or Prime-MD[fiab] or Mini-International Neuropsychiatric Interview Version 5.0[fiab] or MINI-5[fiab] or Hospital Anxiety and Depression Scale[fiab] or HADS[fiab] or General Health Questionnaire[fiab] or GHQ[fiab] or Diagnostic Interview Schedule[fiab] or Structured Clinical Interview for DSM-III-R[fiab] or Mental Health Inventory[fiab] or MHI-5[fiab] or Schedule for Clinical Assessment in Neuropsychiatry[fiab] or Panic Disorder Severity Scale[fiab] or PDSS[fiab] or Clinical Global Impression[fiab] or Panic diary[fiab] or Hamilton Anxiety Rating Scale[fiab] or HARS[fiab] or Sheehan Panic and Anticipatory Anxiety Scale[fiab] | 25281 |

| | | | |
|-----|--|--|---------|
| | | or PAAS[tiab] or Panic and Agoraphobia Scale[tiab] or Fear Questionnaire[tiab] or Marks-Mathews Phobia Scale[tiab] or MPPS[tiab] or Sheehan Disability Scale[tiab] or Clinical Anxiety Scale[tiab] or PAAS[tiab] or Leyton Obsessional Inventory[tiab] or LOI[tiab] or Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory[tiab] or MOCI[tiab] or Padua Inventory[tiab] or Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale[tiab] or BOCS[tiab] or Multidimensional Anxiety Scale for Children[tiab] or MASC[tiab] or Child Anxiety-Related Emotional Disorders[tiab] or SCARED[tiab] or Mood and Feelings Questionnaire*[tiab] or Spence Children's Anxiety Scale[tiab] or SCAS[tiab] or Anxiety and Stress Scale-21[tiab] or Anxiety and Stress Scales-21[tiab] or "Short Health Anxiety Inventory"[tiab] or Florida Obsessive-Compulsive Inventory[tiab] or Posttraumatic diagnostic scale[tiab] or Mini-Social Phobia Inventory[tiab] | |
| 4. | | "Psychiatric Status Rating Scales"[Mesh] OR Surveys and Questionnaires [MeSH: NoExp] OR questionnaire*[tiab] OR diagnostic tool*[tiab] OR scale*[ti] or rating scale*[tiab] or screening tool*[tiab] or screening instrument*[tiab] or diagnostic instrument*[tiab] or diagnos*[ti] or inventory[ti] | 1161243 |
| 5. | | 1-4 AND English, Swedish, Danish, Norwegian | 1522 |
| 6. | | 1-4 AND English, Swedish, Danish, Norwegian 2016-01-01–2016-12-21 | 131 |
| 7. | | 5 AND systematic reviews, English, Swedish, Danish, Norwegian | 36 |
| 8. | | 5 AND systematic reviews, English, Swedish, Danish, Norwegian 2016-01-01–2016-12-21 | 4 |
| 9. | | 1 AND 2 AND 4 NOT 7 systematic reviews, English, Swedish, Danish, Norwegian | 91 |
| 10. | | 1 AND 2 AND 4 NOT 7 systematic reviews, English, Swedish, Danish, Norwegian 2016-01-01–2016-12-21 | 10 |
| 11. | | Anxiety Control Questionnaire[tiab] or Anxiety Disorders Interview Schedule for children[tiab] or Anxiety Screening questionnaire[tiab] or Anxiety sensitivity index[tiab] or Anxious Thoughts Inventory[tiab] or Body Sensations Questionnaire[tiab] or Brief Obsessive Compulsive Scale[tiab] or Cardiac anxiety questionnaire[tiab] or Children Revised Impact Scale[tiab] or Clinical Outcomes in Routine Evaluation[tiab] or Clinician Administered PTSD Scale[tiab] or Compulsive Activity Checklist[tiab] or Depression Anxiety Stress Scale*[tiab] or Driving Behavior Survey[tiab] or Family Accomodation Scale for obsessive-compulsive disorder[tiab] or Frost multidimensional perfectionism scale[tiab] or Generalized Anxiety Disorder Queationnaire[tiab] or Impact of event Scale[tiab] or Liebowitz Social Anxiety Scale[tiab] or Life events checklist[tiab] or Meta-cognitions Questionnaire[tiab] or Penn State Worry Questionnaire[tiab] or Personal Report of Confidence as a speaker[tiab] or Post-traumatic stress diagnostic scale[tiab] or Posttraumatic | 9161 |

| | | | |
|-----|--|--|------|
| | | cognitions inventory[tiab] or Posttraumatic stress disorder checklist[tiab] or Screening Questionnaire for PTSD[tiab] or Self-rating anxiety scale[tiab] or Social interaction anxiety scale[tiab] or Social phobia scale[tiab] or Social phobia screening questionnaire[tiab] or State-trait Anxiety Inventory[tiab] or Trauma symptom checklist[tiab] or Visual screener for common mental disorders[tiab] | |
| 12. | | 1 AND 2 AND 11 | 1769 |
| 13. | | 1 AND 2 AND 11 2016-01-01–2016-12-21 | 75 |
| 14. | | 12 AND systematic Reviews | 33 |
| 15. | | 12 AND systematic Reviews 2016-01-01–2016-12-21 | 0 |
| 16. | | 12 AND 4 | 1380 |
| 17. | | 12 AND 4 2016-01-01–2016-12-21 | 55 |

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-12-21

Ämne: Diagnostisk tillförlitlighet av metoder för att upptäcka depression

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1. | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive neuros*[tiab] or endogenous depression*[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or neurotic depression*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholia[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or mild depression[tiab] or depress*[ti] | 216267 |
| 2. | | "Psychometrics"[Mesh] OR "Reproducibility of Results"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "validity"[Title/Abstract] or validation[tiab] OR "diagnostic accuracy"[Title/Abstract] OR ("sensitivity"[Title/Abstract] AND "specificity"[Title/Abstract]) OR "reproducibility"[Title/Abstract] OR "predictive value"[Title/Abstract] OR "diagnostic assessment"[title/abstract] OR "detect**"[title] OR "Validation Studies "[Publication Type] OR "gold standard"[title/abstract] OR predict*[ti] or reliability[tiab] or Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies[tiab] OR QUADAS[tiab] or psychometric[ti] | 1280793 |
| 3. | | gad7[tiab] OR generalized anxiety disorder 7[tiab] OR gad-7[tiab] OR beck anxiety[tiab] OR geriatric anxiety inventory[tiab] OR short anxiety screening test[tiab] OR hospital anxiety and depression scale[tiab] OR PHQ[tiab] OR patient health questionnaire[tiab] OR zung anxiety scale[tiab] OR penn state worry questionnaire[tiab] OR multicenter collaborative panic disorder severity scale[tiab] or Prime-MD[tiab] or Mini-International Neuropsychiatric Interview Version 5.0[tiab] or MINI-5[tiab] or Hospital Anxiety and Depression Scale[tiab] or HADS[tiab] or | 28001 |

| | | |
|----|---|---------|
| | General Health Questionnaire[tiab] or GHQ[tiab] or Diagnostic Interview Schedule[tiab] or Structured Clinical Interview for DSM-III-R[tiab] or Mental Health Inventory[tiab] or MHI-5[tiab] or Schedule for Clinical Assessment in Neuropsychiatry[tiab] or Panic Disorder Severity Scale[tiab] or PDSS[tiab] or Clinical Global Impression[tiab] or Panic diary[tiab] or Hamilton Anxiety Rating Scale[tiab] or HARS[tiab] or Sheehan Panic and Anticipatory Anxiety Scale[tiab] or PAAS[tiab] or Panic and Agoraphobia Scale[tiab] or Fear Questionnaire[tiab] or Marks-Mathews Phobia Scale[tiab] or MPPS[tiab] or Sheehan Disability Scale[tiab] or Clinical Anxiety Scale[tiab] or PAAS[tiab] or Leyton Obsessional Inventory[tiab] or LOI[tiab] or Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory[tiab] or MOCI[tiab] or Padua Inventory[tiab] or Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale[tiab] or BOCS[tiab] or Multidimensional Anxiety Scale for Children[tiab] or MASC[tiab] or Child Anxiety-Related Emotional Disorders[tiab] or SCARED[tiab] or Mood and Feelings Questionnaire*[tiab] or Spence Children's Anxiety Scale[tiab] or SCAS[tiab] or Anxiety and Stress Scale-21 [tiab] or Anxiety and Stress Scales-21 [tiab] or "Short Health Anxiety Inventory"[tiab] or Florida Obsessive-Compulsive Inventory [tiab] or Posttraumatic diagnostic scale[tiab] or Mini-Social Phobia Inventory[tiab] | |
| 4. | "Psychiatric Status Rating Scales"[Mesh] OR Surveys and Questionnaires [MeSH: NoExp] OR questionnaire*[tiab] OR diagnostic tool*[tiab] OR scale*[ti] or rating scale*[tiab] or screening tool*[tiab] or screening instrument*[tiab] or diagnostic instrument*[tiab] or diagnos*[ti] or inventory[ti] | 1238313 |
| 5. | 1-4 AND systematic reviews publication date 2012-01-01–2016-12-21 | 27 |
| 6. | 1 AND 2 and 4 AND systematic review Publication date 2012-01-01–2016-12-21 | 128 |

Rad: 2c

Tillstånd: Barn och ungdomar med misstänkt depression eller ångestsyndrom

Åtgärd: K-SADS-PL eller MINI-KID som komplement till klinisk bedömning vid diagnostik i specialiserad vård

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda K-SADS-PL eller MINI-KID som komplement till den kliniska bedömningen vid diagnostik i den specialiserade vården till barn och ungdomar med misstänkt depression eller ångestsyndrom.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden bedöms bidra till ett strukturerat arbetssätt i den diagnostiska processen. Det är av stort värde att den kliniska bedömningen och K-SADS-PL eller MINI-KID görs av samma bedömare.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid misstänkt depression finns symtom som karakteriseras av framför allt nedstämdhet eller minskat intresse samt något eller några av de symtom som krävs för en depressionsdiagnos, men där antalet symtom inte alltid når upp till kriterierna för egentlig depression. De vanligaste symtomen är aptitstörning, sömnstörning, brist på energi, låg självkänsla, koncentrationssvårigheter och känsla av hopplöshet. Ofta finns också kroppsliga symtom som värk, smärta och obehag. Svårighetsgraden är ofta mild till lindrig, men lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbete kan variera.

Vid misstänkt ångestsyndrom föreligger symtom som karakteriseras av framför allt ångestsymtom som i mindre eller högre grad påverkar funktionsförmågan och den sociala förmågan, utan att alltid nå upp till kriterierna för ett enskilt ångestsyndrom. Ibland förekommer ångestsymtom och depressiva symtom samtidigt, men där dessa inte är tillräckliga för att uppfylla de diagnostiska kriterierna för tillstånden egentlig depression och ångestsyndrom trots att funktionen ibland kan vara påtagligt påverkad.

Åtgärden är semistrukturerad intervju med Schedule for affective disorders and schizofrenia for school aged children present and lifetime version (K-SADS-PL) eller strukturerad intervju med Mini International Neuropsychiatric Interview for children and adolescents (MINI-KID) som komplement till klinisk bedömning i specialiserad vård för att ställa diagnos.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma den diagnostiska tillförlitligheten av den semistrukturerade intervjun K-SADS-PL och den strukturerade intervjun MINI-KID för att identifiera egentlig depression eller ångestsyndrom hos barn och ungdomar.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

För att använda de semistrukturerade eller strukturerade intervjuformulären korrekt förutsetts att den som ska använda sig av dem får utbildning. Det finns annars en risk för felanvändning och feltolkning av resultaten. Bris-tande kunskap om intervjuformulärens sensitivitet och specificitet innebär också en risk att individer får fel diagnos.

Vilka studier ingår i granskningen?

För att ingå i granskningen skulle den diagnostiska intervjun jämförts med en semistrukturerad eller strukturerad intervju eller Longitudinal, Experts, All Data procedure (LEAD), vilken är den mest optimala referensstandarderna inom det psykiatriska området. Studierna skulle ha utförts i Nordamerika, Europa, Australien eller Nya Zeeland. Populationen skulle omfatta barn och ungdomar med tecken på egentlig depression eller ångestsyndrom, det vill säga indikerad undersökning.

K-SADS-PL används ofta som referensstandard vid utvärdering av bedömningsformulär inom barnpsykiatri. Intervjun omfattar de flesta barnpsykiatriska symtom. Den diagnostiska tillförlitligheten att identifiera egentlig depression eller ångestsyndrom hos barn och ungdomar med den semistrukturerade intervjun K-SADS jämfört med LEAD har undersökts i två studier [1, 2]. Den ena studien [1], som SBU bedömt ha medelhög kvalitet [3], genomfördes i USA med 30 barn på en psykiatrisk slutenvårdsavdelning. K-SADS gav 81 procents sensitivitet och 79 procents specificitet för att identifiera något förstämningssyndrom. För generaliserad ångest (definierad som over anxious) var sensitiviteten och specificiteten 50 respektive 92 procent och för separationsångest 100 procent respektive 93 procent. I studien användes en tidig version av K-SADS, det vill säga K-SADS-PE med komplement av frågor från en epidemiologisk variant för att fånga in tidigare förstämningssymtom eller ångestsyndrom. Symtomen värderades utifrån en sexgradig skala istället för en tregradig skala, som finns i K-SADS-PL.

Den andra studien omfattade 239 barn och ungdomar remitterade till fyra barn- och ungdomspsykiatriska öppenvårdsmottagningar i Sverige [2]. K-SADS-PL jämfördes med LEAD och visade 91 procents sensitivitet och 99 procents specificitet för att identifiera något depressivt tillstånd. För något ångestsyndrom var sensitiviteten och specificiteten 96 respektive 98 procent. Resultaten visar till synes hög diagnostisk tillförlitlighet för K-SADS-PL, men begränsas i hög grad av att all information från K-SADS-PL ingick i LEAD-bedömningen.

Det finns ytterligare studier som undersökt den diagnostiska tillförlitligheten av K-SADS-PL. Studierna är antingen utförda i länder eller har en referensstandard, som inte uppfyller inklusionskriterierna alternativt att de har metodologiska brister som gör det svårt att evidensgradera den diagnostiska tillförlitligheten [4-9].

Kaufman och medarbetare har undersökt interbedömarreliabilitet och test-re-test av K-SADS-PL, vilken visat sig vara relativt god [10]. Överensstämmelsen för interbedömarreliabilitet var, beroende på nuvarande eller tidigare diagnos, 93–100 procent och för test-retest var kappavärdet 0,90–1,00. Det finns studier som tyder på att det finns en hög acceptans för K-SAD-PL, både bland intervjuarna (klinker) och bland de intervjuade (främst föräldrar) [11, 12] och att den kan leda till att fler diagnoser sätts, men att frekvensen ospecifika diagnoser minskar [13, 14].

En studie med hög kvalitet har undersökt den diagnostiska tillförlitligheten av den strukturerade intervjun Mini International Neuropsychiatric Interview for children and adolescents (MINI-KID) jämfört med K-SADS-PL bland 195 barn och ungdomar som remitterats till en psykiatrisk öppenvårdsklinik [3, 15]. Sensitiviteten och specificiteten för egentlig depression var 54 respektive 87 procent. För ångestsyndromen, generaliserad ångest, paniksyndrom, agorafobi, social fobi, separationsångest, specifik fobi, tvångsyndrom (OCD) och posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) varierade sensitiviteten och specificiteten mellan 45–100 respektive 88–99 procent, där generaliserad ångest hade den lägsta och agorafobi den högsta sensitiviteten.

Det finns en studie på barn och ungdomar som remitterats till en psykiatrisk öppenvårdsklinik som undersökt den diagnostiska tillförlitligheten av MINI-KID jämfört med kliniskt samtal av psykiatriker [16]. Studien har en hel del metodologiska brister och oklarheter i rapporteringen av genomförandet.

Studier på vuxna visar att det är troligt att det kliniska samtalet inte räcker för att diagnostisera egentlig depression eller ångestsyndrom, men när det kliniska samtalet kompletteras med en strukturerad eller semistrukturerad intervju ökar den diagnostiska tillförlitligheten [17]. Detta gäller troligtvis även vid diagnostisering av barn och ungdomar.

Saknas någon information i studierna?

Det behövs fler jämförande långtidsstudier som utvärderar om den diagnostiska tillförlitligheten ökar, samt studier som utvärderar hur strukturerad diagnostik, som en del i en systematisk handläggning, påverkar tillfrisknande hos barn och ungdomar.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

Referenser

1. Carlson, GA, Kashani, JH, de Fatima Thomas, M, Vaidya, A, Daniel, AE. Comparison of two structured interviews on a psychiatrically hospitalized population of children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1987; 26(5):645-8.

2. Jarbin, H, Andersson, M, Råstam, M, Ivarsson, T. Predictive validity of the K-SADS-PL 2009 version in school-aged and adolescent outpatients. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2017; DOI: 10.1080/08039488.2016.1276622.
3. SBU. Diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012. SBU-rapport nr 212.
4. Brasil, HH, Bordin, IA. Convergent validity of K-SADS-PL by comparison with CBCL in a Portuguese speaking outpatient population. *BMC Psychiatry*. 2010; 10:83.
5. Ghanizadeh, A, Mohammadi, MR, Yazdanshenas, A. Psychometric properties of the Farsi translation of the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version. *BMC Psychiatry*. 2006; 6:10.
6. Kim, YS, Cheon, KA, Kim, BN, Chang, SA, Yoo, HJ, Kim, JW, et al. The reliability and validity of Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version- Korean version (K-SADS-PL-K). *Yonsei Med J*. 2004; 45(1):81-9.
7. Shanee, N, Apter, A, Weizman, A. Psychometric properties of the K-SADS-PL in an Israeli adolescent clinical population. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 1997; 34(3):179-86.
8. Villabo, MA, Oerbeck, B, Skirbekk, B, Hansen, BH, Kristensen, H. Convergent and divergent validity of K-SADS-PL anxiety and attention deficit hyperactivity disorder diagnoses in a clinical sample of school-aged children. *Nord J Psychiatry*. 2016; 70(5):358-64.
9. Lauth, B, Arnkelsson, GB, Magnusson, P, Skarpheethinsson, GA, Ferrari, P, Petursson, H. Validity of K-SADS-PL (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children--Present and Lifetime Version) depression diagnoses in an adolescent clinical population. *Nord J Psychiatry*. 2010; 64(6):409-20.
10. Kaufman, J, Birmaher, B, Brent, D, Rao, U, Flynn, C, Moreci, P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997; 36(7):980-8.
11. Matuschek, T, Jaeger, S, Stadelmann, S, Dolling, K, Weis, S, Von Klitzing, K, et al. The acceptance of the K-SADS-PL - potential predictors for the overall satisfaction of parents and interviewers. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2015; 24(3):226-34.
12. Sorensen, MJ, Thomsen, PH, Bilenberg, N. Parent and child acceptability and staff evaluation of K-SADS-PL: a pilot study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 16(5):293-7.
13. Lauth, B, Levy, SR, Juliusdottir, G, Ferrari, P, Petursson, H. Implementing the semi-structured interview Kiddie-SADS-PL into an in-patient adolescent clinical setting: impact on frequency of diagnoses. *Child and adolescent psychiatry and mental health*. 2008; 2(1):14.
14. Matuschek, T, Jaeger, S, Stadelmann, S, Dolling, K, Grunewald, M, Weis, S, et al. Implementing the K-SADS-PL as a standard diagnostic tool: Effects on clinical diagnoses. *Psychiatry Res*. 2016; 236:119-24.
15. Sheehan, DV, Sheehan, KH, Shytle, RD, Janavs, J, Bannon, Y, Rogers, JE, et al. Reliability and validity of the Mini International

- Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID). *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(3):313-26.
16. Sylwia, A, Tomasz, A, Dorota, F, Andrzej, K. Diagnostic validity Polish language version of the questionnaire MINI-KID (Mini International Neuropsychiatry Interview for Children and Adolescent). *Compr Psychiatry*. 2014; 55(7):1744-50.
 17. Olariu, E, Forero, CG, Castro-Rodriguez, JI, Rodrigo-Calvo, MT, Alvarez, P, Martin-Lopez, LM, et al. Detection of Anxiety Disorders in Primary Care: A Meta-Analysis of Assisted and Unassisted Diagnoses. *Depress Anxiety*. 2015; 32(7):471-84.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Testprestanda eller effekt | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|-------------------------|--|----------------------------|--|---|-----------|
| Sensitivitet, K-SADS-PE | 30 (1) #1 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) Precision (-2) | |
| Specificitet, K-SADS-PE | 30 (1) #1 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) Precision (-2) | |
| Sensitivitet, MINI-KID | 195 (1) #2 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) Precision (-1) | |
| Specificitet, MINI-KID | 195 (1) #2 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) Precision (-1) | |
| Sensitivitet, K-SADS-PL | 239 (1) #3 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Överförbarhet (-1) | |
| Specificitet, K-SADS-PL | 239 (1) #3 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Överförbarhet (-1) | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Index- och referenstest | Testprestanda (sensitivitet/ specificitet) | Effekt på depression eller ångest | Ev. oönskade effekter | Risk för bias | Kommentar |
|---|----------------|------------------|--|-------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------|---------------|-----------|
| 1 | Carlson, 1987 | Tvårsnittsstudie | Barn och ungdomar remitterade till en psykiatrisk klinik (islutenvård) från 7 år, M=10 år, 66% pojkar. USA. n=30 | I: K-SADS-PE R: LEAD | <i>Egentlig depression</i> Sens 81 % Spec 79% <i>Overanxious</i> Sens 50% Spec 92 % <i>Separationsångest</i> Sens 100% Spec 93 % | | | Medelhög | |

| | | | | | | | | |
|---|---------------|------------------|--|-----------------------------|---|--|----------|---|
| 2 | Sheehan, 2010 | Tvärsnittsstudie | Barn och ungdomar remitterade till en psykiatrisk klinik (öppenvård), 6-17 år, M=12,8 år, 58 % pojkar. USA. n=195 | I: MINI-KID R: K-SADS-PL | <i>Egentlig depression</i> Sens 54 % Spec 87 % <i>Paniksyndrom</i> Sens 64% Spec 97% <i>Agorafobi</i> Sens 100% Spec 88% <i>Separationsångest</i> Sens 67% Spec 92% <i>Social fobi</i> Sens 75% Spec 90% <i>Specifik fobi</i> Sens 54% Spec 93% <i>OCD</i> Sens 81% Spec 90% <i>PTSD</i> Sens 78% Spec 99% <i>GAD</i> Sens 45% Spec 92% | | Låg | |
| 3 | Jarbin, 2017 | Tvärsnittsstudie | Barn och ungdomar remitterade till 4 barn- och ungdomspsykiatriska öppenvårdsmottagningar från 6-17 år, M=12,1 år, 54,8 % pojkar. Sverige. n=239 | I: K-SADS-PL R: LEAD | <i>Depressivt tillstånd</i> Sens 90,5 % Spec 98,8 % <i>Egentlig depression</i> Sens 86,7 % Spec 97,9 % <i>Dystymi</i> Sens 77,8 % Spec 99,6 % <i>Depression ospec</i> Sens 75,0 % Spec 98,6 % <i>Ångesttillstånd</i> | | Medelhög | Referenstestet inkluderade all information från indextestet (inkorporations och informationsbias) |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|--|--|
| | | | | Sens 95,8 % Spec 98,2 % <i>Separationsångest</i> Sens 90,5 % Spec 100 % <i>Specifik fobi</i> Sens 97,6 % Spec 100 % <i>Social fobi</i> Sens 94,7 % Spec 100 % <i>GAD</i> Sens 81,3 % Spec 98,7 % <i>Ångesttillstånd ospec</i> Sens 88,9 % Spec 98,3 % <i>OCD</i> Sens 83,3 % Spec 99,6 % | | | |
|--|--|--|--|---|--|--|--|

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-01-14, uppdaterad 2016-12-21

Ämne: Diagnostisk tillförlitlighet av metoder för att upptäcka GAD, panik, OCD, separation, social fobi, akuts stressyndrom, posttraumatiskt stressyndrom

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1. | Mesh/FT | "Anxiety Disorders/diagnosis"[Mesh:NoExp] or "Anxiety/diagnosis"[Majr:NoExp] or "Anxiety, Separation/diagnosis"[Mesh] or generalized anxiet*[fiab] or generalised anxiet*[fiab] or GAD[fiab] or general anxiety[fiab] or anxiety disorder*[fiab] or separation anxiety*[fiab] or anxiety[ti] or "Phobic Disorders/diagnosis"[Mesh] or phobic disorder*[fiab] or phobic anxiety*[fiab] OR social phobia*[fiab] or social anxiety*[fiab] OR social phobic*[fiab] or socially phobic[fiab] or "Obsessive-Compulsive Disorder/diagnosis"[Mesh] OR obsessive-compulsive disorder*[fiab] OR obsessive-compulsive neuros*[fiab] OR (obsessive[ti] AND compulsive[ti]) OR obsessive-compulsive personality[fiab] OR anankastic[ti] OR "Stress Disorders, Traumatic, Acute/diagnosis"[Mesh] or acute stress disorder*[fiab] or acute stress syndrome*[fiab] or acute stress*[fiab] or "Stress Disorders, Post-Traumatic/diagnosis"[Mesh] or post-traumatic stress[fiab] or PTSD[fiab] or posttraumatic stress[fiab] or "Panic Disorder/diagnosis"[Mesh] OR panic disorder*[fiab] OR panic attack*[fiab] OR panic syndrome*[fiab] OR panic*[ti] | 104729 |
| 2. | | "Psychometrics"[Mesh] OR "Reproducibility of Results"[Mesh] OR "Sensivity and Specificity"[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "validity"[Title/Abstract] or validation[fiab] OR "diagnostic accuracy"[Title/Abstract] OR ("sensitivity"[Title/Abstract] AND "specificity"[Title/Abstract]) OR "reproducibility"[Title/Abstract] OR "predictive value"[Title/Abstract] OR "diagnostic assessment"[fiab/abstract] OR "detect*"[fiab] OR "Validation Studies "[Publication Type] OR "gold standard"[fiab/abstract] OR predict*[ti] or reliability[fiab] or Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies[fiab] OR QUADAS[fiab] or psychometric[ti] | 1187322 |
| 3. | | gad7[fiab] OR generalized anxiety disorder 7[fiab] OR gad-7[fiab] OR beck anxiety[fiab] OR geriatric anxiety inventory[fiab] OR short anxiety screening test[fiab] OR hospital anxiety and depression scale[fiab] OR PHQ[fiab] OR patient health questionnaire[fiab] OR zung anxiety scale[fiab] OR penn state worry questionnaire[fiab] OR multicenter collaborative panic disorder severity scale[fiab] or Prime-MD[fiab] or Mini-International Neuropsychiatric Interview Version 5.0[fiab] or MINI-5[fiab] or Hospital Anxiety and Depression Scale[fiab] or HADS[fiab] or General Health Questionnaire[fiab] or GHQ[fiab] or Diagnostic Interview Schedule[fiab] or Structured Clinical Interview for DSM-III-R[fiab] or Mental Health Inventory[fiab] or MHI-5[fiab] or Schedule for Clinical Assessment in Neuropsychiatry[fiab] or Panic Disorder Severity Scale[fiab] or PDSS[fiab] or Clinical Global Impression[fiab] or Panic diary[fiab] or Hamilton Anxiety Rating Scale[fiab] or HARS[fiab] or Sheehan Panic and Anticipatory Anxiety Scale[fiab] or PAAS[fiab] or Panic and Agoraphobia Scale[fiab] or Fear Questionnaire[fiab] or Marks-Mathews Phobia Scale[fiab] or MPPS[fiab] or Sheehan | 25281 |

| | | |
|-----|---|---------|
| | Disability Scale[tiab] or Clinical Anxiety Scale[tiab] or PAAS[tiab] or Leyton Obsessional Inventory[tiab] or LOI[tiab] or Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory[tiab] or MOCI[tiab] or Padua Inventory[tiab] or Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale[tiab] or BOCS[tiab] or Multidimensional Anxiety Scale for Children[tiab] or MASC[tiab] or Child Anxiety-Related Emotional Disorders[tiab] or SCARED[tiab] or Mood and Feelings Questionnaire*[tiab] or Spence Children's Anxiety Scale[tiab] or SCAS[tiab] or Anxiety and Stress Scale-21 [tiab] or Anxiety and Stress Scales-21 [tiab] or "Short Health Anxiety Inventory"[tiab] or Florida Obsessive-Compulsive Inventory[tiab] or Posttraumatic diagnostic scale[tiab] or Mini-Social Phobia Inventory[tiab] | |
| 4. | "Psychiatric Status Rating Scales"[Mesh] OR Surveys and Questionnaires [MeSH: NoExp] OR questionnaire*[tiab] OR diagnostic tool*[tiab] OR scale*[ti] or rating scale*[tiab] or screening tool*[tiab] or screening instrument*[tiab] or diagnostic instrument*[tiab] or diagnos*[ti] or inventory[ti] | 1161243 |
| 5. | 1-4 AND English, Swedish, Danish, Norwegian | 1522 |
| 6. | 1-4 AND English, Swedish, Danish, Norwegian 2016-01-01–2016-12-21 | 131 |
| 7. | 5 AND systematic reviews, English, Swedish, Danish, Norwegian | 36 |
| 8. | 5 AND systematic reviews, English, Swedish, Danish, Norwegian 2016-01-01–2016-12-21 | 4 |
| 9. | 1 AND 2 AND 4 NOT 7 systematic reviews, English, Swedish, Danish, Norwegian | 91 |
| 10. | 1 AND 2 AND 4 NOT 7 systematic reviews, English, Swedish, Danish, Norwegian 2016-01-01–2016-12-21 | 10 |
| 11. | Anxiety Control Questionnaire[tiab] or Anxiety Disorders Interview Schedule for children[tiab] or Anxiety Screening questionnaire[tiab] or Anxiety sensitivity index[tiab] or Anxious Thoughts Inventory[tiab] or Body Sensations Questionnaire[tiab] or Brief Obsessive Compulsive Scale[tiab] or Cardiac anxiety questionnaire[tiab] or Children Revised Impact Scale[tiab] or Clinical Outcomes in Routine Evaluation[tiab] or Clinician Administered PTSD Scale[tiab] or Compulsive Activity Checklist[tiab] or Depression Anxiety Stress Scale*[tiab] or Driving Behavior Survey[tiab] or Family Accommodation Scale for obsessive-compulsive disorder[tiab] or Frost multidimensional perfectionism scale[tiab] or Generalized Anxiety Disorder Questionnaire[tiab] or Impact of event Scale[tiab] or Liebowitz Social Anxiety Scale[tiab] or Life events checklist[tiab] or Meta-cognitions Questionnaire[tiab] or Penn State Worry Questionnaire[tiab] or Personal Report of Confidence as a speaker[tiab] or Post-traumatic stress diagnostic scale[tiab] or Posttraumatic cognitions inventory[tiab] or Posttraumatic stress disorder checklist[tiab] or Screening Questionnaire for PTSD[tiab] or Self-rating anxiety scale[tiab] or Social interaction anxiety scale[tiab] or Social phobia scale[tiab] or Social phobia screening questionnaire[tiab] or State-trait Anxiety | 9161 |

| | | | |
|-----|--|--|------|
| | | Inventory[tiab] or Trauma symptom checklist[tiab] or Visual screener for common mental disorders[tiab] | |
| 12. | | 1 AND 2 AND 11 | 1769 |
| 13. | | 1 AND 2 AND 11 2016-01-01–2016-12-21 | 75 |
| 14. | | 12 AND systematic Reviews | 33 |
| 15. | | 12 AND systematic Reviews 2016-01-01–2016-12-21 | 0 |
| 16. | | 12 AND 4 | 1380 |
| 17. | | 12 AND 4 2016-01-01–2016-12-21 | 55 |

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-12-21

Ämne: Diagnostisk tillförlitlighet av metoder för att upptäcka depression

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1. | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive neuros*[tiab] or endogenous depression*[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or neurotic depression*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholia[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or mild depression[tiab] or depress*[ti] | 216267 |
| 2. | | "Psychometrics"[Mesh] OR "Reproducibility of Results"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "validity"[Title/Abstract] or validation[tiab] OR "diagnostic accuracy"[Title/Abstract] OR ("sensitivity"[Title/Abstract] AND "specificity"[Title/Abstract]) OR "reproducibility"[Title/Abstract] OR "predictive value"[Title/Abstract] OR "diagnostic assessment"[title/abstract] OR "detect*"[title] OR "Validation Studies "[Publication Type] OR "gold standard"[title/abstract] OR predict*[ti] or reliability[tiab] or Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies[tiab] OR QUADAS[tiab] or psychometric[ti] | 1280793 |
| 3. | | gad7[tiab] OR generalized anxiety disorder 7[tiab] OR gad-7[tiab] OR beck anxiety[tiab] OR geriatric anxiety inventory[tiab] OR short anxiety screening test[tiab] OR hospital anxiety and depression scale[tiab] OR PHQ[tiab] OR patient health questionnaire[tiab] OR zung anxiety scale[tiab] OR penn state worry questionnaire[tiab] OR multicenter collaborative panic disorder severity scale[tiab] or Prime-MD[tiab] or Mini-International Neuropsychiatric Interview Version 5.0[tiab] or MINI-5[tiab] or Hospital Anxiety and Depression Scale[tiab] or HADS[tiab] or General Health Questionnaire[tiab] or GHQ[tiab] or Diagnostic Interview Schedule[tiab] or Structured Clinical Interview for DSM-III-R[tiab] or Mental Health Inventory[tiab] or MHI-5[tiab] or Schedule for Clinical Assessment in Neuropsychiatry[tiab] or Panic Disorder Severity Scale[tiab] or PDSS[tiab] or Clinical Global Impression[tiab] or Panic diary[tiab] or Hamilton Anxiety Rating Scale[tiab] or HARS[tiab] or Sheehan Panic and Anticipatory Anxiety Scale[tiab] or PAAS[tiab] or Panic and Agoraphobia Scale[tiab] or Fear Questionnaire[tiab] or Marks-Mathews | 28001 |

| | | | |
|----|--|--|---------|
| | | Phobia Scale[tiab] or MPPS[tiab] or Sheehan Disability Scale[tiab] or Clinical Anxiety Scale[tiab] or PAAS[tiab] or Leyton Obsessional Inventory[tiab] or LOI[tiab] or Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory[tiab] or MOCI[tiab] or Padua Inventory[tiab] or Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale[tiab] or BOCS[tiab] or Multidimensional Anxiety Scale for Children[tiab] or MASC[tiab] or Child Anxiety-Related Emotional Disorders[tiab] or SCARED[tiab] or Mood and Feelings Questionnaire*[tiab] or Spence Children's Anxiety Scale[tiab] or SCAS[tiab] or Anxiety and Stress Scale-21 [tiab] or Anxiety and Stress Scales-21 [tiab] or "Short Health Anxiety Inventory"[tiab] or Florida Obsessive-Compulsive Inventory[tiab] or Posttraumatic diagnostic scale[tiab] or Mini-Social Phobia Inventory[tiab] | |
| 4. | | "Psychiatric Status Rating Scales"[Mesh] OR Surveys and Questionnaires [MeSH: NoExp] OR questionnaire*[tiab] OR diagnostic tool*[tiab] OR scale*[ti] or rating scale*[tiab] or screening tool*[tiab] or screening instrument*[tiab] or diagnostic instrument*[tiab] or diagnos*[ti] or inventory[ti] | 1238313 |
| 5. | | 1-4 AND systematic reviews publication date 2012-01-01–2016-12-21 | 27 |
| 6. | | 1 AND 2 and4 AND systematic review Publication date 2012-01-01–2016-12-21 | 128 |

Rad: 2d

Tillstånd: Barn och ungdomar med misstänkt depression eller ångestsyndrom

Åtgärd: MINI-KID som komplement till klinisk bedömning vid diagnostik i primärvård

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra |  |

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda MINI-KID som komplement till den kliniska bedömningen vid diagnostik i primärvården till barn och ungdomar med misstänkt depression eller ångestsyndrom.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och det saknas klinisk erfarenhet av åtgärden i primärvården.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid misstänkt depression finns symtom som karakteriseras av framför allt nedstämdhet eller minskat intresse samt något eller några av de symtom som krävs för en depressionsdiagnos, men där antalet symtom inte alltid når upp till kriterierna för egentlig depression. De vanligaste symtomen är aptitstörning, sömnstörning, brist på energi, låg självkänsla, koncentrationssvårigheter och känsla av hopplöshet. Ofta finns också kroppsliga symtom som värk, smärta och obehag. Svårighetsgraden är ofta mild till lindrig, men lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbete kan variera.

Vid misstänkt ångestsyndrom föreligger symtom som karakteriseras av framför allt ångestsymtom som i mindre eller högre grad påverkar funktionsförmågan och den sociala förmågan, utan att alltid nå upp till kriterierna för ett enskilt ångestsyndrom. Ibland förekommer ångestsymtom och depressiva symtom samtidigt, men där dessa inte är tillräckliga för att uppfylla de diagnostiska kriterierna för tillstånden egentlig depression och ångestsyndrom trots att funktionen ibland kan vara påtagligt påverkad.

Åtgärden är strukturerad intervju med Mini International Neuropsychiatric Interview for children and adolescents (MINI-KID) som komplement till klinisk bedömning i primärvård för att ställa diagnos.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma den diagnostiska tillförlitligheten av den strukturerade intervjun MINI-KID för att identifiera egentlig depression eller ångestsyndrom hos barn och ungdomar.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

För att använda strukturerade intervjuformulär korrekt förutsetts att den som ska använda sig av dem får utbildning. Det finns annars en risk för felanvändning och feltolkning av resultaten. Bristande kunskap om intervjuformulärens sensitivitet och specificitet innebär också en risk att individer får fel diagnos.

Vilka studier ingår i granskningen?

För att ingå i granskningen skulle den diagnostiska intervjun jämförts med en semistrukturerad eller strukturerad intervju eller Longitudinal, Experts, All Data procedure (LEAD), vilken är den mest optimala referensstandarderna inom det psykiatriska området. Studierna skulle ha utförts i Nordamerika, Europa, Australien eller Nya Zeeland. Populationen skulle omfatta barn och ungdomar med tecken på egentlig depression eller ångestsyndrom, det vill säga indikerad undersökning.

En studie med hög kvalitet har undersökt den diagnostiska tillförlitligheten av den strukturerade intervjun MINI-KID jämfört med Schedule for affective disorders and schizofrenia for school aged children present and lifetime version (K-SADS-PL) bland 195 barn och ungdomar som remitterats till en psykiatrisk öppenvårdsklinik [1, 2]. Sensitiviteten och specificiteten för egentlig depression var 54 respektive 87 procent. För ångestsyndromen, generaliserad ångest, paniksyndrom, agorafobi, social fobi, separationsångest, specifik fobi, tvångssyndrom (OCD) och posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) varierade sensitiviteten och specificiteten mellan 45–100 respektive 88–99 procent, där generaliserad ångest hade den lägsta och agorafobi den högsta sensitiviteten.

Det finns en studie på barn och ungdomar som remitterats till en psykiatrisk öppenvårdsklinik som undersökt den diagnostiska tillförlitligheten av MINI-KID jämfört med kliniskt samtal av psykiatriker [3]. Studien har en del metodologiska brister och oklarheter i rapporteringen av genomförandet. Studier på vuxna visar att det är troligt att det kliniska samtalet inte räcker för att diagnostisera egentlig depression eller ångestsyndrom, men att när det kliniska samtalet kompletteras med en strukturerad eller semistrukturerad intervju så ökar den diagnostiska tillförlitligheten [2, 4]. Detta gäller troligtvis även vid diagnostisering av barn och ungdomar.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier utförda i primärvård. Det behövs studier som utvärderar hur strukturerad diagnostik, som en del i en systematisk handläggning, påverkar tillfrisknande hos barn och ungdomar. Kunskapsunderlag för barn mellan 1–5 år saknas i princip.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

Referenser

1. Sheehan, DV, Sheehan, KH, Shytle, RD, Janavs, J, Bannon, Y, Rogers, JE, et al. Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID). *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(3):313-26.
2. SBU. Diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012. SBU-rapport nr 212.
3. Sylwia, A, Tomasz, A, Dorota, F, Andrzej, K. Diagnostic validity Polish language version of the questionnaire MINI-KID (Mini International Neuropsychiatry Interview for Children and Adolescent). *Compr Psychiatry*. 2014; 55(7):1744-50.
4. Olariu, E, Forero, CG, Castro-Rodriguez, JI, Rodrigo-Calvo, MT, Alvarez, P, Martin-Lopez, LM, et al. Detection of Anxiety Disorders in Primary Care: A Meta-Analysis of Assisted and Unassisted Diagnoses. *Depress Anxiety*. 2015; 32(7):471-84.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Testprestanda eller effekt | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|------------------------|--|----------------------------|--|---|-----------|
| Sensitivitet, MINI-KID | 195 (1) #1 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) Precision (-1) | |
| Specificitet, MINI-KID | 195 (1) #1 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) Precision (-1) | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Index- och referenstest | Testprestanda (sensitivitet/ specificitet) | A – Depression | B Ev. oönskade effekter | Risk för bias | Kommentar |
|---|----------------|------------------|---|-----------------------------|---|----------------|-------------------------|---------------|-----------|
| 1 | Sheehan, 2010 | Tvärsnittsstudie | Barn och ungdomar remitterade till en psykiatrisk klinik (öppenvård), 6-17 år, M=12,8 år, 58 % pojkar. USA. n=195 | I: MINI-KID R: K-SADS-PL | Egentlig depression Sens 54 % Spec 87 % Paniksyndrom Sens 64% Spec 97% Agorafobi Sens 100% Spec 88% Separationsångest Sens 67% Spec 92% Social fobi Sens 75% Spec 90% | | | Låg | |

| |
|---------------|
| Specifik fobi |
| Sens 54% |
| Spec 93% |
| OCD |
| Sens 81% |
| Spec 90% |
| PTSD |
| Sens 78% |
| Spec 99% |
| GAD |
| Sens 45% |
| Spec 92% |

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-01-14, uppdaterad 2016-12-21 Ämne: Diagnostisk tillförlitlighet av metoder för att upptäcka GAD, panik, OCD, separation, social fobi, akuts stressyndrom, posttraumatiskt stressyndrom | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | Mesh/FT | "Anxiety Disorders/diagnosis"[Mesh:NoExp] or "Anxiety/diagnosis"[Majr:NoExp] or "Anxiety, Separation/diagnosis"[Mesh] or generalized anxiet*[tiab] or generalised anxiet*[tiab] or GAD[tiab] or general anxiety[tiab] or anxiety disorder*[tiab] or separation anxiety*[tiab] or anxiety[ti] or "Phobic Disorders/diagnosis"[Mesh] or phobic disorder*[tiab] or phobic anxiety*[tiab] OR social phobia*[tiab] or social anxiety*[tiab] OR social phobic*[tiab] or socially phobic[tiab] or "Obsessive- Compulsive Disorder/diagnosis"[Mesh] OR obsessive- compulsive disorder*[tiab] OR obsessive-compulsive neuros*[tiab] OR (obsessive[ti] AND compulsive[ti]) OR obsessive-compulsive personality[tiab] OR anankastic[ti] OR "Stress Disorders, Traumatic, Acute/diagnosis"[Mesh] or acute stress disorder*[tiab] or acute stress syndrome*[tiab] or acute stress*[tiab] or "Stress Disorders, Post- Traumatic/diagnosis"[Mesh] or post-traumatic stress[tiab] or PTSD[tiab] or posttraumatic stress[tiab] or "Panic Disorder/diagnosis"[Mesh] OR panic disorder*[tiab] OR panic attack*[tiab] OR panic syndrome*[tiab] OR panic*[ti] | 104729 |
| 2. | | "Psychometrics"[Mesh] OR "Reproducibility of Results"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "validity"[Title/Abstract] or validation[tiab] OR "diagnostic accuracy"[Title/Abstract] OR ("sensitivity"[Title/Abstract] AND "specificity"[Title/Abstract]) OR "reproducibility"[Title/Abstract] OR "predictive value"[Title/Abstract] OR "diagnostic assessment"[title/abstract] OR "detect*"[title] OR "Validation Studies "[Publication Type] OR "gold standard"[title/abstract] OR predict*[ti] or reliability[tiab] or Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies[tiab] OR QUADAS[tiab] or psychometric[ti] | 1187322 |
| 3. | | gad7[tiab] OR generalized anxiety disorder 7[tiab] OR gad-7[tiab] OR beck anxiety[tiab] OR geriatric anxiety inventory[tiab] OR short anxiety screening test[tiab] OR hospital anxiety and depression scale[tiab] OR PHQ[tiab] OR patient health questionnaire[tiab] OR zung anxiety scale[tiab] OR penn state worry questionnaire[tiab] OR multicenter collaborative panic disorder severity scale[tiab] or Prime-MD[tiab] or Mini-International Neuropsychiatric Interview Version 5.0[tiab] or MINI-5[tiab] or Hospital Anxiety and Depression Scale[tiab] or HADS[tiab] or General Health Questionnaire[tiab] or GHQ[tiab] or Diagnostic Interview Schedule[tiab] or Structured Clinical Interview for DSM-III-R[tiab] or Mental Health Inventory[tiab] or MHI-5[tiab] or Schedule for Clinical Assessment in Neuropsychiatry[tiab] or Panic Disorder Severity Scale[tiab] or PDSS[tiab] or Clinical Global Impression[tiab] or Panic diary[tiab] or Hamilton Anxiety Rating Scale[tiab] or HARS[tiab] or Sheehan Panic and Anticipatory Anxiety Scale[tiab] or PAAS[tiab] or Panic and Agoraphobia Scale[tiab] or Fear Questionnaire[tiab] or Marks-Mathews Phobia Scale[tiab] or MPPS[tiab] or Sheehan | 25281 |

| | | |
|-----|---|---------|
| | Disability Scale[tiab] or Clinical Anxiety Scale[tiab] or PAAS[tiab] or Leyton Obsessional Inventory[tiab] or LOI[tiab] or Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory[tiab] or MOCI[tiab] or Padua Inventory[tiab] or Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale[tiab] or BOCS[tiab] or Multidimensional Anxiety Scale for Children[tiab] or MASC[tiab] or Child Anxiety-Related Emotional Disorders[tiab] or SCARED[tiab] or Mood and Feelings Questionnaire*[tiab] or Spence Children's Anxiety Scale[tiab] or SCAS[tiab] or Anxiety and Stress Scale-21 [tiab] or Anxiety and Stress Scales-21 [tiab] or "Short Health Anxiety Inventory"[tiab] or Florida Obsessive-Compulsive Inventory[tiab] or Posttraumatic diagnostic scale[tiab] or Mini-Social Phobia Inventory[tiab] | |
| 4. | "Psychiatric Status Rating Scales"[Mesh] OR Surveys and Questionnaires [MeSH: NoExp] OR questionnaire*[tiab] OR diagnostic tool*[tiab] OR scale*[ti] or rating scale*[tiab] or screening tool*[tiab] or screening instrument*[tiab] or diagnostic instrument*[tiab] or diagnos*[ti] or inventory[ti] | 1161243 |
| 5. | 1-4 AND English, Swedish, Danish, Norwegian | 1522 |
| 6. | 1-4 AND English, Swedish, Danish, Norwegian 2016-01-01–2016-12-21 | 131 |
| 7. | 5 AND systematic reviews, English, Swedish, Danish, Norwegian | 36 |
| 8. | 5 AND systematic reviews, English, Swedish, Danish, Norwegian 2016-01-01–2016-12-21 | 4 |
| 9. | 1 AND 2 AND 4 NOT 7 systematic reviews, English, Swedish, Danish, Norwegian | 91 |
| 10. | 1 AND 2 AND 4 NOT 7 systematic reviews, English, Swedish, Danish, Norwegian 2016-01-01–2016-12-21 | 10 |
| 11. | Anxiety Control Questionnaire[tiab] or Anxiety Disorders Interview Schedule for children[tiab] or Anxiety Screening questionnaire[tiab] or Anxiety sensitivity index[tiab] or Anxious Thoughts Inventory[tiab] or Body Sensations Questionnaire[tiab] or Brief Obsessive Compulsive Scale[tiab] or Cardiac anxiety questionnaire[tiab] or Children Revised Impact Scale[tiab] or Clinical Outcomes in Routine Evaluation[tiab] or Clinician Administered PTSD Scale[tiab] or Compulsive Activity Checklist[tiab] or Depression Anxiety Stress Scale*[tiab] or Driving Behavior Survey[tiab] or Family Accommodation Scale for obsessive-compulsive disorder[tiab] or Frost multidimensional perfectionism scale[tiab] or Generalized Anxiety Disorder Questionnaire[tiab] or Impact of event Scale[tiab] or Liebowitz Social Anxiety Scale[tiab] or Life events checklist[tiab] or Meta-cognitions Questionnaire[tiab] or Penn State Worry Questionnaire[tiab] or Personal Report of Confidence as a speaker[tiab] or Post-traumatic stress diagnostic scale[tiab] or Posttraumatic cognitions inventory[tiab] or Posttraumatic stress disorder checklist[tiab] or Screening Questionnaire for PTSD[tiab] or Self-rating anxiety scale[tiab] or Social interaction anxiety scale[tiab] or Social phobia scale[tiab] or Social phobia screening questionnaire[tiab] or State-trait Anxiety | 9161 |

| | | | |
|-----|--|--|------|
| | | Inventory[tiab] or Trauma symptom checklist[tiab] or Visual screener for common mental disorders[tiab] | |
| 12. | | 1 AND 2 AND 11 | 1769 |
| 13. | | 1 AND 2 AND 11 2016-01-01–2016-12-21 | 75 |
| 14. | | 12 AND systematic Reviews | 33 |
| 15. | | 12 AND systematic Reviews 2016-01-01–2016-12-21 | 0 |
| 16. | | 12 AND 4 | 1380 |
| 17. | | 12 AND 4 2016-01-01–2016-12-21 | 55 |

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-12-21

Ämne: Diagnostisk tillförlitlighet av metoder för att upptäcka depression

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1. | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive neuros*[tiab] or endogenous depression*[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or neurotic depression*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholia[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or mild depression[tiab] or depress*[ti] | 216267 |
| 2. | | "Psychometrics"[Mesh] OR "Reproducibility of Results"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "validity"[Title/Abstract] or validation[tiab] OR "diagnostic accuracy"[Title/Abstract] OR ("sensitivity"[Title/Abstract] AND "specificity"[Title/Abstract]) OR "reproducibility"[Title/Abstract] OR "predictive value"[Title/Abstract] OR "diagnostic assessment"[Title/Abstract] OR "detect*"[Title] OR "Validation Studies "[Publication Type] OR "gold standard"[Title/Abstract] OR predict*[ti] or reliability[tiab] or Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies[tiab] OR QUADAS[tiab] or psychometric[ti] | 1280793 |
| 3. | | gad7[tiab] OR generalized anxiety disorder 7[tiab] OR gad-7[tiab] OR beck anxiety[tiab] OR geriatric anxiety inventory[tiab] OR short anxiety screening test[tiab] OR hospital anxiety and depression scale[tiab] OR PHQ[tiab] OR patient health questionnaire[tiab] OR zung anxiety scale[tiab] OR penn state worry questionnaire[tiab] OR multicenter collaborative panic disorder severity scale[tiab] or Prime-MD[tiab] or Mini-International Neuropsychiatric Interview Version 5.0[tiab] or MINI-5[tiab] or Hospital Anxiety and Depression Scale[tiab] or HADS[tiab] or General Health Questionnaire[tiab] or GHQ[tiab] or Diagnostic Interview Schedule[tiab] or Structured Clinical Interview for DSM-III-R[tiab] or Mental Health Inventory[tiab] or MHI-5[tiab] or Schedule for Clinical Assessment in Neuropsychiatry[tiab] or Panic Disorder Severity Scale[tiab] or PDSS[tiab] or Clinical Global Impression[tiab] or Panic diary[tiab] or Hamilton Anxiety Rating Scale[tiab] or HARS[tiab] or Sheehan Panic and Anticipatory Anxiety Scale[tiab] or PAAS[tiab] or Panic and Agoraphobia Scale[tiab] | 28001 |

| | | |
|----|---|---------|
| | or Fear Questionnaire[tiab] or Marks-Mathews Phobia Scale[tiab] or MPPS[tiab] or Sheehan Disability Scale[tiab] or Clinical Anxiety Scale[tiab] or PAAS[tiab] or Leyton Obsessional Inventory[tiab] or LOI[tiab] or Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory[tiab] or MOCI[tiab] or Padua Inventory[tiab] or Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale[tiab] or BOCS[tiab] or Multidimensional Anxiety Scale for Children[tiab] or MASC[tiab] or Child Anxiety-Related Emotional Disorders[tiab] or SCARED[tiab] or Mood and Feelings Questionnaire*[tiab] or Spence Children's Anxiety Scale[tiab] or SCAS[tiab] or Anxiety and Stress Scale-21 [tiab] or Anxiety and Stress Scales-21 [tiab] or "Short Health Anxiety Inventory"[tiab] or Florida Obsessive-Compulsive Inventory[tiab] or Posttraumatic diagnostic scale[tiab] or Mini-Social Phobia Inventory[tiab] | |
| 4. | "Psychiatric Status Rating Scales"[Mesh] OR Surveys and Questionnaires [MeSH: NoExp] OR questionnaire*[tiab] OR diagnostic tool*[tiab] OR scale*[ti] or rating scale*[tiab] or screening tool*[tiab] or screening instrument*[tiab] or diagnostic instrument*[tiab] or diagnos*[ti] or inventory[ti] | 1238313 |
| 5. | 1-4 AND systematic reviews publication date 2012-01-01–2016-12-21 | 27 |
| 6. | 1 AND 2 and 4 AND systematic review Publication date 2012-01-01–2016-12-21 | 128 |

Rad: 3

Tillstånd: Barn och ungdomar med misstänkt depression eller ångestsyndrom

Åtgärd: Enbart föräldraversionen av Brief child and family phone interview (BCFPI) för att identifiera barn och ungdomar som behöver utredas vidare

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|-----------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | lcke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör inte erbjuda enbart föräldraversionen av Brief child and family phone interview (BCFPI) för att identifiera barn och ungdomar som behöver utredas vidare för misstänkt depression eller ångestsyndrom.

Motivering till rekommendation

Föräldraversionen av BCFPI har låg sensitivitet för att identifiera depression och ångestsyndrom, vilket medför att användning av enbart föräldraversionen av BCFPI ger en uppenbar risk för att många barn och ungdomar med pågående depression eller ångestsyndrom inte identifieras.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Depression och ångestsyndrom är vanliga och allvarliga tillstånd hos barn och ungdomar. BCFPI är en strukturerad telefonbaserad bedömnings- och uppföljningsintervju där vårdnadshavare besvarar frågor om psykiska symtom hos sitt barn, funktionspåverkan av dessa symtom samt egna pågående depressionssymtom. BCFPI riktar sig primärt till vårdnadshavare till barn mellan 6 och 18 år. BCFPI genererar värden på flera skalor där högre poäng indikerar större svårigheter. I de granskade studierna undersöks i vilken utsträckning BCFPI kan användas för att identifiera barn och ungdomar som behöver utredas vidare, efter att ha aktualiserats i hälso- och sjukvården på grund av oro för psykiskt mående eller funktion i vardagslivet. I denna grupp är förekomsten av depression och ångestsyndrom hög.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För barn och ungdomar som aktualiserats i hälso- och sjukvården på grund av oro för psykiskt mående eller funktion i vardagslivet har BCFPI

följande effekter:

- *Separation från föräldrarna*: cirka 43–49 procents sensitivitet (måttlig tillförlitlighet) för att identifiera patienter med diagnosen separationsångest och cirka 90–97 procents specificitet (måttlig tillförlitlighet) för att identifiera patienter utan diagnosen separationsångest
- *Hantera oro*: cirka 19–39 procents sensitivitet (måttlig tillförlitlighet) för att identifiera patienter med diagnosen generaliserat ångestsyndrom och cirka 93–97 procents specificitet (hög tillförlitlighet) för att identifiera patienter utan diagnosen generaliserat ångestsyndrom
- *Sinnesstämning*: cirka 38–56 procents sensitivitet (låg tillförlitlighet) för att identifiera patienter med depressionsdiagnos och cirka 81–89 procents specificitet (hög tillförlitlighet) för att identifiera patienter utan depressionsdiagnos
- *Internaliserade symtom*: cirka 58–62 procents sensitivitet (måttlig tillförlitlighet) för att identifiera patienter med något depressivt eller ångestrelaterat tillstånd och cirka 67–80 procents specificitet (måttlig tillförlitlighet) för att identifiera patienter utan dessa tillstånd.

Kommentar

Olika metoder för att fastställa referensdiagnos har använts i de granskade studierna

Utifrån att sensitiviteten för samtliga deltest av BCFPI är nära eller under 50 % är detta inte ett tillförlitligt test för att identifiera individer med depression eller ångestsyndrom bland barn och ungdomar upp till 18 år som aktualiserats i barn- och ungdomspsykiatri. Även det positiva prediktionsvärdet som varierar mellan 0,27 och 0,61 för de olika testskalorna antyder att ett positivt testresultat ofta har ett relativt litet värde för att avgöra om en individ har aktuellt tillstånd (om inte misstanken om tillståndet är väldigt stark).

Tillgängliga studier adresserar inte huruvida psykiatriska symtom bör utredas vidare inom primärvård eller specialistpsykiatri. Utifrån de låga sensitivitetsestimaten är det dock osannolikt att instrumentet kan ge tillförlitlig vägledning gällande på vilken vårdnivå fortsatt utredning bör ske.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter. Risken är stor att många barn och ungdomar med pågående depression eller ångestsyndrom inte identifieras med hjälp av BCFPI om det används som enda bedömningsinstrument.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 2 kohortstudier (1, 2). Sammantaget baseras slutsatserna på 666 personer för samtliga effektmått.

I Cook et al. (3) undersöks korrelationer mellan BCFPI-skolor och skolor från ett annat föräldrarapporterat formulär om psykiatriska symtom (Conners' Parent Rating Scale). Studien exkluderades eftersom strukturerad diagnostisk intervju inte användes och för att inga sensitivitets- eller specificitetsanalyser genomfördes.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes 2020-01-10

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Studier som granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | |
| Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 12 |
| Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 2 |

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år | Studie-design | Population | Index- och referenstest samt diagnostiserat tillstånd | Sensitivitet och specificitet ¹ | Testprestanda (AUC) ² | Reliabilitetsmått ³ | Prediktionsvärden ⁴ | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|----------------------------|--|---|--|---|--|---|--|--|---|
| Andersson et al., 2018 (1) | Sensitivitet/specificitetsstudie där BCFPI jämförs med diagnos fastställd genom en LEAD-procedur som referenstest. N = 267. | 267 barn och ungdomar (6-17 år) som remitterats till svenska barn- och ungdomspsykiatriska öppenvårdsmottagningar. Av dessa uppfyllde 9% diagnoskriterier för separationsångest, 6% för GAD, 30% för depression och 45% för något internaliserat syndrom. | Indextest: BCFPI med de specifika skalorna: (1) separation från föräldrarna (2) hantera oro (3) sinnesstämning (4) övergripande skala för internaliserade symtom Diagnostiserat tillstånd: Skala (1): Separationsångest Skala (2): Generaliserat ångestsyndrom Skala (3): Depression Skala (4): Något depressivt eller ångestrelaterat tillstånd Referenstest/referensdiagnos: LEAD-procedur (som inkluderade data från K-SADS). | Sensitivitet för skala (1): 43% (KI 23-66%) Specificitet för skala (1): 97% (KI 94-99%) Sensitivitet för skala (2): 19% (KI 4-46%) Specificitet för skala (2): 97% (KI 94-99%) Sensitivitet för skala (3): 56% (KI 45-67%) Specificitet för skala (3): 81% (KI 75-86%) Sensitivitet för skala (4): 62% (KI 52-70%) Specificitet för skala (4): 67% (KI 60-74%) | AUC: Skala (1): 0,90 (KI: 0,84 till 0,96) Skala (2): 0,75 (KI: 0,63 till 0,87) Skala (3): 0,78 (KI: 0,71 till 0,84) Skala (4): 0,70 (KI: 0,64, 0,76) | Kappa-värden: Skala (1): 0,45 Skala (2): 0,18 Skala (3): 0,37 Skala (4): 0,29 | PPV och NPV: Skala (1): PPV = 0,56 NPV = 0,95 Skala (2): PPV = 0,27 NPV = 0,95 Skala (3): PPV = 0,54 NPV = 0,81 Skala (4): PPV = 0,61 NPV = 0,68 | Måttlig risk för bias för samtliga test-skalar | Genomförd med stickprov från svensk barn- och ungdomspsykiatri. Majoritet av LEAD-diagnoser fastställda av en expert och ej via konsensus. Få patienter erhöLL GAD. KI för sensitivitet och specificitet rapporteras ej i studien och har estimerats i efterhand. Oklart med representativiteten i stickprovet. Cut-off-värden rapporteras. |

¹ Sensitivitet: Sannolikheten för positivt testresultat när man har sjukdomen; Specificitet: Sannolikheten för negativt testresultat när man är frisk.

² AUC: sannolikheten att en slumpmässigt vald person med sjukdomen har ett högre värde än en slumpmässigt vald person utan sjukdomen. Ett värde över 0,5 innebär att testet är bättre än slumpen.

³ Kappa-värdet är den observerade överensstämmelsen mellan observatörer justerad för sannolikheten att överensstämmelsen beror på slumpen. (Tumregel kappa-värde: ≤0,20 Dålig; 0,21–0,40 Svag; 0,41–0,60 Måttlig; 0,61–0,80 Bra; 0,81–1,00 Mycket bra).

⁴ Positivt prediktionsvärde (PPV): Sannolikheten att patienten har sjukdomen när testresultatet är positivt. Negativt prediktionsvärde (NPV): Sannolikheten att patienten inte har sjukdomen när testresultatet är negativt.

| Författare, år | Studie-design | Population | Index- och referenstest samt diagnostiserat tillstånd | Sensitivitet och specificitet ¹ | Testprestanda (AUC) ² | Reliabilitetsmått ³ | Prediktionsvärden ⁴ | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|------------------------|--|--|--|--|---|---|--|---|--|
| Boyle et al., 2009 (2) | Sensitivitet/specificitetsstudie där BCFPI jämförs med diagnos fastställd genom en strukturerad diagnostisk intervju (DISC-IV) som referenstest. N = 399. | 399 barn och ungdomar (5-17) år som efterfrågade vård på kanadensiska barn- och ungdomspsykiatriska öppenvårdsmottagningar. Av dessa uppfyllde 13% diagnoskriterier för separationsångest, 13% för GAD, 17% för depression och 30% för något internaliserat syndrom. | Indextest: BCFPI med de specifika skalorna: (1) separation från föräldrarna (2) hantera oro (3) sinnesstämning (4) övergripande skala för internaliserade symtom Diagnostiserat tillstånd: Skala (1): Separationsångest Skala (2): Generaliserat ångestsyndrom Skala (3): Depression Skala (4): Något depressivt eller ångestrelaterat tillstånd. Referenstest: DISC-IV, datorassisterad strukturerad diagnostisk intervju | Sensitivitet för skala (1): 49% (KI 35-63%) Specificitet för skala (1): 90% (KI 86-93%) Sensitivitet för skala (2): 39% (KI 26-54%) Specificitet för skala (2): 93% (KI 90-96%) Sensitivitet för skala (3): 38% (KI 26-50%) Specificitet för skala (3): 89% (KI 86-93%) Sensitivitet för skala (4): 58% (KI 49-67%) Specificitet för skala (4): 80% (KI 74-84%) | AUC: Skala (1): 0,83 Skala (2): 0,76 Skala (3): 0,75 skala (4): 0,77 (95% konfidensintervall rapporteras inte) | Kappa-värden: Skala (1): 0,37 Skala (2): 0,34 Skala (3): 0,28 Skala (4): 0,38 | PPV och NPV: Skala (1): PPV = 0,43 NPV = 0,92 Skala (2): PPV = 0,46 NPV = 0,91 Skala (3): PPV = 0,43 NPV = 0,87 Skala (4): PPV = 0,56 NPV = 0,82 | Måttlig risk för bias för samtliga test-skalar. | Socioekonomiskt belastade familjer deltog i mindre utsträckning och överensstämmelsen var lägre mellan instrumenten hos socioekonomiskt belastade familjer, vilket indikerar överskattning av överensstämmelse i studien. KI för sensitivitet och specificitet rapporteras ej i studien och har estimerats i efterhand. Cut-off-värden anges ej. |

Summering av effekt och evidensstyrka⁵

| Testmetod | Antal deltagare (antal studier) samt referens # | Sensitivitet och specificitet [95% konfidensintervall] från respektive studie | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE ⁶ | Kommentar |
|---|--|--|----------------------------------|---|---|
| Diagnos av separationsångest med hjälp av BCFPI-skalan Separation från föräldrarna | 666 (2) Andersson et al., 2018; Boyle et al., 2009 | Sensitivitet: 43% [95% KI 23-66] 49% [95% KI 35-63] Specificitet: 90% [95% KI 86-93] 97% [95% KI 94-99] | ⊕⊕⊕○ (Måttlig) ⊕⊕⊕○ (Måttlig) | <u>Sensitivitet:</u> Avdrag för smärre brister (-1) avseende tillförlitlighet, överensstämmelse, precision och publikationsbias. <u>Specificitet:</u> Avdrag för smärre brister (-1) avseende tillförlitlighet och publikationsbias. | Positivt prediktionsvärde (PPV): 43-56% Kappa-värde för överensstämmelse mellan observatörer: 0,37-0,45 Avdrag för oprecisa data gällande sensitivitet men osannolikt att nya studier kommer kunna påvisa god sensitivitet utifrån att konfidensintervallen inte korsar acceptabla estimat (~70%) |
| Diagnos av generaliserat ångestsyndrom med hjälp av BCFPI-skalan Hantera oro | 666 (2) Andersson et al., 2018; Boyle et al., 2009 | Sensitivitet: 19% [95% KI 4-46] 39% [95% KI 26-54] Specificitet: 93% (95% KI 90-96) 97% [95% KI 94-99] | ⊕⊕⊕○ (Måttlig) ⊕⊕⊕⊕ (Hög) | <u>Sensitivitet:</u> Avdrag för smärre brister (-1) avseende tillförlitlighet, överensstämmelse, precision och publikationsbias. <u>Specificitet:</u> Smärre brister som inte räcker för avdrag | Positivt prediktionsvärde (PPV): 27-46% Kappa-värde för överensstämmelse mellan observatörer: 0,18-0,34 Avdrag för oprecisa data gällande sensitivitet men osannolikt att nya studier kommer kunna påvisa god sensitivitet utifrån att konfidensintervallen inte korsar acceptabla estimat (~70%) |

⁵ Samtliga rapporterade intervall i tabellen motsvarar rapporterade värden i respektive studie.

⁶ Avdrag enligt GRADE är liknande för de olika testmetoderna: Tillförlitlighet: Små stickprov jämfört med potentiella inkluderade, möjlig underrepresentation av deltagare som skulle kunna försämra metodens tillförlitlighet, låg prevalens (underrepresentation) av depression och ångest, osäkert om stickproven är representativa för målgruppen, samt otydlighet kring val av tröskelvärde för positiv diagnos. Överensstämmelse: Avsaknad av spridningsmått gör överensstämmelsen osäker, studierna har även använt olika referensstandard. (Generellt ligger estimaten i de två studierna dock ganska nära varandra.) Publikationsbias: Enbart två studier gör att publikationsbias inte kan uteslutas. Precision: Inga spridningsmått rapporteras för varken sensitivitet eller specificitet, sensitiviteten spänner i de flesta fall över ett område som omfattar 50% och därunder, och har alltså olika relevans. Men osannolikt att nya studier skulle ändra sensitiviteten för de olika test-skalorna så mycket att den generellt ligger inom ett område som kan anses relevant.

| Testmetod | Antal deltagare (antal studier) samt referens # | Sensitivitet och specificitet [95% konfidensintervall] från respektive studie | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE ⁶ | Kommentar |
|--|---|--|----------------------------------|--|---|
| Diagnos av depression med hjälp av BCFPI-skalan Sinnesstämning | 666 (2) Anderson et al., 2018; Boyle et al., 2009 | Sensitivitet: 38% [95% KI 26-50] 56% [95% KI 45-67] Specificitet: 81% [95% KI 75-86] 89% [95% KI 86-93] | ⊕⊕○○ (Låg) ⊕⊕⊕⊕ (Hög) | <u>Sensitivitet:</u> Avdrag för smärre brister (-1) avseende tillförlitlighet, överensstämmelse och publikationsbias. Avdrag för bristande precision (-1). <u>Specificitet:</u> Smärre brister, men räcker ej för avdrag. | Positivt prediktionsvärde (PPV): 43-54% Kappa-värde för överensstämmelse mellan observatörer: 0,28-0,37 Avdrag för oprecisa data gällande sensitivitet men osannolikt att nya studier kommer kunna påvisa god sensitivitet utifrån att konfidensintervallen inte korsar acceptabla estimat (~70%) |
| Diagnos av något depressivt eller ångestrelaterat tillstånd med hjälp av BCFPI-skalan Internaliserade symptom | 666 (2) Anderson et al., 2018; Boyle et al., 2009 | Sensitivitet: 58% [95% KI 49-67] 62% [95% KI 52-70] Specificitet: 67% [95% KI 60-74] 80% [95% KI 74-84] | ⊕⊕⊕○ (Måttlig) ⊕⊕⊕○ (Måttlig) | <u>Sensitivitet:</u> Avdrag för smärre brister (-1) avseende studiekvalitet, precision och publikationsbias. <u>Specificitet:</u> Avdrag för smärre brister (-1) avseende tillförlitlighet, överensstämmelse, precision och publikationsbias. | Positivt prediktionsvärde (PPV): 56-61% Kappa-värde för överensstämmelse mellan observatörer: 0,29-0,38 |

Referenser

1. Andersson M, Bäckström M, Ivarsson T, Råstam M, Jarbin H. Validity of the brief child and family phone interview by comparison with longitudinal expert all data diagnoses in outpatients. *Scand J Child Adolesc Psychiatry Psychol.* 2018;6(2):83-90.
2. Boyle MH, Cunningham CE, Georgiades K, Cullen J, Racine Y, Pettingill P. The Brief Child and Family Phone Interview (BCFPI): 2. Usefulness in screening for child and adolescent psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry.* 2009;50(4):424-31.
3. Cook S, Leschied AW, St Pierre J, Stewart SL, den Dunnen W, Johnson AM. BCFPI Validation for a High-risk High-needs Sample of Children and Youth Admitted to Tertiary Care. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;22(2):147-52.

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2020-01-10 | | | |
|---|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Tillstånd: Misstänkt depression eller ångestsyndrom, barn och ungdomar. Åtgärd: Brief Child and Family Phone Interview (BCFPI). Kan screening med hjälp av BCFPI i en telefonintervju av kliniker (psykiatrisk sjuksköterska) identifiera behov av vård och lämplig vårdnivå. | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major/diagnosis"[Mesh] OR "Depressive Disorder/diagnosis"[Mesh:NoExp] OR depressive disorder*[tiab] OR major depression*[tiab] OR MDD[tiab] OR major depressive[tiab] OR depressive syndrome*[tiab] OR unipolar depression*[tiab] OR melancholic depression[tiab] OR depressive episode*[tiab] OR mild depression[tiab] OR mild-to-moderate depression[tiab] OR moderate depression[tiab] OR "Anxiety Disorders/diagnosis"[Mesh:NoExp] OR "Anxiety/diagnosis"[Mesh:NoExp] OR ("Anxiety Disorders"[Mesh:NoExp]) OR "Obsessive-Compulsive Disorder"[Mesh:NoExp] OR generalized anxiety[tiab] OR generalised anxiety[tiab] OR anxiety disorder*[tiab] OR separation anxiety disorder*[tiab] OR social anxiety disorder*[tiab] OR anxiety[ti] | 163672 |
| 2. | Mesh/FT | "Mass Screening/methods"[Mesh:NoExp] OR early stage*[tiab] OR early phase*[tiab] OR early warning sign*[tiab] OR first symptom*[tiab] OR early sign*[tiab] OR early symptom*[tiab] OR early[ti] | 475155 |
| 3. | Mesh/FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 3552754 |
| 4. | | 1 AND 2 AND 3 | 1625 |
| 5. | | BCFPI[tiab] OR Brief child and family phone interview[tiab] | 7 |
| 6. | | 4 AND 5 | 2 |
| 7. | | | |
| 8. | | 6 AND Filters activated: publication date from 2009-01-01, English, Ages: Child, 7-18 years | 2 |
| 9. | | 8 AND Filters activated: Meta-analysis, Systematic Reviews | 0 |
| 10. | | 8 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Clinical Trial | 0 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2020-01-13

Ämne: Tillstånd: Misstänkt depression eller ångestsyndrom, barn och ungdomar. Åtgärd: Brief Child and Family Phone Interview (BCFPI). Kan screening med hjälp av BCFPI i en telefonintervju av kliniker (psykiatrisk sjuksköterska) identifiera behov av vård och lämplig vårdnivå.

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1. | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] explode all trees and with qualifier(s): [diagnosis - DI] OR MeSH descriptor: [Depressive Disorder] this term only and with qualifier(s): [diagnosis - DI] OR ("depressive disorder*" or "major depression*" or MDD or "major depressive" or "depressive syndrome*" or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" or "moderate depression"):ti,ab,kw OR MeSH descriptor: [Anxiety Disorders] this term only and with qualifier(s): [diagnosis - DI] OR MeSH descriptor: [Anxiety] this term only and with qualifier(s): [diagnosis - DI] OR MeSH descriptor: [Anxiety Disorders] this term only OR MeSH descriptor: [Obsessive-Compulsive Disorder] this term only OR ("generalized anxiety" or "generalised anxiety" or "anxiety disorder*" or "separation anxiety disorder*" or "social anxiety disorder*"):ti,ab,kw OR (anxiety):ti | 36174 |
| 2. | | MeSH descriptor: [Mass Screening] this term only and with qualifier(s): [methods - MT] OR ("early stage*" or "early phase*" or "early warning sign*" or "first symptom*" or "early sign*" or "early symptom*"):ti,ab,kw OR (early):ti | 41866 |
| 3. | | MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees OR MeSH descriptor: [Child] explode all trees OR (youth or child* or adolescent* or teenage* or paediatric or pediatric):ti,ab,kw OR (school or young):ti | 248575 |
| 4. | | 1 AND 2 AND 3 | 185 |
| 5. | | (BCFPI or "Brief child and family phone interview"):ti,ab,kw | 1 |
| 6. | | 4 AND 5 | 0 |
| 7. | | Publication date from 2009-01-01- | |

Databas: PsycInfo Databasleverantör: Ebsco Datum: 2020-01-20

Ämne: Tillstånd: Misstänkt depression eller ångestsyndrom, barn och ungdomar. Åtgärd: Brief Child and Family Phone Interview (BCFPI). Kan screening med hjälp av BCFPI i en telefonintervju av kliniker (psykiatrisk sjuksköterska) identifiera behov av vård och lämplig vårdnivå.

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|-------------------|--|----------------------------|
| 1. | DE/ FT/TI, AB, SU | DE "Major Depression" OR (((((DE "Anxiety") OR (DE "Anxiety Disorders")) OR (DE "Separation Anxiety")) OR (DE "Generalized Anxiety Disorder")) OR (DE "Social Anxiety")) OR (DE "Obsessive Compulsive Disorder") OR TI ("depressive disorder*" OR "major depression*" OR MDD OR "major depressive" OR "depressive syndrome*" OR "unipolar depression*" OR "melancholic depression" OR "depressive episode*" OR "mild depression" OR "mild-to-moderate depression" OR "moderate depression") OR AB ("depressive disorder*" OR "major depression*" OR | 255675 |

| | | | |
|----|-------------------|--|----------|
| | | MDD OR "major depressive" OR "depressive syndrome*" OR "unipolar depression*" OR "melancholic depression" OR "depressive episode*" OR "mild depression" OR "mild-to-moderate depression" OR "moderate depression") OR SU ("depressive disorder*" OR "major depression*" OR MDD OR "major depressive" OR "depressive syndrome*" OR "unipolar depression*" OR "melancholic depression" OR "depressive episode*" OR "mild depression" OR "mild-to-moderate depression" OR "moderate depression") OR TI ("generalized anxiety" OR "generalised anxiety" OR "anxiety disorder*" OR "separation anxiety disorder*" OR "social anxiety disorder*") OR AB ("generalized anxiety" OR "generalised anxiety" OR "anxiety disorder*" OR "separation anxiety disorder*" OR "social anxiety disorder*") OR SU ("generalized anxiety" OR "generalised anxiety" OR "anxiety disorder*" OR "separation anxiety disorder*" OR "social anxiety disorder*") | |
| 2. | DE/ FT/TI, AB, SU | DE "Screening Tests" OR TI ("early stage*" OR "early phase*" OR "early warning sign*" OR "first symptom*" OR "early sign*" OR "early symptom*") OR AB ("early stage*" OR "early phase*" OR "early warning sign*" OR "first symptom*" OR "early sign*" OR "early symptom*") OR SU ("early stage*" OR "early phase*" OR "early warning sign*" OR "first symptom*" OR "early sign*" OR "early symptom*") | 28062 |
| 3. | DE/ FT/TI, AB, SU | TI (child* OR adolescent* OR teenage* OR paediatric OR pediatric OR youth OR young) OR AB (child* OR adolescent* OR teenage* OR paediatric OR pediatric OR youth) OR SU (child* OR adolescent* OR teenage* OR paediatric OR pediatric OR youth) | 1076426 |
| 4. | | 1 AND 2 AND 3 | 543 |
| 5. | | TI (BCFPI OR "Brief child and family phone interview") OR AB (BCFPI OR "Brief child and family phone interview") OR SU (BCFPI OR "Brief child and family phone interview") | 8 |
| 6. | | 4 AND 5 | 2 |
| 7. | | 5 AND Limiters - Publication Year: 2009- | 7 |
| 8. | | | |

Rad: 4

Tillstånd: Barn, ungdomar och vuxna med depression eller ångestsyndrom

Åtgärd: Somatisk anamnes och somatisk undersökning samt relevant utredning utifrån anamnesen och undersökningen

| Rekommendation | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |
| <p>Hälso- och sjukvården bör erbjuda en somatisk anamnes och undersökning samt en relevant utredning utifrån eventuella ytterligare behov av vård till personer med depression eller ångestsyndrom.</p> <p>Motivering till rekommendation Somatisk samsjuklighet är vanligt vid egentlig depression och ångestsyndrom och bidrar till förtida död. Åtgärden ökar förutsättningarna för att identifiera, följa upp och optimalt behandla somatisk sjukdom.</p> <p>Kommentar: Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.</p> | | | | | | | | | | | | | |

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid depression har depressiva symtom såsom nedstämdhet och/eller minskat intresse, förekommit under cirka 1–2 veckor, samt något eller några av de symtom som krävs för diagnosen egentlig depression, men där antalet symtom inte alltid når upp till kriterierna. De vanligaste symtomen är aptitstörning, sömnstörning, brist på energi, låg självkänsla, koncentrationssvårigheter och känsla av hopplöshet. Ofta finns också kroppsliga symtom som värk, smärta, och obehag. Vid ångestsyndrom föreligger symtom som karaktäriseras av ångestsymtom, som i mindre eller högre grad påverkar funktionsförmågan och den sociala förmågan.

Somatisk samsjuklighet är vanlig vid psykiatriska tillstånd. Individer med unipolär depression och i viss mån även de med ångestsyndrom har risk att dö upp till 5–10 år tidigare än individer som inte har dessa sjukdomar [1]. Dessutom är bristande följsamhet till medicinering och annan behandling vanlig [1]. Hos barn med psykisk ohälsa är somatisk samsjuklighet ovanligare än hos vuxna [2].

Åtgärden är somatisk anamnes och somatisk undersökning samt relevant utredning utifrån anamnesen och undersökningen. Åtgärden innebär att dokumentera livsstilsfaktorer och socioekonomisk bakgrund, vilka kan ha betydelse

delse för både den fysiska och den psykiska hälsan. Även användning av läkemedel bör dokumenteras, eftersom depression och ångestsyndrom kan vara biverkningar av dessa. Det är också viktigt att dokumentera alkoholintag och eventuell användning av droger eftersom depression och ångest även kan bero på detta. I utredningen bör relevanta laboratorieprover och andra undersökningar ingå utifrån vad anamnesen och kroppsundersökningen visar. Eventuell vidare utredning bestäms av det fortsatta sjukdomsförloppet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till mycket stor svårighetsgrad

Vilken effekt har åtgärden?

Vid depression eller ångestsyndrom hos barn, ungdomar och vuxna ger somatisk anamnes och somatisk undersökning samt relevant utredning utifrån anamnesen och undersökningen möjlighet att identifiera, följa upp och optimalt behandla somatisk sjukdom (konsensus).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av åtgärden.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information från studier om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Utifrån en systematisk litteratursökning identifierades inga studier som besvarade frågeställningen.

En patientcentrerad konsultation med somatisk anamnes har visat sig ge bra förutsättningar för en god patientkommunikation [3]. Ett strukturerat, patientcentrerat arbetssätt har också visat sig vara till god hjälp för att identifiera, undersöka, behandla och följa upp depressionstillstånd hos äldre i en primärvårdspopulation [4]. Det finns också dokumentation för att åtgärden kan förutsäga risk för framtida hjärt-kärlsjukdomar. Den har visat sig vara lika bra på att förutsäga sådana risker som riskbedömningsinstrumentet HeartScore och omfattande laboratorieundersökningar [5]. Det är rimligt att anta att också andra somatiska tillstånd än hjärt-kärlsjukdomar kan identifieras med hjälp av somatisk anamnes och somatisk undersökning samt relevant utredning utifrån anamnesen och undersökningen.

Det finns även studier som visar att den somatiska anamnesen vid en medicinsk öppenvårdsmottagning hade en avgörande betydelse när det gällde att ställa en diagnos [6]. I 82,5 procent av fallen räckte den somatiska anamnesen som underlag för att ställa en diagnos, vilken sedan kunde bekräftas vid uppföljning. Därutöver behövdes en kompletterande laboratorieundersökning i 9 procent av fallen för att sedan kunna ställa rätt diagnos. Endast i ett fall av sex, där läkaren inte kunde ställa diagnos, ledde laboratorieundersökningarna fram till att en diagnos senare kunde ställas. I 15 procent av fallen ledde den somatiska undersökningen fram till en tydligare eller en ny diagnos. Det rörde sig då i huvudsak om hjärt-kärlsjukdomar. Dessa resultat har bekräftats i senare studier [7, 8].

Konsensusutlåtande

En konsensuspanel bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden har tagit ställning till följande:

Somatisk anamnes och somatisk undersökning samt relevant utredning utifrån anamnesen och undersökningen ökar möjligheten att identifiera, följa upp och optimalt behandla somatisk sjukdom hos *vuxna* med depression eller ångestsyndrom:

- Ja: 93 procent (25 av 27 deltagare)
- Nej: 7 procent (2 av 27 deltagare).

Somatisk anamnes och somatisk undersökning samt relevant utredning utifrån anamnesen och undersökningen hos *vuxna* kan ha negativa effekter:

- Ja: 19 procent (5 av 26 deltagare)
- Nej: 81 procent (21 av 26 deltagare).

Somatisk anamnes och somatisk undersökning samt relevant utredning utifrån anamnesen och undersökningen ökar möjligheten att identifiera, följa upp och optimalt behandla somatisk sjukdom hos *barn och ungdomar* med depression eller ångestsyndrom:

- Ja: 94 procent (30 av 32 deltagare)
- Nej: 6 procent (2 av 32 deltagare).

Somatisk anamnes och somatisk undersökning samt relevant utredning utifrån anamnesen och undersökningen hos *barn och ungdomar* kan ha negativa effekter:

- Ja: 24 procent (7 av 29 deltagare)
- Nej: 76 procent (22 av 29 deltagare).

Det fanns konsensus (75 procent eller fler av paneldeltagarna valde samma svarsalternativ) för att somatisk anamnes och somatisk undersökning samt relevant utredning utifrån anamnesen och undersökningen ökar möjligheten att identifiera, följa upp och optimalt behandla somatisk sjukdom hos barn, ungdomar och vuxna med depression eller ångestsyndrom och att åtgärden inte ger negativa effekter.

Konsensuspanelens uppfattningar om åtgärden

Paneldeltagarna uppfattade att det krävs särskilda förutsättningar för att åtgärden ska fungera väl. Dessa var kopplade till tid, kompetens, organisation och individen.

Flera av deltagarna uttryckte att det måste finnas tid till konsultation och möjlighet till att undersöka personen vid upprepade tillfällen, men även att utredningen eller undersökningen inte får dra ut på tiden. Somatisk kompetens bland psykiater och personal som kan tolka och hantera resultat från olika somatiska undersökningar ansågs viktigt, samt att distriktsläkare kan behöva höja sin kompetens vad gäller somatisk anamnes och undersökning av barn med depression eller ångestsyndrom. Organisation av arbetet lyftes

av en del av deltagarna. Det handlade om vikten av ett gott samarbete mellan medicin och psykiatri, speciellt inom barnområdet, men även att det kan behövas en resursförstärkning av somatisk kompetens till psykiatrin. Relationen och dialogen med personen tog de flesta upp som en viktig aspekt. En patientcentrerad konsultation är en förutsättning och det gäller att skapa ett förtroende, lyssna på personen och bemöta denne med respekt. En tydlig information till den vuxne, ungdomen, barnet eller föräldern om syftet med åtgärden är viktigt dels för att få acceptans för åtgärden och dels för att minska oro.

Det fanns några i panelen som uppmärksammade risker med åtgärden och en handlade just om risken att skapa oro. Till exempel beskrev man att själva undersökningen och provtagningen kan skapa oro, men också positiva fynd från undersökningen eller provtagningen. Om man förlitar sig för mycket på kroppslig undersökning och provtagning ökar risken också för falskt positiva fynd, som i förlängningen skulle kunna fördröja en korrekt diagnostisering och behandling.

Saknas någon information i studierna eller från konsensusförfarandet?

Konsensuspanelen värderade inte effekten av somatisk anamnes och somatisk undersökning och relevant utredning utifrån anamnesen och undersökningen i jämförelse med någon annan åtgärd.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Referenser

1. Katon, WJ. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011; 13(1):7-23.
2. Svenska BUP-föreningen. Riktlinjer Depression 2014. Hämtad 2015-10-23 från http://www.svenskabupforeningen.se/bibliotek/kunskapsoversikter_PM/prio_riktlinjer/SFBUPRiktlinjeDepression2014.pdf.
3. Maguire, P, Pitceathly, C. Key communication skills and how to acquire them. *BMJ*. 2002; 325(7366):697-700.
4. Magnil, M, Gunnarsson, R, Bjorkelund, C. Using patient-centred consultation when screening for depression in elderly patients: a comparative pilot study. *Scand J Prim Health Care*. 2011; 29(1):51-6.
5. Petersson, U, Ostgren, CJ, Brudin, L, Nilsson, PM. A consultation-based method is equal to SCORE and an extensive laboratory-based method in predicting risk of future cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009; 16(5):536-40.
6. Hampton, JR, Harrison, MJ, Mitchell, JR, Prichard, JS, Seymour, C. Relative contributions of history-taking, physical examination, and laboratory investigation to diagnosis and management of medical outpatients. *Br Med J*. 1975; 2(5969):486-9.
7. Roshan, M, Rao, AP. A study on relative contributions of the history, physical examination and investigations in making medical diagnosis. *J Assoc Physicians India*. 2000; 48(8):771-5.

8. Yudkowsky, R, Otaki, J, Lowenstein, T, Riddle, J, Nishigori, H, Bordage, G. A hypothesis-driven physical examination learning and assessment procedure for medical students: initial validity evidence. *Med Educ.* 2009; 43(8):729-40.

Konsensuspanel

Deltagare (n):

13 Män

21 Kvinnor

2 Ingen information

Regioner deltagarna representerade (n)

4 Norra

7 Uppsala-Örebro

10 Stockholm

3 Sydöstra

6 Södra

5 Västra

1 Ingen information

Yrken deltagarna representerade (n)

33 Läkare

2 Sjuksköterska

1 Annat

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-16

Ämne: Somatisk anamnes och somatisk undersökning

| | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|----|------------|---|----------------------------|
| 1. | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive neuros*[tiab] or endogenous depression*[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or neurotic depression*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholia[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or mild depression[tiab] or depress*[ti] OR "Anxiety"[Mesh:NoExp] OR "Anxiety Disorders"[Mesh] OR generalized anxiety[tiab] OR generalised anxiety[tiab] OR anxiety[ti] OR anxiety intervention*[tiab] OR anxiety reduction[tiab] OR anxiety disorder*[tiab] OR depressive symptom*[tiab] | 290261 |
| 2. | | "Diagnosis"[Majr] OR (diagnos*[ti] NOT medline[sb]) OR "Medical History Taking"[Mesh:NoExp] OR "diagnosis" [Subheading] | 5696530 |
| 3. | | "Family Practice"[Mesh] OR "family practice"[Title/Abstract] OR "family | 354947 |

| | | | |
|----|--|---|------|
| | | practices"[Title/Abstract] OR "Primary Health Care"[Mesh] OR "primary health care"[Title/Abstract] OR "primary healthcare"[Title/Abstract] OR "primary care"[Title/Abstract] OR "Physicians, Family"[Mesh] OR "family physician"[Title/Abstract] OR "family physicians"[Title/Abstract] OR "general practice"[Title/Abstract] OR "general practices"[Title/Abstract] OR "general practitioner"[Title/Abstract] OR "general practitioners"[Title/Abstract] OR "gp"[Title/Abstract] OR "gp's"[Title/Abstract] OR "gps"[Title/Abstract] OR "gps"[Title/Abstract]OR outpatient*[tiab] | |
| 4. | | 1-3 (AND) | 8881 |
| 5. | | Filters activated: Systematic Reviews | 301 |
| 6. | | Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2004/01/01 | 563 |

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-01-29

Ämne: Somatisk anamnes och somatisk undersökning

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1 | | anxiety:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 20756 |
| 2 | | MeSH descriptor: [Anxiety Disorders] explode all trees | 2435 |
| 3 | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] explode all trees | 4737 |
| 4 | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder] this term only | 5487 |
| 5 | | MeSH descriptor: [Depression] explode all trees | 46 |
| 6 | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Treatment-Resistant] explode all trees | 15049 |
| 7 | | depression or depressive:ti (Word variations have been searched) | 2435 |
| 8 | | 1-7 (OR) | 39391 |
| 9 | | MeSH descriptor: [Medical History Taking] explode all trees | 307 |
| 10 | | MeSH descriptor: [Diagnosis] this term only | 102 |
| 111 | | somatic or urine or blood or testing or status or physical:ti (Word variations have been searched) | 46352 |
| 12 | | 9-11 (OR) | 46713 |
| 13 | | 8 AND 12 | 1594 |
| 14 | | CDSR | 16 |
| 15 | | DARE | 39 |
| 16 | | HTA | 8 |

Rad: 5

Tillstånd: Barn, ungdomar och vuxna med misstänkt depression, depression, misstänkt ångestsyndrom eller ångestsyndrom

Åtgärd: Aktiv uppföljning med planerad förnyad kontakt (kontinuitet)

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda en aktiv uppföljning med en planerad förnyad kontakt till personer med depression eller ångestsyndrom, eller med misstänkt depression eller ångestsyndrom.

Motivering till rekommendation

Åtgärden ger goda förutsättningar för att fånga upp allvarligare tillstånd och för att en effektiv behandling ges under hela sjukdomsförloppet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid misstänkt depression föreligger symtom som karakteriseras av framför allt nedstämdhet och/eller minskat intresse samt något eller några av de symtom som krävs för en depressionsdiagnos, men där antalet symtom inte alltid når upp till kriterierna för egentlig depression. De vanligaste symtomen är aptitstörning, sömnstörning, brist på energi, låg självkänsla, koncentrations-svårigheter och känsla av hopplöshet. Ofta finns också kroppsliga symtom som värk, smärta och obehag. Svårighetsgraden är ofta mild till lindrig, men lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetet kan variera.

Vid egentlig depression har de depressiva symtomen enligt ovan funnits i två veckor eller mer. Svårighetsgraden kan variera från mild till lindrig och det är inte alltid kriterier för egentlig depression uppfylls, men symtomen kan ändå påverka individens hälsa, arbets- eller funktionsförmåga.

Vid misstänkt ångestsyndrom föreligger symtom som karakteriseras av framför allt ångestsymtom som i mindre eller högre grad påverkar funktionsförmågan och den sociala förmågan, utan att alltid nå upp till kriterierna för ett enskilt ångestsyndrom. Vid ångestsyndrom dominerar ångestsymtom och det kan förekomma som akuta attacker, men också som diffus ångest, oro, rädsla samt spänning. Det finns diagnostiska kriterier för ångestsyndromen enligt såväl ICD 10 som DSM 5. De är likartade men inte identiska.

Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår) definieras utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

Depression och ångestsyndrom är vanliga. I primärvården finner man prevalenssiffror mellan 5 och 20 procent. Många söker för diffusa symtom som trötthet, stresskänslighet, sömnsvårigheter eller somatiska symtom som långvarig smärta. Dessa symtom kan tyda på egentlig depression eller ett ångestsyndrom.

Åtgärden är aktiv uppföljning med planerad förnyad kontakt. Åtgärden är ett medel för att skapa förutsättningar för kontinuitet och tillgänglighet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid depression eller ångestsyndrom hos vuxna ger kontinuitet i vården

- ökad behandlingseffekt (visst vetenskapligt underlag).

Vid kroniska sjukdomar hos vuxna ger långtidsuppföljning

- kontinuitet i vården, vilket ökar kvaliteten av vården och förbättrar hälsan (visst vetenskapligt underlag).

Behandlingsstöd i form av tillgång till sammansatta vårdåtgärder och en strukturerad organisation med kallelsesystem ger

- förutsättning för långtidsuppföljning med god kvalitet (visst vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

-

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier av kontinuitetens betydelse vid kroniska sjukdomar visar att strukturerad uppföljning med exempelvis kallelsesystem och ökad kontinuitet leder till förbättrad hälsa och bättre vårdkvalitet [1, 2]. Kontinuiteten och därmed kvaliteten har setts öka när man förändrat primärvårdens organisation så att den ökar tillgängligheten för personer med depression [2, 3].

I en systematisk litteraturoversikt studerades specifikt betydelsen av regelbundna och täta återbesök (kontinuitet). Det visade sig att symtomen minskade lika mycket bland dem som fick placebobehandling och som hade täta återbesök till läkaren (varje vecka under cirka 6 veckors observationstid), som bland dem som fått läkemedelsbehandling och haft återbesök varannan vecka. Täta återbesök stod för cirka 40 procent av placeboeffekten [4].

Studier som gäller specifikt för långvarig affektiv sjukdom visar också att stegvis *collaborative care* leder till en signifikant ökad andel patienter som fortsätter medicineringen, en ökad andel nöjda patienter och minskade depressionssymtom [2, 3].

Det saknas i stor utsträckning studier som gäller barn och ungdomar, men det förefaller rimligt att anta att ovanstående gäller också för dessa. En studie med långtidsuppföljning av *collaborative care* bland ungdomar (13–21 år) med depression visade liknande resultat som ovan vid 6-månadersuppföljningen [5]. I en studie från USA där barn och ungdomar (4–

15 år) deltog visades att om allmänläkaren hade god kännedom om barnet från tidigare konsultationer upptäcktes psykosociala problem som orsak till ohälsa i högre frekvens [6].

En ny litteratursökning efter studier publicerade mellan våren 2005 och våren 2016 gav inga nya studier som svarade på frågeställningen.

Saknas någon information i studierna?

-

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Referenser

1. Renders, CM, Valk, GD, Griffin, S, Wagner, EH, Eijk, JT, Assendelft, WJ. Interventions to improve the management of diabetes mellitus in primary care, outpatient and community settings. Cochrane Database Syst Rev. 2001; (1):CD001481.
2. Solberg, LI, Crain, AL, Sperl-Hillen, JM, Hroschikoski, MC, Engebretson, KI, O'Connor, PJ. Effect of improved primary care access on quality of depression care. Ann Fam Med. 2006; 4(1):69-74.
3. Katon, W, Von Korff, M, Lin, E, Simon, G, Walker, E, Unutzer, J, et al. Stepped collaborative care for primary care patients with persistent symptoms of depression: a randomized trial. Arch Gen Psychiatry. 1999; 56(12):1109-15.
4. Posternak, MA, Zimmerman, M. Therapeutic effect of follow-up assessments on antidepressant and placebo response rates in antidepressant efficacy trials: meta-analysis. Br J Psychiatry. 2007; 190:287-92.
5. Asarnow, JR, Jaycox, LH, Duan, N, LaBorde, AP, Rea, MM, Murray, P, et al. Effectiveness of a quality improvement intervention for adolescent depression in primary care clinics: a randomized controlled trial. JAMA. 2005; 293(3):311-9.
6. Kelleher, KJ, Childs, GE, Wasserman, RC, McInerney, TK, Nutting, PA, Gardner, WP. Insurance status and recognition of psychosocial problems. A report from the Pediatric Research in Office Settings and the Ambulatory Sentinel Practice Networks. Arch Pediatr Adolesc Med. 1997; 151(11):1109-15.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-02-17

Ämne: Misstänkt depression/ångest, aktiv uppföljning med planerad förnyad kontakt

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1. | Mesh/FT | "Anxiety Disorders/diagnosis"[Mesh] or "Depressive Disorder/diagnosis"[Mesh] or anxiety[ti] or depress*[ti] | 144953 |
| 2. | | "Patient Care Planning"[Majr] OR "Continuity of Patient Care"[Majr] OR appointment[ti] or renewed contact[ti] or planned follow up[ti] or continuity of care[tiab] or follow-up visit*[tiab] or patient monitoring[ti] or patient visit*[ti] | 48014 |
| 3. | | 1 AND 2 Publication date from 2005/01/01 | 151 (5 valda) |

Rad: 8

Tillstånd: Vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression eller ångestsyndrom

Åtgärd: Samordnat och strukturerat omhändertagande med vårdsamordnare

| Rekommendation | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|-----------------------------------|
| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda ett samordnat och strukturerat omhändertagande med vårdsamordnare till vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression eller ångestsyndrom.

Motivering till rekommendation
Åtgärden ger förutsättning för att adekvat behandling ges och ger liten till måttlig effekt på depressions- och ångestsymtom

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Lindrig till medelsvår egentlig depression eller ångestsyndrom hos vuxna kan ofta vara förenat med somatisk sjuklighet, stressutlösta besvär, psykosociala problem eller nedsatt arbetsförmåga.

Åtgärden är samordnat och strukturerat omhändertagande med vårdsamordnare. Den engelska termen är *collaborative care* och vårdsamordnare benämns *care manager*. Åtgärden ska säkerställa god kontinuitet och tillgänglighet. Förutom allmänläkaren, som har vårdansvaret, finns en vårdsamordnare, som oftast är en sjuksköterska. Vårdmodellen inleds med ett personcentrerat besök där vårdsamordnare och patient gör upp en vårdplan som kan inkludera farmakologisk, psykoterapeutisk, och psykosocial behandling samt omvårdnad. Vårdsamordnaren följer därefter upp patienten med schemalagda telefon/digitala besök (initialt varje vecka) och återkopplar regelbundet till patientansvarig läkare och vårdteam.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid egentlig depression eller ångestsyndrom, lindrig till medelsvår hos vuxna ger samordnat och strukturerat omhändertagande med vårdsamordnare

- liten till måttlig minskning på depressionssymtom (SMD 0,28–0,35) upp till 24 månader jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- liten till måttlig ökning av följsamhet till antidepressiv medicinering (relativ risk, RR, 1,22–1,47) upp till 24 månader jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)

- liten till måttlig minskning av ångestsymtom (SMD 0,20–0,33) upp till 24 månader jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- liten ökning av psykisk livskvalitet (SMD 0,20–0,26) upp till 24 månader jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- liten minskning av sjukfrånvaro (SMD 0,21) upp till 12 månader jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag).
- ingen påvisad skillnad i följsamhet till ångestmedicinering upp till 24 månader jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I den granskning som SBU genomförde 2015 ingår två systematiska översikter som inkluderar randomiserade kontrollerade studier (1,2). Slutsatser finns redovisade för förändring av depressions- och ångestsymtom, följsamhet till medicinering och livskvalitet (1) samt för sjukfrånvaro (2).

I studierna fick deltagarna förutom behandling av allmänläkare och eventuell psykoterapeut också planerat stöd av en annan person, ofta en sjuksköterska, som kontaktade patienten vid fastlagda tider under de första månaderna efter diagnos. Ett på förhand bestämt protokoll användes. Om patienten inte förbättrades som förväntat, avbröt sin behandling eller inte mådde bra av behandlingen användes utarbetade kontaktvägar mellan de inblandade vårdgivarna för att diskutera och genomföra alternativa vårdåtgärder. De flesta studierna var utförda i USA.

En välgjord systematisk översikt visade att samordnat och strukturerat omhändertagande med vårdsamordnare resulterade i minskad sjukfrånvaro (2).

En uppdaterad sökning genomfördes på Socialstyrelsen 2020. Det ledde till att referenslistan uppdaterades med en systematisk översikt (3) och tre primärstudier (4-6) som inte ändrar effekt eller evidens men stödjer nuvarande kunskapsunderlag. Den systematiska översikten från 2014 (3) inkluderar 15 randomiserade kontrollerade studier utförda i europeiska länder avseende förändrade depressionssymtom och livskvalitet.

I sökningen återfanns också en randomiserad kontrollerad studie utförd i svensk primärvård från 2018 (4) förutom två långtidsuppföljningar över tre år (5,6). Resultaten från den systematiska översikten och studien från svensk primärvård överensstämmer med resultaten från den systematiska översikten av Archer och medarbetare (1).

Ingen effekt sågs avseende förbättrade depressionssymtom eller livskvalitet vid 3-årsuppföljningarna (5,6). Dessa studier hade dock hög risk för bortfallsbias.

I studien av Björkelund och medarbetare (4) sågs effekt avseende återgång i arbete vid perioden 0-3 månader (dock inte vid perioden 4-6 månader) vilket överensstämmer med resultatet i översikten av Nieuwenhuijsen och medarbetare (2).

Samordnat och strukturerat omhändertagande med vårdsamordnare är en komplex åtgärd med flera moment. Komplexa åtgärder påverkas i högre utsträckning av kontexten än enklare åtgärder. Svensk primärvård har unika

särdrag och jämfört med övrig västerländsk primärvård är enheterna ofta större med flera läkare som arbetar tillsammans. Telefonrådgivning är väl utbyggd och sjuksköterskor i svensk primärvård tar stort eget ansvar. Tidigare har därför en osäkerhet funnits avseende överförbarhet till svenska förhållanden, men där studien av Björkelund och medarbetare visar positiva resultat.

Saknas någon information i studierna?

Ingen av studierna undersökte eventuella negativa utfall av samordnat och strukturerat omhändertagande med vårdsamordnare i primärvården.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Referenser

1. Archer J, Bower P, Gilbody S, Lovell K, Richards D, Gask L, et al. Collaborative care for depression and anxiety problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10:CD006525.
2. Nieuwenhuijsen K, Faber B, Verbeek JH, Neumeyer-Gromen A, Hees HL, Verhoeven AC, et al. Interventions to improve return to work in depressed people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014 [cited 2019 May 28];(12). Available from: <http://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006237.pub3/full>
3. Sighinolfi C, Nespeca C, Menchetti M, Levantesi P, Belvederi Murri M, Berardi D. Collaborative care for depression in European countries: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2014 Oct;77(4):247–63.
4. Björkelund C, Svenningsson I, Hange D, Udo C, Petersson E-L, Ariai N, et al. Clinical effectiveness of care managers in collaborative care for patients with depression in Swedish primary health care: a pragmatic cluster randomized controlled trial. *BMC Fam Pract.* 2018 09;19(1):28.
5. Aragonès E, Caballero A, Piñol J-L, López-Cortacans G. Persistence in the long term of the effects of a collaborative care programme for depression in primary care. *J Affect Disord.* 2014 Sep;166:36–40.
6. Richards DA, Bower P, Chew-Graham C, Gask L, Lovell K, Cape J, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of collaborative care for depression in UK primary care (CADET): a cluster randomised controlled trial. *Health Technol Assess.* 2016 Feb;20(14):1–192.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|-------------------------------|---------------------------|--|--|---|-----------|
| A – Vuxna: depressionssymtom upp till 24 månader | <i>Symtom</i> 5984 (30) #1 0–6 mån 4092 (13) #1 7–12 mån 1379 (1) #1 13–24 mån <i>Respons</i> 11250 (48) #1 0–6 mån 8001 (29) #1 7–12 mån 2983 (6) #1 13–24 mån | | | SMD -0,35–(-0,28) 95 % KI -0,46; -0,15 RR 1,29–1,32 95% KI 1,17; 1,48 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕□□ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) | Fördel CC |
| B – Vuxna, ångestsymtom upp till 12 månader | <i>Symtom</i> 876 (1) #1 0–6 mån 813 (1) #1 7–12 mån 804 (1) #1 13–24 mån <i>Respons</i> 1248 (4) #1 0–6 mån 1374 (5) #1 7–12 mån | | | SMD -0,33–(-0,20) 95 %KI -0,47; -0,19 RR 1,26–1,50 95% KI 1,11; 1,87 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕□□ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet/Överensstämmelse (-1) | Fördel CC |
| C – Vuxna, antidepressiv medicinering upp till 12 månader | 10117 (44) #1 0–6 mån 6486 (26) #1 7–12 mån 2962 (6) #1 13–24 mån | | | RR 1,22–1,47 95% KI 1,03; 1,63 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕□□ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) | Fördel CC |
| D – Vuxna, ångestmedicinering upp till 12 månader | 1144 (3) #1 0–6 mån 1225 (4) #1 7–12 mån 804 (1) #1 13–24 mån | | | RR 1,09–1,24 95% KI 0,93; 1,63 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕□□ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet/Överensstämmelse/Publicationsbias (-1) | |
| E – Vuxna, psykisk livskvalitet upp till 24 månader | 4954 (14) #1 0–6 mån 3534 (11) #1 7–12 mån 1278 (3) #1 13–24 mån | | | SMD 0,20–0,26 95 % KI 0,08; 0,43 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕□□ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) | Fördel CC |
| F – Vuxna, sjukfrånvaro upp till 12 månader | 604 (1) #2 | | | SMD -0,21 95% KI -0,37;-0,05 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕□□ | Studiekvalitet/Precision (-1) Överförbarhet (-1) | Fördel CC |

| # | Författare, år | Studie-design | Patient-population | Behandling i kontroll- och interventions-grupp | Effektmått A – Depressionsymtom | Effektmått B – Ängest-symtom | Effektmått C – Antidepressiv medicinering | Effektmått D – Ängest-medicinering | Effektmått E – Psyisk livskvalitet | Effektmått F – Sjukfrån-varo | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|---------------|--|--|---|--|--|--|--|------------------------------|----------------------------------|--|
| 1 | Archer 2012 | SÖ 79 RCT | 24308 personer med depression eller ångest | I : Collaborative care K: TAU | <p>0-6 mån 5984 patienter. SMD -0.34, 95% CI -0.41;-0.27 I² = 34%</p> <p>11 250 patienter RR 1.32, 95% CI 1.22-1.43 I² = 71%</p> <p>7-12 mån 4092 patienter SMD -0.28, 95% CI -0.41; -0.15 I² = 72%</p> <p>8001 patienter RR 1.31, 95% CI 1.17-1.48 I² = 83%</p> <p>13-24 mån 1379 patienter SMD -0.35, 95% CI -0.46;-0.24 I² not applicable (na)</p> <p>2983 patienter RR 1.29, 95% CI 1.18-1.41</p> | <p>0-6 mån 876 patienter SMD -0.30, 95% CI -0.44;-0.17 I² = na</p> <p>1248 patienter RR 1.50, 95% CI 1.21-1.87 I² = 55%</p> <p>7-12 mån 813 patienter SMD -0.33, 95% CI -0.47;-0.19 I² = na</p> <p>1374 patienter RR 1.41, 95% CI 1.18-1.69 I² = 58%</p> <p>13-24 mån</p> | <p>0-6 mån 10117 patienter RR 1.47, 95% CI 1.33-1.63 I² = 81%</p> <p>7-12 mån 6486 patienter RR 1.43, 95% CI 1.26-1.61 I² = 78%</p> <p>13-24 mån 2963 patienter RR 1.22, 95% CI 1.03-1.45 I² = 54%</p> | <p>0-6 mån 1144 patienter RR 1.24, 95% CI 0.93-1.63, I² = 56%</p> <p>7-12 mån 1225 patienter RR 1.17, 95% CI 1.03-1.32, I² = 0%</p> <p>13-24 mån 804 patienter RR 1.09, 95% CI 0.92-1.30 I² = na</p> | <p>0-6 mån 4954 patienter SMD 0.26, 95% CI 0.13-0.38 I² = 76%</p> <p>7-12 mån 3534 patienter SMD 0.20, 95% CI 0.09-0.31 I² = 58%</p> <p>13-24 mån 1278 patienter SMD 0.25, 95% CI 0.08-0.43 I² = 51%</p> | | Måttlig (gäller för alla mått) | <p>Ingen av studierna var blinda. Övervägande delen av studierna kommer från USA.</p> <p>Bedömning av heterogenitet enligt Cochraneöversikten: I² 0% to 40% might not be important, 30% to 60% might represent moderate levels of heterogeneity, 50% to 90% might represent substantial levels of heterogeneity, and 75% to 100% considerable</p> |

| # | Författare, år | Studie-design | Patient-population | Behandling i kontroll- och interventions-grupp | Effekt-mått A – Depressionssymtom | Effekt-mått B – Ängest-symtom | Effekt-mått C – Antidepressiv medicinering | Effekt-mått D – Ängest-medicinering | Effekt-mått E – Psykisk livskvalitet | Effekt-mått F – Sjukfrån-varo | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|---------------|--------------------|--|-----------------------------------|---|--|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|---|
| | | | | | $I^2 = 0\%$ | 804 patienter SMD - 0.20, 95% CI -0.34;-0.06 $I^2 = na$ | | | | | | heterogeneity (Deeks 2011). För dikotoma utfallsmått för depressions- eller ängestsymtom rapporterade studierna antingen respons eller remission. För att vara konsistent användes när det var möjligt mått på respons. Respons: minskning av depressionssymtom med > 50% från baslinjen. Remission: Frånvaro av depressionssymtom |

| # | Författare, år | Studie-design | Patient-population | Behandling i kontroll- och interventions-grupp | Effekt-mått A – Depress-ionssymtom | Effekt-mått B – Ängest-symtom | Effekt-mått C – Antide-pressiv me-dicinering | Effekt-mått D – Ängest-medicine-ring | Effekt-mått E – Psykisk livskvalitet | Effekt-mått F – Sjukfrån-varo | Risk för systema-tiska fel (bias) | Kommen-tar |
|---|-----------------------|---------------|----------------------------|--|------------------------------------|-------------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|---|-----------------------------------|---|
| | | | | | | | | | | | | eller score under defi-neirad cut-off. Recovery: Remission 4 på varandra följande veckor |
| 2 | Ni-euwenh uijzen 2014 | SÖ 23 RCT | 5996 vuxna med de-pression | I: Collabora-tive care K:TAU | | | | | | 12 mån 604 patienter antal tim-mar/vecka SMD -0.21; 95% CI -0.37;-0.05 I ² =na | Låg | |

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-02 Ämne: Care manager vid depression och/eller ångestsyndrom i primärvård | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive neuros*[tiab] or endogenous depression*[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or neurotic depression*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholia[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or mild depression[tiab] or depress*[ti] OR "Anxiety"[Mesh:NoExp] OR "Anxiety Disorders"[Mesh] OR generalised anxiety[tiab] OR generalised anxiety[tiab] OR anxiety[ti] OR anxiety intervention*[tiab] OR anxiety reduction[tiab] OR anxiety disorder*[tiab] | 282519 |
| 2. | | "Mental Health Services/organization and administration"[Mesh] OR "Nursing, Team"[Mesh:NoExp] OR care manage*[tiab] OR nurse case manag*[tiab] OR organizational intervention*[tiab] OR enhanced role[tiab] OR care team*[tiab] OR team[ti] OR teams[ti] | 60386 |
| 3. | | ((liaison nurse*[tiab] OR liaison officer*[tiab] OR liaison worker*[tiab] OR liaison aid[tiab] OR case manager[tiab] OR case managers[tiab] OR care manager[tiab] OR care managers[tiab] OR care liaison[tiab] OR care advocate[tiab] OR care advocates[tiab] OR care advocacy[tiab] OR patient advocate[tiab] OR patient advocates[tiab] OR patient advocacy[tiab] OR recipient advocate[tiab] OR recipient advocates[tiab] OR care coordinator[tiab] OR care coordinators[tiab] OR coordinator of care[tiab] OR intervention coordinator[tiab] OR intervention coordinators[tiab] OR provide coordinator[tiab] OR provider coordinators[tiab] OR service coordinator[tiab] OR service coordinators[tiab] OR care co ordinator[tiab] OR care co ordinators[tiab] OR co ordinator of care[tiab] OR intervention co ordinator[tiab] OR intervention co ordinators[tiab] OR provide co ordinator[tiab] OR provider co ordinators[tiab] OR service co ordinator[tiab] OR service co ordinators[tiab] OR key worker[tiab] OR key workers[tiab] OR community matron*[tiab] OR patient navigator[tiab] OR patient navigators[tiab])) | 6530 |
| 4. | | 2 OR 3 | 64933 |
| 5. | | 1 AND 4 | 3307 |
| 6. | | "Family Practice"[Mesh] OR "family practice"[Title/Abstract] OR "family practices"[Title/Abstract] OR "Primary Health Care"[Mesh] OR "primary health care"[Title/Abstract] OR "primary healthcare"[Title/Abstract] OR "primary care"[Title/Abstract] OR "Physicians, Family"[Mesh] OR "family physician"[Title/Abstract] OR "family physicians"[Title/Abstract] OR "general practice"[Title/Abstract] OR "general practices"[Title/Abstract] OR "general practitioner"[Title/Abstract] OR "general practitioners"[Title/Abstract] OR "gp"[Title/Abstract] OR "gp's"[Title/Abstract] OR "gps"[Title/Abstract] OR "gps"[Title/Abstract] | 246735 |

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-02 | | | |
|---|--|---|------------|
| Ämne: Care manager vid depression och/eller ångestsyndrom i primärvård | | | |
| 7. | | 5 AND 6 | 910 |
| 8. | | /Filters activated: Systematic Reviews | 69 |
| 9. | | /Filters activated: Randomized Controlled Trial | 193 |

| Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-01-12 | | | |
|---|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Care manager vid depression och/eller ångestsyndrom i primärvård | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] explode all trees | 2435 |
| 2. | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder] this term only | 4737 |
| 3. | | MeSH descriptor: [Depression] explode all trees | 5487 |
| 4. | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Treatment-Resistant] explode all trees | 46 |
| 5. | | MeSH descriptor: [Anxiety Disorders] explode all trees | 4965 |
| 6. | | MeSH descriptor: [Anxiety] this term only | 4942 |
| 7. | | depression or anxiety:ti (Word variations have been searched) | 16902 |
| 8. | | 1-7 (OR) | 28967 |
| 9. | | MeSH descriptor: [Mental Health Services] explode all trees and with qualifier(s): [Organization & administration - OG] | 333 |
| 10. | | MeSH descriptor: [Nursing, Team] this term only | 18 |
| 11. | | "care manage*" or "nurse case manag*" or "organizational intervention*" or "enhanced role" or "care team*":ti,ab,kw or team or teams:ti (Word variations have been searched) | 3088 |
| 12. | | "liaison nurse*" or "liaison officer*" or "liaison worker*" or "liaison aid" or "case manager*" or "care manager*" or "care liaison*" or "care advocates" or "care advocacy" or "patient advocates" or "patient advocacy" or "recipient advocate*" or "recipient advocates" or "key worker" or "key workers" or "community matron*" or "patient navigator*":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 618 |
| 13. | | 9-12 (OR) | 3704 |
| 14. | | 8 AND 13 | 466 |
| 15. | | CDSR | 5 |
| 16. | | DARE | 14 |
| 17. | | HTA | 3 |

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-12-17 | | | |
|---|------------|-----------|----------------------------|
| Ämne: Tillstånd: Vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression eller ångestsyndrom. | | | |
| Åtgärd: Samordnat och strukturerat omhändertagande med vårdssamordnare. | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| | | | |

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-12-17

Ämne: Tillstånd: Vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression eller ångestsyndrom.

Åtgärd: Samordnat och strukturerat omhändertagande med vårdsamordnare.

| | | | |
|-----|---------|--|------------|
| 1. | | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive neuros*[tiab] or endogenous depression*[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or neurotic depression*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholia[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or mild depression[tiab] or depress*[ti] OR "Anxiety"[Mesh:NoExp] OR "Anxiety Disorders"[Mesh] OR generalized anxiety[tiab] OR generalised anxiety[tiab] OR anxiety[ti] OR anxiety intervention*[tiab] OR anxiety reduction[tiab] OR anxiety disorder*[tiab] | 371 055 |
| 2. | | "Mental Health Services/organization and administration"[Mesh] OR "Nursing, Team"[Mesh:NoExp] OR collaborative care[tiab] OR care manage*[tiab] OR care-manage*[tiab] OR case-manage*[tiab] OR case manage*[tiab] OR nurse case manag*[tiab] OR organizational intervention*[tiab] OR nurse-led intervention[tiab] OR coordination of care[tiab] OR continuity of care[tiab] OR multi-disciplinary care[tiab] OR enhanced role[tiab] OR care team*[tiab] OR team-based care[tiab] OR team*[ti] OR self management support[tiab] OR self-management support[tiab] | 97 210 |
| 3. | | liaison nurse*[tiab] OR liaison officer*[tiab] OR liaison worker*[tiab] OR liaison aid[tiab] OR case manager*[tiab] OR care manager*[tiab] OR care liaison[tiab] OR care advocate*[tiab] OR care advocacy[tiab] OR patient advocate*[tiab] OR patient advocacy[tiab] OR recipient advocate*[tiab] OR care coordinator*[tiab] OR coordinator of care[tiab] OR intervention coordinator*[tiab] OR providers coordinator*[tiab] OR service coordinator*[tiab] OR care co ordinator*[tiab] OR co ordinator of care[tiab] OR intervention co ordinator*[tiab] OR providers co ordinator*[tiab] OR service co ordinator*[tiab] OR key worker*[tiab] OR community matron*[tiab] OR patient navigator*[tiab] | 10 676 |
| 4. | | 2 OR 3 | 102 275 |
| 5. | | 1 AND 4 | 3 503 |
| 6. | Mesh/FT | "Family Practice"[Mesh] OR family practice*[tiab] OR "Primary Health Care"[Mesh] OR primary health care[tiab] OR primary healthcare[tiab] OR primary care[tiab] OR "Physicians, Family"[Mesh] OR family physician*[tiab] OR general practice*[tiab] OR general practitioner*[tiab] OR gp[tiab] OR gp's[tiab] OR gps[tiab] | 370 430 |
| 7. | | 5 AND 6 AND Filters activated: publication date from 2010-01-01, English | 749 |
| 8. | | 7 AND Filters activated: Systematic Reviews, Meta-analysis | 39 |
| 9. | | 7 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Clinical Trial | 223 |
| 10. | | | |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2019-12-17

Ämne: Tillstånd: Vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression eller ångestsyndrom.

Åtgärd: Samordnat och strukturerat omhändertagande med vårdsamordnare.

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1. | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] explode all trees OR MeSH descriptor: [Depressive Disorder] this term only OR MeSH descriptor: [Depression] explode all trees OR MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Treatment-Resistant] explode all trees OR MeSH descriptor: [Anxiety Disorders] explode all trees OR MeSH descriptor: [Anxiety] this term only OR ("depressive disorder*" or "major depression*" or MDD or "major depressive" or "depressive neuros*" or "endogenous depression*" or "depressive syndrome*" or "neurotic depression*" or "unipolar depression*" or melancholia or "melancholic depression" or "moderate depression" or "mild depression" or "generalized anxiety" or "generalised anxiety" or "anxiety intervention*" or "anxiety reduction" or "anxiety disorder*");ti,ab,kw OR (depression or anxiety):ti | 55 232 |
| 2. | | MeSH descriptor: [Mental Health Services] explode all trees and with qualifier(s): [organization & administration - OG] OR MeSH descriptor: [Nursing, Team] this term only OR ("collaborative care" or "care manage*" or "care-manage*" or "case-manage*" or "case manage*" or "nurse case manag*" or "organizational intervention*" or "nurse-led intervention" or "coordination of care" or "continuity of care" or "multi-disciplinary care" or "enhanced role" or "care team*" or "team-based care" or "self management support" or "self-management support");ti,ab,kw OR (team*):ti | 9 830 |
| 3. | | ("liaison nurse*" or "liaison officer*" or "liaison worker*" or "liaison aid" or "case manager*" or "care manager*" or "care liaison" or "care advocate*" or "care advocacy" or "patient advocate*" or "patient advocacy" or "recipient advocate*" or "care coordinator*" or "coordinator of care" or "intervention coordinator*" or "providers coordinator*" or "service coordinator*" or "care coordinator*" or "coordinator of care" or "intervention coordinator*" or "providers coordinator*" or "service coordinator*" or "key worker*" or "community matron*" or "patient navigator*");ti,ab,kw | 5 764 |
| 4. | | 2 OR 3 | 10 967 |
| 5. | | 1 AND 4 | 1 206 |
| 6. | | MeSH descriptor: [Family Practice] explode all trees OR MeSH descriptor: [Primary Health Care] explode all trees OR MeSH descriptor: [Physicians, Family] explode all trees OR ("family practice*" or "primary health care" or "primary healthcare" or "primary care" or "family physician*" or "general practice*" or "general practitioner*" or gp or gp's or gps):ti,ab,kw | 33 251 |
| 7. | | 5 AND 6 AND Custom Date Range from 2010-01-01, CDSR | 7 |
| 8. | | 5 AND 6 AND Custom Year Range from 2010-01-01, Central | 373 |

Rad:10a

Tillstånd: Ungdomar och vuxna med depression eller ångestsyndrom

Åtgärd: Bedömning av suicidrisk med enbart instrument

| Rekommendation | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|--|
| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | | |

Hälso- och sjukvården bör inte bedöma suicidrisken med enbart instrument hos vuxna och ungdomar med depression eller ångestsyndrom.

Motivering till rekommendation
Det finns ett begränsat till starkt vetenskapligt underlag för att flertalet instrument brister i sin tillförlitlighet (låg sensitivitet eller specificitet).

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Det vetenskapliga underlaget baseras på Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU:s) systematiska litteraturoversikt: Instrument för bedömning av suicidrisk: En systematisk litteraturoversikt, rapport 242, september 2015 [1].

I Sverige dör årligen cirka 1 500 personer i suicidförsök vilket är en medelhög nivå ur ett internationellt perspektiv. Psykosociala problem och psykiska störningar som till exempel depression är ofta förekommande riskfaktorer.

Det är viktigt att kunna identifiera vilka patienter som har förhöjd risk att begå suicid men beteendet är komplext och svårt att förutsäga och forskare har därför utvecklat intervju- och skattningsinstrument med syfte att underlätta och förbättra den kliniska bedömningen av suicidrisk.

Syftet med SBU-rapporten har varit att utvärdera sådana instrument. För att ett instrument skulle anses vara tillräckligt känsligt för att prediktera suicid eller suicidförsök, sattes en minimigräns på sensitivitet till 80 procent men en lägre minimigräns för specificitet, 50 procent.

Bedömningar av självmordsrisk ingår som en viktig del i omhändertagandet av patienter i akut psykiatrisk vård, men också vid fortsatt slutenvård och uppföljning i öppenvård. I akutmedicinsk vård är det också viktigt att värdera risken för suicid hos personer som inkommer efter någon form av självskadehandling. I primärvården görs kortare eller mer omfattande suicidbedömningar vid de flesta kontakter med patienter med depression och ångest. För mer information, se SBU:s rapport [1].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För ungdomar och vuxna med depression eller ångestsyndrom har SBU dragit följande slutsatser:

- Det saknas vetenskapligt stöd för att något skattningsinstrument har tillräcklig tillförlitlighet för att användas för att förutsäga framtida suicid (80 % sensitivitet, 50 % specificitet). Instrument med hög sensitivitet kan dock fylla en funktion som pedagogiskt stöd för mindre erfarna kliniker.
- Det finns starkt vetenskapligt stöd för att skattningsinstrumentet SAD PERSONS Scale har mycket låg sensitivitet; en majoritet av personer som senare gör någon suicidhandling identifieras inte.
- Det behövs mer forskning för att klarlägga vilken tillförlitlighet de vanligen använda skattningsinstrumenten Suicide Assessment Scale (SUAS) och Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) har.
- Det saknas studier som utvärderar om suicidfrågan i depressionsskalan Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) kan predicera suicidhandling.

Ingen av de granskade instrumenten har tillräcklig tillförlitlighet för att predicera suicidhandlingar. Granskningen av instrumentet SAD PERSONS Scale visar dessutom att instrumentet inte är tillförlitligt och bör inte användas i dess nuvarande form.

Resultaten ifrågasätter inte värdet av att man gör en klinisk suicidriskbedömning men eftersom det saknas studier som utvärderar instrument som komplement till klinisk bedömning, är det oklart om instrumenten kan förbättra prediktionen av suicidhandlingar.

Trots bristen på evidens för de granskade instrumentens prediktionsförmåga kan de ha ett visst pedagogiskt värde. Instrumenten kan fungera som ett hjälpmedel för att, utöver patientens beskrivning och uppfattning av situationen, få ytterligare verifierat viktig information vid en klinisk bedömning av suicidrisk. Vidare kan instrumenten vara ett stöd för ny eller mindre erfaren personal att efterfråga viktiga riskfaktorer för suicidhandling i patientsamtalen. För mer information, se SBU:s rapport [1].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i rapporten om biverkningar eller oönskade effekter vid användningen av bedömningsinstrument. För mer information, se SBU:s rapport [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

Av de artiklar som lästes i fulltext uppfyllde 35 artiklar urvalskriterierna medan 133 artiklar exkluderades. Från artiklarna identifierades 13 instrument som bedömde risken för suicidförsök och 9 instrument som bedömde risken för suicid. Bara ett instrument hade utvärderats i primärvården, suicidfrågan i Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9).

Resultaten i rapporten är uppdelade på specialistpsykiatri, akutmedicinsk vård och primärvård.

Tillförlitligheten i resultaten påverkas av att instrumenten är utvärderade i en population där prevalensen av personer som begått självskade- eller suicidhandling är hög och som därmed har förhöjd risk att upprepa beteendet. Överförbarheten av resultaten till populationer med lägre risk är osäker. Inom primärvården, där prevalensen av personer med hög risk är betydligt lägre ökar dessutom kravet på instrumentets träffsäkerhet (sensitivitet och specificitet samt positivt och negativt prediktivt värde).

Instrumenten som beskrivs i SBU:s rapport är Beck's Hoplessness Scale (BHS), Beck's Suicide Intent Scale (SIS), Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), Edinburgh Risk of Repetition Scale (ERRS), Implicit Association Test (IAT), MINI - International Neuropsychiatric Interview, SAD PERSONS Scale, Modified SAD PERSONS Scale (MOD SAD), Scale for Suicide Ideation – Current/Worst (SSI-C/SSI-W), Suicide Assessment Scale (SUAS), Suicide Probability Scale (SPS), Manchester Self Harm Rule (MSHR), ReACT, Södersjukhuset Self-Harm Rule (SoS-4), Patient Health Questionnaire (PHQ-9) och Beck Depression Inventory (BDI).

För mer information om studiepopulationerna och instrumenten, se SBU:s rapport [1].

Saknas någon information i studierna?

Den systematiska litteratursökningen identifierade inga studier som utvärderade om patientsäkerheten blir bättre med bedömningsinstrument (med patientsäkerhet avses möjligheten att förhindra suicidhandling inom vården). För mer information, se SBU:s rapport [1]. Det saknas vetenskapligt stöd för att något av de identifierade instrumenten har tillräcklig tillförlitlighet. Detta beror delvis på att det saknas studier. Det är därmed oklart om det finns bedömningsinstrument som förbättrar diagnostiken utöver den kliniska bedömningen.

Hälsoekonomisk bedömning

Utifrån SBU-rapportens resultat har kostnadseffektivitetsanalyser inte gjorts. För information, se SBU:s rapport [1]. Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Referenser

1. SBU. Instrument för bedömning av suicidrisk. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2015. SBU-rapport nr 242. ISBN 978-91-85413-86-7.

Litteratursökning

Se bilaga 1 i SBU:s rapport (sökstrategier, publicerad på www.sbu.se/242) [1].

Rad:10b

Tillstånd: Ungdomar och vuxna med depression eller ångestsyndrom

Åtgärd: Bedömning av suicidrisk med instrument som komplement till klinisk bedömning

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|-----------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården kan bedöma suicidrisken med instrument som ett komplement till den kliniska bedömningen hos vuxna och ungdomar med depression eller ångestsyndrom.

Motivering till rekommendation

Trots att vissa instrument har otillräckligt vetenskapligt underlag eller visad låg tillförlitlighet (sensitivitet eller specificitet) kan de användas som komplement vid en klinisk suicidbedömning. Instrumenten kan ha ett värde som pedagogiskt stöd för att efterfråga viktiga riskfaktorer för suicidhandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Det vetenskapliga underlaget baseras på Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU:s) systematiska litteraturöversikt Instrument för bedömning av suicidrisk: En systematisk litteraturöversikt, rapport 242, september 2015 [1].

I Sverige dör årligen cirka 1 500 personer i suicidförsök vilket är en medelhög nivå ur ett internationellt perspektiv. Psykosociala problem och psykiska störningar som till exempel depression är ofta förekommande riskfaktorer.

Det är viktigt att kunna identifiera vilka patienter som har förhöjd risk att begå suicid men beteendet är komplext och svårt att förutsäga. För att underlätta och förbättra den kliniska bedömningen av suicidrisker har intervju- och skattningsinstrument utvecklats.

Bedömningar av suicidrisk ingår som en viktig del i omhändertagandet av patienter i akut psykiatrisk vård, men också vid fortsatt slutenvård och uppföljning i öppenvård. I akutmedicinsk vård är det också viktigt att värdera risken för suicid hos personer som inkommer efter någon form av självskadehandling. I primärvården görs kortare eller mer omfattande suicidbedömningar vid de flesta kontakter med patienter med depression och ångest. För mer information, se SBU:s rapport [1].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För ungdomar och vuxna med depression eller ångestsyndrom har SBU dragit följande slutsatser:

- Det behövs forskning som utvärderar om bedömningen av suicidrisk förbättras av att instrument används som komplement till den kliniska bedömningen. Idag saknas det studier.
- Det saknas vetenskapligt stöd för att något skattningsinstrument har tillräcklig tillförlitlighet för att användas för att förutsäga framtida suicid (80 % sensitivitet, 50 % specificitet). Instrument med hög sensitivitet kan dock fylla en funktion som pedagogiskt stöd för mindre erfarna kliniker.
- Det finns starkt vetenskapligt stöd för att skattningsinstrumentet SAD PERSONS Scale har mycket låg sensitivitet; en majoritet av personer som senare gör någon suicidhandling identifieras inte.

Trots bristen på evidens för de granskade instrumentens prediktionsförmåga kan de ha ett visst pedagogiskt värde. Instrumenten kan fungera som ett hjälpmedel för att, utöver patientens beskrivning och uppfattning av situationen, få ytterligare verifierat viktig information vid en klinisk bedömning av suicidrisk. Vidare kan instrumenten vara ett stöd för ny eller mindre erfaren personal att efterfråga viktiga riskfaktorer för suicidhandling i patientsamtalet.

Resultaten ifrågasätter inte värdet av att man gör en klinisk suicidriskbedömning men eftersom det saknas studier som utvärderar instrument som komplement till klinisk bedömning, är det oklart om instrumenten kan förbättra prediktionen av suicidhandlingar.

Ingen av de granskade instrumenten har tillräcklig tillförlitlighet för att predicera suicidhandlingar. Granskningen av instrumentet SAD PERSONS Scale visar dessutom att instrumentet inte är tillförlitligt och bör inte användas i dess nuvarande form. Instrumentet har mycket låg sensitivitet, dvs. risken är hög att missa suicidbenägna personer. För mer information, se SBU:s rapport [1].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas studier som utvärderar om bedömningen av suicidrisk förbättras av att instrument används som komplement till den kliniska bedömningen. För mer information, se SBU:s rapport [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

Det saknas studier som utvärderar om bedömningen av suicidrisk förbättras av att instrument används som komplement till den kliniska bedömningen.

Instrumenten som beskrivs i SBU:s rapport är Beck's Hopelessness Scale (BHS), Beck's Suicide Intent Scale (SIS), Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), Edinburgh Risk of Repetition Scale (ERRS), Implicit Association Test (IAT), MINI - International Neuropsychiatric Interview, SAD PERSONS Scale, Modified SAD PERSONS Scale (MOD SAD), Scale for Suicide Ideation - Current/Worst (SSI-C/SSI-W), Suicide Assessment Scale (SUAS), Suicide Probability Scale (SPS), Manchester Self Harm Rule

(MSHR), ReACT, Södersjukhuset Self-Harm Rule (SoS-4), Patient Health Questionnaire (PHQ-9) och Beck Depression Inventory (BDI).

För mer information, se SBU:s rapport [1].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier som utvärderar om bedömningen av suicidrisk förbättras av att instrument används som komplement till den kliniska bedömningen. För mer information, se SBU:s rapport [1]. Det saknas studier som utvärderar om bedömningen av suicidrisk förbättras av att instrument används som komplement till den kliniska bedömningen. Vidare saknas det vetenskapligt stöd för att något av de identifierade instrumenten har tillräcklig tillförlitlighet. Detta beror delvis också på att det saknas studier. Det är därmed oklart om det finns bedömningsinstrument som förbättrar diagnostiken utöver den kliniska bedömningen.

Hälsoekonomisk bedömning

Utifrån SBU-rapportens resultat har kostnadseffektivitetsanalyser inte gjorts. För mer information, se SBU:s rapport [1]. Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Referenser

1. SBU. Instrument för bedömning av suicidrisk. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2015. SBU-rapport nr 242. ISBN 978-91-85413-86-7.

Litteratursökning

Se bilaga 1 i SBU:s rapport (sökstrategier, publicerad på www.sbu.se/242) [1].

Rad:10c

Tillstånd: Ungdomar och vuxna med depression eller ångestsyndrom

Åtgärd: Bedömning av suicidrisk med instrumentet SAD PERSONS Scale som komplement till klinisk bedömning

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|-----------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör inte bedöma suicidrisken med instrumentet SAD PERSONS scale som ett komplement till den kliniska bedömningen hos vuxna och ungdomar med depression eller ångestsyndrom.

Motivering till rekommendation

Instrumentet SAD PERSONS Scale ska inte användas som komplement till klinisk bedömning eftersom instrumentet har mycket låg sensitivitet, vilket innebär att risken är hög att missa suicidbenägna personer.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Det vetenskapliga underlaget baseras på Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU:s) systematiska litteraturöversikt Instrument för bedömning av suicidrisk: En systematisk litteraturöversikt, rapport 242, september 2015 [1].

I Sverige dör årligen cirka 1 500 personer i suicidförsök vilket är en medelhög nivå ur ett internationellt perspektiv. Psykosociala problem och psykiska störningar som till exempel depression är ofta förekommande riskfaktorer.

Det är viktigt att kunna identifiera vilka patienter som har förhöjd risk att begå suicid men beteendet är komplext och svårt att förutsäga. För att underlätta och förbättra den kliniska bedömningen av suicidrisker har intervju- och skattningssinstrument utvecklats.

Bedömningar av suicidrisk ingår som en viktig del i omhändertagandet av patienter i akut psykiatrisk vård, men också vid fortsatt slutenvård och uppföljning i öppenvård. I akutmedicinsk vård är det också viktigt att värdera risken för suicid hos personer som inkommer efter någon form av självskadehandling. I primärvården görs kortare eller mer omfattande suicidbedömningar vid de flesta kontakter med patienter med depression och ångest. För mer information, se SBU:s rapport [1].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För ungdomar och vuxna med depression eller ångestsyndrom har SBU dragit följande slutsatser:

- Det finns starkt vetenskapligt stöd för att skattningsinstrumentet SAD PERSONS Scale har mycket låg sensitivitet; en majoritet av personer som senare gör någon suicidhandling identifieras inte.
- Det behövs forskning som utvärderar om bedömningen av suicidrisk förbättras av att instrument används som komplement till den kliniska bedömningen. Idag saknas det studier.

Granskningen av instrumentet SAD PERSONS Scale visar att instrumentet inte är tillförlitligt och bör inte användas i dess nuvarande form. Instrumentet har mycket låg sensitivitet, dvs. risken är hög att missa suicidbenägna personer.

Resultaten ifrågasätter inte värdet av att man gör en klinisk suicidriskbedömning. För mer information, se SBU:s rapport [1].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i SBU rapporten om biverkningar eller oönskade effekter vid användningen av bedömningsinstrumentet. Dessutom saknas det studier som utvärderar om bedömningen av suicidrisk förbättras av att instrument används som komplement till den kliniska bedömningen. För mer information, se SBU:s rapport [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

Det saknas studier som utvärderar om bedömningen av suicidrisk förbättras av att instrument används som komplement till den kliniska bedömningen. För mer information, se SBU:s rapport [1].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier som utvärderar om bedömningen av suicidrisk förbättras av att instrument används som komplement till den kliniska bedömningen. För mer information, se SBU:s rapport [1]. Det saknas studier som utvärderar om bedömningen av suicidrisk förbättras av att instrument används som komplement till den kliniska bedömningen.

Hälsoekonomisk bedömning

Utifrån SBU rapportens resultat har kostnadseffektivitetsanalyser inte gjorts. För information, se SBU:s rapport. För mer information, se SBU:s rapport[1]. Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Referenser

1. SBU. Instrument för bedömning av suicidrisk. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2015. SBU-rapport nr 242. ISBN 978-91-85413-86-7.

Litteratursökning

Se bilaga 1 i SBU:s rapport (sökstrategier, publicerad på www.sbu.se/242) [1].

Rad:10d

Tillstånd: Ungdomar och vuxna med depression eller ångestsyndrom

Åtgärd: Strukturerad klinisk bedömning av suicidrisk

| Rekommendation | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |
| <p>Hälso- och sjukvården bör erbjuda en strukturerad klinisk bedömning av suicidrisk till ungdomar och vuxna med depression eller ångestsyndrom.</p> <p>Motivering till rekommendation Suicid är vanligt vid depression och ångestsyndrom. Åtgärden ökar förutsättningarna för korrekt fortsatt handläggning och är en viktig del i säkerhetsplaneringen.</p> <p>Kommentar: Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande. Suicidrisken behöver kontinuerligt omprövas och det är viktigt med kunskap om den suicidala processen.</p> | | | | | | | | | | | | | |

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

I Sverige dör årligen cirka 1 500 personer i suicidförsök, vilket är en medelhög nivå ur ett internationellt perspektiv. Psykosociala problem och psykiska störningar som till exempel depression är ofta förekommande riskfaktorer. Det är viktigt att kunna identifiera vilka patienter som har förhöjd risk att begå suicid, men beteendet är komplext och svårt att förutsäga.

Kliniska bedömningar av självmordsrisk ingår som en viktig del i omhändertagandet av patienter i akut psykiatrisk vård, men också vid fortsatt slutenvård och uppföljning i öppenvård. I akutmedicinsk vård är det också viktigt att värdera risken för suicid hos personer som inkommer efter någon form av självskaedehandling. I primärvården görs kortare eller mer omfattande suicidbedömningar vid de flesta kontakter med patienter med depression och ångest.

Åtgärden innebär en strukturerad klinisk bedömning av risken för att patienten ska utföra suicidhandling. I åtgärden ingår systematisk inhämtning av relevanta anamnestiska data, bedömning av psykiskt status och en med beaktande av anamnesuppgifter, statusfynd samt kända risk- och skyddsfaktorer gjord värdering av risken för suicidhandling. I åtgärden ingår även dokumentation av en strukturerad formulering av bedömarens värdering av risken (motsvarande KVÅ-kod AU118).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För ungdomar och vuxna med depression eller ångestsyndrom leder strukturerad klinisk bedömning av suicidrisk till ökade förutsättningar för korrekt fortsatt handläggning (konsensus).

För ungdomar och vuxna med depression eller ångestsyndrom har SBU dragit följande slutsatser:

- Det behövs forskning som utvärderar om bedömningen av suicidrisk förbättras av att instrument används som komplement till den kliniska bedömningen. Idag saknas det studier.

Eftersom det saknas studier som utvärderar instrument som komplement till klinisk bedömning, är det oklart om instrumenten kan förbättra prediktionen av suicidhandlingar.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas studier som utvärderar om bedömningen av suicidrisk kan medföra negativa biverkningar. För mer information, se SBU:s rapport [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

Det saknas studier som utvärderar om den kliniska bedömningen av suicidrisk ytterligare förbättras av att instrument används som komplement till den strukturerade kliniska bedömningen se SBU:s rapport [1].

Konsensusutlåtande

En konsensuspanel bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden har tagit ställning till följande:

Bedömer du att strukturerad klinisk bedömning av suicidrisk (enligt beskrivningen ovan) hos ungdomar och vuxna med depression eller ångestsyndrom leder till ökade förutsättningar för korrekt fortsatt handläggning:

- Ja: 90,6 procent (29 av 32 deltagare)
- Nej: 9,4 procent (3 av 32 deltagare).

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier som utvärderar om bedömningen av suicidrisk förbättras av att instrument används som komplement till den strukturerade kliniska bedömningen. För mer information, se SBU:s rapport [1]. Det är därmed oklart om det finns bedömningsinstrument som förbättrar diagnostiken utöver den kliniska bedömningen.

Hälsoekonomisk bedömning

Utifrån SBU-rapportens resultat har kostnadseffektivitetsanalyser inte gjorts. För information, se SBU:s rapport [1]. Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Referenser

1. SBU. Instrument för bedömning av suicidrisk. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2015. SBU-rapport nr 242. ISBN 978-91-85413-86-7.

Konsensuspanel

Regioner deltagarna representerade (n)

2 Norra

4 Uppsala-Örebro

7 Stockholm

3 Sydöstra

8 Södra

9 Västra

Yrken deltagarna representerade (n)

15 Läkare

3 Psykolog

1 Psykoterapeut

2 Sjuksköterska

4 Socionom

8 Inget svar

Litteratursökning

Se bilaga 1 i SBU:s rapport (sökstrategier, publicerad på <http://www.sbu.se/242>) [1].

Rad: 14

Tillstånd: Barn och ungdomar med misstänkt PANS/PANDAS

Åtgärd: Diagnostik i strukturerad form och immunologisk provtagning

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | |  |

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda diagnostik i strukturerad form och immunologisk provtagning till barn och ungdomar med misstänkt PANS/PANDAS.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och det förväntas studier.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS) innebär akut debuterande (inom loppet av timmar eller dagar) tvångssyndrom (OCD) med dramatiskt allvarlig symtomutveckling och associerade neuropsykiatriska symtom, tics och andra psykiska symtom med samtidig debut. PANDAS har föreslagits bero på inflammatoriska mekanismer, vanligen efter en streptokockinfektion med grupp A beta-hemolytiska streptokocker (GABAS). Möjligheten att även andra infektioner eller provocerande faktorer kan utlösa tillståndet har lett till att ett vidare begrepp, Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndromes (PANS), utformats.

I akutskedet är differentialdiagnostiken gentemot hjärninflammation viktig och i senare skeden är gränsdragningen gentemot ”vanligt” tvångssyndrom (med flera) en betydande utmaning eftersom PANS/PANDAS angetts ha ett episodiskt förlopp (i vissa fall det så kallade sågtandade förloppet) och restsymtom kan upprätthållas eller påverkas av inlärningsmekanismer (operant betingning).

Åtgärden är diagnostisering av PANS/PANDAS i strukturerad form och immunologisk provtagning.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma den diagnostiska validiteten för PANS/PANDAS hos barn och ungdomar.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

–

Vilka studier ingår i granskningen?

De flesta studier för behandling vid PANS/PANDAS har metodologiska brister. De föreslagna diagnoskriterierna för PANS/PANDAS är symtombaserade beskrivningar som definierats utifrån kliniska fall. Symtombilden talar för en infektionsorsakad eller autoimmun neuroinflammation och har delvis likheter med Sydenhams korea och basala ganglie-encefaliter (som är tillstånd där man funnit belägg för autoimmuna reaktioner med anti-neuronala antikroppar hos en del av patienterna, men inte hos alla). Vid PANS/PANDAS är fynd av anti-neuronala antikroppar mindre vanligt, men har rapporterats (t.ex. anti-D2R vid PANDAS med choreiforma rörelser).

Gemensamt för alla neuroinflammatoriska tillstånd (encefaliter, Sydenhams korea, PANS/PANDAS) är att man med dagens kunskap och analys-teknik bara kan hitta antikroppar hos en del av patienterna, medan symtombilden kan vara nära nog identisk för både antikroppspositiva och antikroppsnegativa patienter. Falskt positiva antikroppsfynd förekommer också. Även test för en annan biologisk markör, calcium calmodulin protein kinas II (CaMK II)-aktivitet, har risk för falskt positiva och falskt negativa fynd, samt varierar mycket över tid och bör tolkas med försiktighet. Diagnos och behandling måste därför till stor del styras av den kliniska bilden och förloppet. Mycket talar för att misstänkt PANS/PANDAS bör utredas och handläggas som vid misstänkt autoimmun encefalit och det bör betonas att PANS/PANDAS är en uteslutningsdiagnos och att andra neurologiska och medicinska tillstånd ska uteslutas, bl.a. systemisk autoimmun sjukdom. ”Vanligt” tvångssyndrom och Tourette syndrom ska också uteslutas. PANS/PANDAS får i dagens kunskapsläge fortfarande betraktas som en diagnos vars validitet bör utvärderas ytterligare genom forskning, och för denna bedömning är det av avgörande betydelse att man strikt följer de föreslagna diagnoskriterierna.

Belägg för samband med streptokockinfektion är osäkra eftersom streptokockinfektioner är mycket vanliga, symtomfritt bärarskap är vanligt, och tester för streptokockantikroppar är osäkra med stor risk för både falskt positiva och falskt negativa fynd. Man har också i studier haft svårt att tidsmässigt koppla ihop streptokockinfektioner och försämringar i tics/tvångssyndrom-symtom. Undersökningar för att finna streptokock- eller andra infektioner (mycoplasma, Borrelia etc) bör genomföras baserat på kliniska misstankar, samt bedrivs energiskt och med god metodik.

PANS-kriteriet att sjukdomsdebuten ska vara akut har visat sig osäkert, eftersom mer än hälften av de 47 patienterna i en studie från Stanford PANS Clinic hade subakut, fördröjd eller smygande debut, men mycket likartad symtombild och svårighetsgrad av sjukdomen [1]. Kriteriets validitet behöver därmed prövas i nya studier.

Flera studier antyder att tvångssyndrom vid PANS/PANDAS har högre svårighetsgrad än vid vanligt tvångssyndrom men systematiska undersökningar saknas, och eftersom debuten kan vara både akut och smygande så verkar det svårt att skilja de två varianterna åt genom det. Kanske den säkr-

aste skillnaden mellan vanligt tvångssyndrom och PANS/PANDAS- tvångssyndrom är kombinationen med andra samtidigt debuterande svåra neuropsykiatriska och motoriska symtom och eventuell utvecklingsregression vid PANS/PANDAS. Svårighetsgraden vid vanligt tvångssyndrom finns väl beskriven med CYBOCS och CGI-skattning [2].

Det vetenskapliga underlaget kan sammanfattas enligt följande:

Att man vid akut debuterande svårt tvångssyndrom med eller utan tics, i akutskedet, bör beakta neuroinflammatoriska tillstånd, bl.a. PANS/PANDAS, som en möjlig etiologi, och utreda detta med medicinsk och neuropsykiatrisk anamnes inklusive infektionshistoria och bedömning enligt PANS-kriterier, samt somatisk och neurologisk status.

Om utredningen ger misstanke om neuroinflammation/PANS/PANDAS ska patienten akut bedömas inom barnmedicin eller barnneurologi för utredning om encefalit föreligger med ställningstagande om behandling. Samarbete med infektionsklinik och immunolog för att utreda och behandla infektion och immunologi kan vara aktuell.

Att man vid tvångssyndrom/tics då patienten kommer efter akutskedet, bör beakta

- neuroinflammatoriska tillstånd/PANS/PANDAS som en möjlig etiologi och utreda om debuten hade PANS-karaktär, dvs akut debuterande svårt tvångssyndrom, genom en adekvat metodologi och beaktande av problem vid retrospektiv diagnostik
- att kriterierna för PANS/PANDAS vid diagnostik enligt punkterna 1 och 2 nedan tillämpas på ett adekvat och rättvisande sätt
- att tvångssyndrom/ätstörning är allvarlig
- att svårt tvångssyndrom verkligen hade akut debut, dvs. allvarlig sjukdom (frisk, eller ökning från lindrig/måttlig)
- att de associerade psykiatriska, motoriska och neurokognitiva symtomen karaktäriserades av samma förlopp
- att de associerade psykiatriska symtomen blev svåra mätt med rimlig måttstock (t.ex. CY-BOCS, YGTSS, MASC, 5-15-formulär)
- att adekvat undersökningsmetodik används för att undersöka motorik/choreatiska symtom och neurokognitiva symtom.

Tjugotvå studier har sammanfattats [1, 3-23], varav 8 prospektiva, 2 retrospektiva och 12 fall-kontroll. En sammanvägning av studierna har inte varit möjligt på grund av heterogenitet och metodologiska brister.

I dagsläget finns fortfarande inte total enighet och vetenskapligt stöd för vad som orsakar, ingår i eller avgränsar tillståndet. De föreslagna diagnoskriterierna för PANS/PANDAS är symtombaserade beskrivningar som definierats utifrån kliniska fall.

Diagnoskriterierna för PANDAS [3], vidareutvecklade på National Institute of Mental Health:s (NIMH) websida är:

1. Kliniskt signifikanta tvångstankar, tvångshandlingar och/eller tics

2. Ovanligt abruptt symtomdebut och en recidiverande symtomkurva. Både under den initiala debuten och vid recidiv, "exploderar" symtomen i svårighetsgrad och når vanligen maximal styrka inom 24–48 timmar. Mellan episoder minskar symtomen vanligen avsevärt, och försvinner ibland helt.
3. Prepubertal debut (det finns undantag till detta kriterium). Kan förekomma hos tonåringar och vuxna.
4. Association med andra neuropsykiatriska symtom. Olika kombinationer av neuropsykiatriska symtom förekommer, såsom tvångssyndrom, tics och ADHD-liknande symtom; eller OCD, svår separationsångest och nattenures; eller tvångssyndrom, tics, hyperaktivitet och utvecklingsregression. Börjar inom 1–2 dagar från debuten av tvång, med lika dramatisk, plötslig debut. De vanligaste associerade symtomen är :
 - Svår separationsångest
 - Generaliserad ångest, ibland med panikreaktioner.
 - Motorisk hyperaktivitet, abnorma rörelser, rastlöshet.
 - Sensoriska avvikelser, t.ex. överkänslighet för ljus eller ljud, förvrängd visuell perception, och ibland syn- eller hörselhallucinationer.
 - Koncentrationssvårigheter, försämrad förmåga i skolarbetet, särskilt i matematik och visuo-spatiala uppgifter.
 - Täta urinträngningar och nydebut av nattenures
 - Irritabilitet (ibland med aggression) och emotionell labilitet. Abrupt debut av depression med suicidtankar.
 - Utvecklingsregression med humörutbrott, "baby talk" och försämrad handstil.
5. Association med streptokockinfektion.

Definitionen av diagnoskriterierna medför diagnostiska problem eftersom streptokockinfektioner är mycket vanliga hos barn, men många är också asymtomatiska bärare av bakterien. Detta leder till både över- och underdiagnostisering. Ett annat differentialdiagnostiskt problem är att tics ofta har en abrupt start och episodisk/recidiverande symtomkurva. Oklarheter uppstår, studier rapporterar olika resultat, och diagnosen blir kontroversiell. Dessutom visar longitudinella prospektiva studier inte något säkerställt kausalt samband mellan streptokockinfektioner och diagnoskriterierna [7, 9]. En expertgrupp från NIMH har därför utarbetat nya kriterier för PANS, som är symtombaserade, utan åldersbegränsning eller utan specifikation av orsak.

Diagnoskriterierna för PANS [24-26]

1. Akut, dramatisk debut av tvångssyndrom eller debut av ett allvarligt begränsat födointag.
2. Samtidig förekomst av minst två av nedanstående neurologiska eller psykiska symtom, med likartad svår symtombild och akut debut:
 - Ångest
 - Emotionell labilitet och depression
 - Irritabilitet, aggressivitet och svåra trotssymtom
 - En utvecklingsmässig tillbakagång i beteendet

- Försämrade skolprestationer
 - Sensoriska eller motoriska avvikelser
 - Somatiska tecken och symtom som inkluderar sömnstörning, enures eller ökad miktionsfrekvens
3. Symtomen kan inte förklaras av någon känd neurologisk eller annan somatisk sjukdom, som Sydenhams korea, SLE eller Tourettes syndrom. Det är viktigt att den diagnostiska utredningen vid misstänkt PANS är tillräckligt omfattande för att utesluta ovanstående sjukdomar och andra relevanta sjukdomar. Symtomens natur bör styra vilka undersökningar som krävs, t ex magnetkameraavbildning, lumbalpunktion, EEG eller andra diagnostiska test.

I dessa kriterier betonar man att PANS är en uteslutningsdiagnos och att neurologiska och medicinska tillstånd ska uteslutas, bl.a. autoimmun encefalit och systemisk autoimmun sjukdom. Vid differentiering mot ”vanligt” tvångssyndrom och andra psykiatriska tillstånd som ångestsyndrom, depression, bipolaritet, Tourettes syndrom, trauma, stressyndrom eller psykosomatiska tillstånd (som också kan ha akut debut), anges att PANS-diagnosen bör begränsas till fall med akut debut av symtom från multipla domäner.

Det finns ytterligare artiklar som beskriver PANS [25, 27, 28], PANDAS [29] streptokockinfektioner relaterade till tvångssyndrom [30, 31], laboratorieprover relaterade till streptokocker [32-34], laboratorieprover relaterade till antineuronala antikroppar [35] samt orsaker till autoimmuna encefaliter [36, 37].

Saknas någon information i studierna?

Sammantaget finns behov av mer forskning om validiteten av PANS/PANDAS-kriterierna.

- Intern konsistens i begreppen – är separationsångest, irritabilitet, utbrott, regression etcetera separata fenomen eller speglar de snarare ångestens svårighetsgrad?
- Extern konsistens – bl.a. negativa eller motsägelsefulla fynd vad gäller immunologi och biologiska markörer. Studier som undersökt PANS/PANDAS förekomst har begränsningar i validitet eftersom det ofta har handlat om selekterade patienter, där till exempel föräldrar sökt sig till PANS/PANDAS-specialister. Det finns även en risk för över- eller feldiagnostik eftersom en del studier inte haft helt strikta krav för alla diagnoskriterier.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet.

Referenser

1. Frankovich, J, Thienemann, M, Pearlstein, J, Crable, A, Brown, K, Chang, K. Multidisciplinary clinic dedicated to treating youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: presenting characteristics of the first 47 consecutive patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015; 25(1):38-47.

2. Lewin, AB, Piacentini, J, De Nadai, AS, Jones, AM, Peris, TS, Geffken, GR, et al. Defining clinical severity in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Psychol Assess.* 2014; 26(2):679-84.
3. Swedo, SE, Leonard, HL, Garvey, M, Mittleman, B, Allen, AJ, Perlmutter, S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry.* 1998; 155(2):264-71.
4. Swedo, SE, Seidlitz, J, Kovacevic, M, Latimer, ME, Hommer, R, Lougee, L, et al. Clinical presentation of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections in research and community settings. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015; 25(1):26-30.
5. Murphy, TK, Parker-Athill, EC, Lewin, AB, Storch, EA, Mutch, PJ. Cefdinir for recent-onset pediatric neuropsychiatric disorders: a pilot randomized trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015; 25(1):57-64.
6. Murphy, TK, Storch, EA, Lewin, AB, Edge, PJ, Goodman, WK. Clinical factors associated with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Pediatr.* 2012; 160(2):314-9.
7. Leckman, JF, King, RA, Gilbert, DL, Coffey, BJ, Singer, HS, Dure, LSt, et al. Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: a prospective longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011; 50(2):108-18 e3.
8. Walker, KG, Lawrenson, J, Wilmshurst, JM. Neuropsychiatric movement disorders following streptococcal infection. *Dev Med Child Neurol.* 2005; 47(11):771-5.
9. Kurlan, R, Johnson, D, Kaplan, EL, Tourette Syndrome Study, G. Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: a prospective blinded cohort study. *Pediatrics.* 2008; 121(6):1188-97.
10. Lin, H, Williams, KA, Katsovich, L, Findley, DB, Grantz, H, Lombroso, PJ, et al. Streptococcal upper respiratory tract infections and psychosocial stress predict future tic and obsessive-compulsive symptom severity in children and adolescents with Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 2010; 67(7):684-91.
11. Kiessling, LS, Marcotte, AC, Culpepper, L. Antineuronal antibodies: tics and obsessive-compulsive symptoms. *J Dev Behav Pediatr.* 1994; 15(6):421-5.
12. Pavone, P, Bianchini, R, Parano, E, Incorpora, G, Rizzo, R, Mazzone, L, et al. Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. *Pediatr Neurol.* 2004; 30(2):107-10.
13. Kirvan, CA, Swedo, SE, Kurahara, D, Cunningham, MW. Streptococcal mimicry and antibody-mediated cell signaling in the pathogenesis of Sydenham's chorea. *Autoimmunity.* 2006; 39(1):21-9.
14. Morris, CM, Pardo-Villamizar, C, Gause, CD, Singer, HS. Serum autoantibodies measured by immunofluorescence confirm a failure to differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *J Neurol Sci.* 2009; 276(1-2):45-8.
15. Singer, HS, Gause, C, Morris, C, Lopez, P, Tourette Syndrome Study, G. Serial immune markers do not correlate with clinical exacerbations in pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Pediatrics.* 2008; 121(6):1198-205.
16. Singer, HS, Mascaro-Blanco, A, Alvarez, K, Morris-Berry, C, Kawikova, I, Ben-Pazi, H, et al. Neuronal antibody biomarkers for

- Sydenham's chorea identify a new group of children with chronic recurrent episodic acute exacerbations of tic and obsessive compulsive symptoms following a streptococcal infection. *PLoS One*. 2015; 10(3):e0120499.
17. Murphy, ML, Pichichero, ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156(4):356-61.
 18. Dale, RC, Merheb, V, Pillai, S, Wang, D, Cantrill, L, Murphy, TK, et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain*. 2012; 135(Pt 11):3453-68.
 19. Brimberg, L, Benhar, I, Mascaro-Blanco, A, Alvarez, K, Lotan, D, Winter, C, et al. Behavioral, pharmacological, and immunological abnormalities after streptococcal exposure: a novel rat model of Sydenham chorea and related neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37(9):2076-87.
 20. Cox, CJ, Zuccolo, AJ, Edwards, EV, Mascaro-Blanco, A, Alvarez, K, Stoner, J, et al. Antineuronal antibodies in a heterogeneous group of youth and young adults with tics and obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015; 25(1):76-85.
 21. Morris-Berry, CM, Pollard, M, Gao, S, Thompson, C, Tourette Syndrome Study, G, Singer, HS. Anti-streptococcal, tubulin, and dopamine receptor 2 antibodies in children with PANDAS and Tourette syndrome: single-point and longitudinal assessments. *J Neuroimmunol*. 2013; 264(1-2):106-13.
 22. Stagi, S, Rigante, D, Lepri, G, Bertini, F, Matucci-Cerinic, M, Falcini, F. Evaluation of autoimmune phenomena in patients with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *Autoimmun Rev*. 2014; 13(12):1236-40.
 23. Pozzi M, PS, Bertella S, Lombardi P, Pellegrino P, Molteni M, Clementi E, Bravaccio C, Radice S. On the Possible Relationship Between Anti-Streptolysin-O Titer and Neuropsychiatric Disorders Other than PANS *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015; Jun;25(5):452-3.
 24. Swedo S, LJ, Rose N. From research subgroup to clinical syndrome: Modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). *Pediatr Therapeutics* 2:1-8. . 2012.
 25. Chang, K, Frankovich, J, Cooperstock, M, Cunningham, MW, Latimer, ME, Murphy, TK, et al. Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015; 25(1):3-13.
 26. Bejerot, S, Bruno, K, Gerland, G, Lindquist, L, Nordin, V, Pelling, H, et al. [Suspect PANDAS in children with acute neuropsychiatric symptoms. Infection behind the disease - long-term antibiotic therapy should be considered]. *Lakartidningen*. 2013; 110(41):1803-6.
 27. Frankovich, J, Thienemann, M, Rana, S, Chang, K. Five youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome of differing etiologies. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015; 25(1):31-7.
 28. Toufexis, MD, Hommer, R, Gerardi, DM, Grant, P, Rothschild, L, D'Souza, P, et al. Disordered eating and food restrictions in children with PANDAS/PANS. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015; 25(1):48-56.
 29. Perrin, EM, Murphy, ML, Casey, JR, Pichichero, ME, Runyan, DK, Miller, WC, et al. Does group A beta-hemolytic streptococcal infection

- increase risk for behavioral and neuropsychiatric symptoms in children? *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158(9):848-56.
30. Mell, LK, Davis, RL, Owens, D. Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder. *Pediatrics.* 2005; 116(1):56-60.
 31. Schrag, A, Gilbert, R, Giovannoni, G, Robertson, MM, Metcalfe, C, Ben-Shlomo, Y. Streptococcal infection, Tourette syndrome, and OCD: is there a connection? *Neurology.* 2009; 73(16):1256-63.
 32. de Oliveira, SK, Pelajo, CF. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection (PANDAS): a Controversial Diagnosis. *Curr Infect Dis Rep.* 2010; 12(2):103-9.
 33. Husby, G, van de Rijn, I, Zabriskie, JB, Abdin, ZH, Williams, RC, Jr. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med.* 1976; 144(4):1094-110.
 34. Ben-Pazi, H, Stoner, JA, Cunningham, MW. Dopamine receptor autoantibodies correlate with symptoms in Sydenham's chorea. *PLoS One.* 2013; 8(9):e73516.
 35. Singer, HS, Hong, JJ, Yoon, DY, Williams, PN. Serum autoantibodies do not differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *Neurology.* 2005; 65(11):1701-7.
 36. Hacoen, Y, Wright, S, Waters, P, Agrawal, S, Carr, L, Cross, H, et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; 84(7):748-55.
 37. Ramanathan, S, Mohammad, SS, Brilot, F, Dale, RC. Autoimmune encephalitis: recent updates and emerging challenges. *J Clin Neurosci.* 2014; 21(5):722-30.

Tabellering av relevanta studier och resultat från dessa

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Index- och referenstest | Resultat | Kommentar inklusive bedömning av risk för bias |
|---|-----------------------|-----------------------------------|---|--|--|--|
| | Swedo et al 1998 | Prospektiv | Screening telefonintervju med totalt 270 patienter med misstänkta PANDAS-symtom. 109 selekterades till klinisk undersökning, 50 patienter uppfyllde arbetsdiagnoskriterier för PANDAS (ålder M9: SD2.6) | Forskningsdiagnoskriterier utarbetade från kliniska erfarenheter (en subgrupp som identifierats bland OCD-patienter)- Kriterier: OCD/fics-diagnos, debut i barndom, abrupt debut och episodiskt förlopp, neurologiska symtom men ingen chorea, association med streptokockinfektion, | CY-BOCS tvångstankar 10.5 (SD 4.7), tvångshandlingar 9.1 (6.3) 25 patienter hade choreiforma rörelser; 36 pat hade infektion i samband med symtomdebut | Selekterad grupp från Touretteförening, Man uteslöt Sydenham's chorea, reumatisk feber och andra autoimmuna sjukdomar. |
| | Swedo et al 2015 | Retrospektiv | Review av journaldata, symtombild hos fall från 3 kliniker (n=140), applikation av PANDAS diagnoskriterier enligt Swedo 1998 | | Dokumenterad exponering för streptokocker hos 76% (inom 3 mån från symtomdebut /exacerbation) | |
| | Frankovich et al 2015 | Retrospektiv | Review av journaldata från PANS-klinik; n=47, barn med diagnos PANS | . | 19 av 47 (40%) hade akut debut, 26 hade subakut eller "insidious" debut. Symtomatologi och labprover var likartade i båda grupperna | Frångår original-PANS-kriteriet med akut debut |
| | Murphy et al 2012 | Case-control | Undersökning av multipla variabler hos 109 patienter med OCD/tics, 41 uppfyllde kriterier för PANDAS | | Signifikant vanligare i PANDAS-gruppen med dramatisk debut och definitiva remissioner (OR 1.94) | Risk cirkelargument pga urvalskriterier |
| | Murphy et al 2015 | Prospektiv | Utredning av 43 barn med diagnos PANS, beskrivning av symtomprofil | | Alla hade flera akuta komorbida symtom såsom ångest, emotionell labilitet, tics, ADHD | |
| | Leckman et al 2011 | Case-control, prospektiv, blindad | Uppföljning av 31 pat med PANDAS (ålder M 9.6) och 53 pat med icke-PANDAS OCD/Tourette/tics (ålder M 10.5) | | Ingen skillnad mellan grupperna i antal symtomförsämringar eller nya strep-infektioner. Endast 12% av strep-infektioner följdes av klinisk försämring | |
| | Walker et al. 2005 | Prospektiv | Uppföljning av 42 barn med Sydenham's chorea, 2 år | | 37 hade insjuknat i anslutning till strep-infektion. 12 hade kvar betydande symtom efter 2 år. Symtombilden utvecklades hos 6 av de 12 till PANDAS, hos 6 till Tourette, | |

| | | | | | | |
|----------------------|-----------------------------------|--|---|---|---|--|
| | | | | | och hos 1 kvarstod inlärningssvårigheter. | |
| Kurlan et al 2008 | Case-control, prospektiv, blindad | Uppföljning av 40 matchade case-control par PANDAS (M 11 år)/icke-PANDAS OCD/tics (M11,4 år), 2 års uppföljning | | | 5 av 64 (8%) av symtomförsämringar hade tidsmässigt samband med strep-infektion | |
| Lin et al. 2010 | Case-control, prospektiv, blindad | Uppföljning av 86 pat, ålder 7-17 år. 45 pat med Tourette/tics/OCD, (varav 11 med PANDAS), jämfört med 41 kontroller | | | Ingen skillnad mellan PANDAS/icke-PANDAS grupperna i antal symtomförsämringar som hade tids samband med strep-infektioner | |
| Kiessling et al 1994 | Case control | Undersökning av 19 barn med tics/OCD/ADHD jämfört med 19 kontroller | Antikroppsanalys: basala ganglieantikroppar (anti-caudatus, anti-putamen) | Ökad förekomst av basala ganglieantikroppar (anti-caudatus OR 2.0, anti-putamen OR 3.0) hos barn med tics/OCD/ADHD jämfört med kontroller | Litet sample | |
| Pavone et al. 2004 | Case control | Antikroppsanalys: basala ganglie-antikroppar hos 22 barn med PANDAS och 22 barn med strep-infektion utan PANDAS-symtom | Antikroppsanalys: basala ganglie-antikroppar | Basala ganglieantikroppar fanns hos 14/22 (64%) i PANDAS-gruppen, och hos 2/22 (9%) i icke-PANDAS-gruppen | Litet sample Sens: 64% Spec: 91% | |
| Kirvan et al 2006b | Case-control | Labtest hos barn med PANDAS (n=16) och hos kontrollgrupper med OCD, tics, ADHD, friska (n=25) | CaMKII | CaMKII signifikant högre i PANDAS-grupp vs. Kontroller | Litet sample | |
| Morris et al. 2009 | Case-control | Undersökning av barn med PANDAS (n=30), Tourette (n=30) jämfört med kontroller (n=30). | Antikroppsanalyser: anti-striatal antikroppsaktivitet | Ingen signifikant skillnad mellan grupperna | | |
| Singer et al. 2008 | Prospektiv, blindad | Undersökning av barn med PANDAS (n=12) | Analys av immunmarkörer (antikroppar mot caudatus, putamen, prefrontal cortex samt cytokiner) | Ingen korrelation mellan immunmarkörer och kliniska försämringar | Litet sample | |
| Murphy et al 2012 | Case-control | Undersökning av 109 patienter med OCD/tics, 41 uppfyllde kriterier för PANDAS | Antikroppsanalyser: ASO, anti-DNAsB | Förhöjt ASO signifikant vanligare i PANDAS-grupp. Ingen gruppskillnad i anti-DNAsB | ASO/ADNas sens 100% spec 44% | |
| Dale et al. 2012 | Case-control | Undersökning av 17 barn med basal ganglie-encefalit, 30 med Sydenham chorea, 22 med PANDAS, | Antikroppsanalyser: Anti D2R | AntiD2R förhöjda hos 12/17 med basal ganglie-encefalit, 10/30 med Sydenham chorea, 0/22 med PANDAS, 4/44 med Tourette, 0 av 67 kontroller | AntiD2R: Sens: 70% vid basal ganglie-encefalit 30% vid SC | |

| | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|---|--|---|---|---|
| | | | 44 med Tourette, och 67 kontroller | | | 0% vid PANDAS 9% vid TS Spec: (kontroller): 100% |
| Brimberg et al. 2012 | Case-control | Undersökning av 8 barn med SC och 27 barn med PANDAS med choreiforma rörelser, jämfört med kontroller (ADHD, n=5, friska kontroller n=19) | Antikroppsanalyser: Anti D1R, anti D2R | Signifikant ökad anti-D1R och D2R aktivitet hos barn med SC och PANDAS jämfört med kontroller | Litet sample | |
| Morris-Berry et al. 2013 | Case-control | Undersökning av barn med PANDAS (n=44), Tourette syndrom (n=40), jämförda med kontroller (n=24), | Antikroppsanalyser: ASO, anti-tubulin och anti-D2R antikroppar | Ingen skillnad i nivåer mellan grupperna, ingen korrelation mellan antikroppsstegring och symtomförsämringar. | | |
| Stagi et al. 2014 | Case-control | Undersökning av 77 barn med PANDAS och 197 friska kontroller | Labanalyser: T3, T4, TSH, autoantikroppar (thyroidea, gliadin, endomysium, transglutaminas, nukleära, lupus) | PANDAS-gruppen hade inte fler labvärden tydande på autoimmuna processer än kontrollerna. | | |
| Singer et al. 2015 | Prospektiv, case-control | Antikroppsanalyser hos 8 barn med PANDAS (utan choreiforma rörelser), jämfört med 70 friska kontroller | Antikroppar mot tubulin, lysogangliosid-GM1, D1 and D2 receptorer. CaMKII aktivitet | Ingen association mellan klinisk försämring och antikroppsaktivitet i PANDAS-gruppen. CaMKII var förhöjt hos 7/8 PANDAS-pat jämfört med kontroller, men anti-D2R var ej förhöjda. | Litet sample CaMKII sens 87,5%, spec 100% | |
| Pozzi et al. 2015 | Case-control | Antikroppsanalys: 203 barn med neuropsykiatriska diagnoser bl.a. ADHD n=40, autismspektrum (ASD) n=28 | ASO | ASO förhöjt (>400 U/ml) hos 50% med ASD, och hos 35% med ADHD, | | |
| Cox et al. 2015 | Case-control | Antikroppsanalyser hos 261 barn och vuxna (4-27 år) med strep-infektion och tics/OCD (inte PANDAS), jämfört med friska kontroller (n=16) | CaMKII, AntiD1R och antilyso-gangliosid IgG-antikroppar | CaMKII-aktivitet, AntiD1R- och antilyso-gangliosid IgG-antikroppar var signifikant förhöjda i tics/OCD-gruppen jämfört med kontroller | | |

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-13 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Ämne: Rad 14, 54, 55, 56, 57, 58 | | | |
| | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| Rad 14, 54-58 PANDAS/PANS | | | |
| 1 | | Pediatric Acute Onset Neuropsychiatric[tiab] OR pediatric autoimmune neuropsychiatric[tiab] OR PANS[tiab] OR PANDAS[tiab] OR childhood acute neuropsychiatric[tiab] OR CANS[tiab] OR Pediatric Acute Onset Neuropsychiatric[ot] OR pediatric autoimmune neuropsychiatric[ot] OR PANS[ot] OR PANDAS[ot] OR childhood acute neuropsychiatric[tiab] OR CANS[ot] OR PANDAS[tw] OR PANS[tw] | 1541 |
| 2 | | Filters activated: Systematic Reviews | 19 |
| 3 | | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2863290 |
| 4 | | 1 AND 3 | 372 |
| 5 | | 4 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial | 10 |
| 6 | | 4 AND Filters activated: Publication date from 2013/01/01 | 50 |
| Rad 54, 56 Behandling med antibiotika | | | |
| 7 | | "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR antibacterial agents[tiab] OR antibiotic*[tiab] | 409831 |
| 8 | | 7 AND 1 | 49 |
| Rad 55 Intravenös immunoglobulin eller plasmaferes | | | |
| 9 | | "Immunoglobulins, Intravenous"[Mesh] OR intravenous antibod*[tiab] OR IVIG[tiab] OR "Plasmapheresis"[Mesh] OR plasmapheres*[tiab] | 21519 |
| 10 | | 9 AND 1 | 19 |
| Rad 57 KBT | | | |
| 11 | | "Cognitive Therapy"[Mesh:NoExp] OR cognitive behavior*[tiab] OR cognitive behaviour*[tiab] OR cognitive therap*[tiab] OR exposure therapy[tiab] OR behavior therap*[tiab] OR behavior therap*[tiab] | 26787 |
| 12 | | 11 AND 1 | 6 |
| Rad 58 SSRI | | | |
| 13 | | "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] OR serotonin reuptake[tiab] OR Serotonin uptake[tiab] OR SSRI*[tiab] OR serotonin[ti] | 46966 |
| 14 | | 13 AND 1 | 7 |
| Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-03-03 | | | |
| Ämne: Rad 54,55,56,57,58 PANDAS | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | | pandas or "Pediatric Acute Onset Neuropsychiatric" or "pediatric autoimmune neuropsychiatric" or | 114 |

| | | | |
|---|--|---|---|
| | | "childhood acute neuropsychiatric" or "pediatric neuropsychiatric":ti,ab,kw | |
| 2 | | CDSR | 0 |
| 3 | | DARE | 0 |
| 4 | | HTA | 0 |
| 5 | | CENTRAL | |

Rad: 15:1a

Tillstånd: Nyförlösta personer

Åtgärd: Identifiera depression med EPDS

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården bör identifiera depression med EPDS hos nyförlösta ungdomar och vuxna.

Motivering till rekommendation

Det är av särskild vikt att identifiera postpartumdepression hos nyförlösta personer eftersom en depression riskerar att även påverka barnet och anhöriga. EPDS sensitivitet är något låg, vilket innebär att många nyförlösta personer med depression inte upptäcks eller identifieras med depression trots att de inte har det. EPDS är dock en effektiv åtgärd när den ingår som en del i ett systematiskt omhändertagande. Det finns klinisk erfarenhet av att åtgärden fungerar väl.

Kommentar: Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av EPDS hos partners till nyförlösta personer, men de bör också uppmärksammas för sin risk att utveckla depression.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Under de sex första månaderna efter förlossningen föreligger en ökad risk för depression. Prevalensen är upp till 15 procent [1]. Dessa depressioner skiljer sig inte från andra depressioner, men depression hos en förälder under barnets första levnadsår kan få konsekvenser för barnet och dess tidiga utveckling och anknytning [1].

Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) är ett självskattningsformulär med tio frågor som utvecklats för att identifiera postpartumdepression hos nyförlösta kvinnor. I Sverige rekommenderas ett tröskelvärde på 12/13 poäng för trolig depression. Många studier har dock använt 10 som ett tröskelvärde. EPDS har även testats för att identifiera depressiva symtom hos pappor till nyfödda barn (då ibland kallad EDS).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Hos nyförlösta kvinnor har EPDS

- en sensitivitet på 72 procent (95% konfidensintervall, KI, 67–76) (begränsat vetenskapligt underlag)
- en specificitet på 88 procent (KI 86–89) (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Hos nyförlösta kvinnor ger EPDS och efterföljande systematiskt omhändertagande

- en liten till måttlig minskning av depressionssymtom (SMD 0,33, KI 0,15–0,52) jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma EPDS sensitivitet och specificitet hos nyblivna pappor.

Det saknas studier på den vidare gruppen nyblivna föräldrar som inte själva fött barn – till exempel nyblivna icke-biologiska föräldrar.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

På samhällsnivå kan åtgärder som överdiagnostiserar och därmed eventuellt överbehandlar ett tillstånd medföra minskade resurser till patientgrupper med större behov och andra mer effektiva insatser. Det finns en risk att EPDS ger både falskt positiva och falskt negativa svar. Det vill säga instrumentets träffsäkerhet är något låg eller osäker, vilket medför viss risk för att personer som inte är deprimerade klassificeras som sjuka. Instrumentet är inte heller tillräckligt känsligt för att upptäcka alla som har depression, vilket kan innebära att en förnyad undersökning och behandling fördröjs med en förvärring av tillståndet som resultat, eftersom både hälso- och sjukvården och individen invaggas i en falsk trygghet att depression inte föreligger. Det finns däremot inga studier som studerat eventuella negativa effekter av att använda EPDS och efterföljande handläggning [2].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter av randomiserade kontrollerade studier (RCT) och tre RCT [2-6]. Slutsatserna för EPDS sensitivitet och specificitet för nyförlösta kvinnor baseras på 8 RCT med 2 438 deltagare. Slutsatserna om effekten av EPDS och efterföljande systematiskt omhändertagande på depressionssymtom baseras på 5 RCT med 1 862 kvinnor. En senare publicerad systematisk översikt bekräftar resultatet för EPDS diagnostiska tillförlitlighet och nytta med att identifiera postpartumdepression med EPDS [7]. Slutsatserna om EPDS sensitivitet och specificitet för nyblivna pappor baseras på 3 RCT med 1 002 deltagare.

Screening för depression av gravida och nyförlösta kvinnor finns i stora delar av västvärlden, men tidpunkten för screening och programmen för uppföljning skiljer sig åt, varför det i sammanställning av studier har varit svårt att separera effekter av olika insatser. I studierna som ingår i granskningen har tidpunkten för att använda EPDS varierat mellan fyra till tolv veckor efter förlossning.

När det gäller EPDS, som är det vanligaste instrumentet för att upptäcka depression hos nyförlösta kvinnor, så når inte instrumentet riktigt upp till den sensitivitet på 80 procent som Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) rekommenderar för ett bedömningsinstrument. För nyförlösta kvinnor var sensitiviteten 72 procent [6].

Den bristande sensitiviteten för EPDS och den lilla-måttliga effekten av EPDS och det efterföljande systematiska omhändertagandet kan till viss del bero på att man identifierat personer som redan diagnostiserats med depression, samt att man i högre grad identifierat personer med lindrigare problematik där depressionen läker ut av sig självt. Det finns bara en studie som randomiserat kvinnor som inte redan var diagnostiserade eller behandlade före bedömningen med EPDS och som sedan gett liknande uppföljning i båda grupperna. Studien är från Hong Kong, vilket kan innebära svårigheter att överföra resultaten till en svensk kontext [2].

För nyblivna pappor varierade sensitiviteten och specificiteten för EPDS från 66–91 procent respektive 78–97 procent, således stora skillnader trots användning av samma tröskelvärde på 10.

SBU har undersökt effekten av screening för depression bland oselektade patienter i primärvård och kommit till slutsatsen att det inte har någon effekt på depressionssymtomen [6]. Det vetenskapliga underlaget är starkt med stor samstämmighet i flera studier och systematiska översikter. Då prevalensen av depression hos nyförlösta kvinnor är högre än bland vårdsökande i allmänhet skulle dock screening av denna population kunna ge ett högre positivt prediktivt värde och därmed ett starkare stöd för nyttan av att identifiera postpartumdepression med EPDS.

Det vetenskapliga underlaget för att bedöma nyttan av EPDS är dock begränsat då de flesta studier i genomgången har kopplat EPDS till olika typer av uppföljande åtgärder. Detta gör det svårt att utvärdera vad som egentligen har effekt. De ingående RCT-studierna har bristande randomisering, interventions- och kontrollgrupper har inte fått likartad behandling utöver EPDS, samt att de inkluderat kvinnor med redan känd depression och som fått behandling för depressionen.

Bågedahl och medarbetare gjorde en journalstudie på barnavårdsenheter som visade att 2 procent av de nyförlösta kvinnorna identifierades med depression under de tre första månaderna efter förlossningen. Med EPDS ökade andelen till 8,4 procent [8]. En viktig aspekt i samband med att identifiera depression efter förlossning är de legala och etiska konsekvenser av att det är barnet som är barnhälsovårdens patient, och inte föräldrarna. Detta har framförts i en artikel av Chaudron och medarbetare som påpekade att patientinformation och eventuella resultat av screening av föräldrar inte kan journalföras i barnets journal med hänsyn till den sekretess som normalt används vid psykiska sjukdomar [9].

Användandet av EPDS på barnhälsovårdsenheterna är väletablerad över landet. Magnusson och medarbetares kartläggning visade att vid 86 procent av enheterna hade mer än hälften av sjuksköterskorna utbildats för att instruera och tolka EPDS [10]. Enligt kartläggningen erbjuds kvinnor med symtom på depression oftast samtal med sjuksköterska och i vissa fall psykolog inom barnhälsovården.

Det finns en stor samstämmighet kring vikten av att identifiera, förebygga och behandla depression hos nyförlösta kvinnor, framför allt med tanke på de eventuella negativa effekterna på barnet och dess långsiktiga utveckling. Depression kan vara svår att upptäcka och det är angeläget att tidigt upptäcka föräldrar med depression. I Socialstyrelsens *Vägledning för barnhälsovården* framgår det tydligt att ett förebyggande arbete ska ske i samverkan med mödrhälsovården med god kontinuitet och rutinmässigt ställda frågor för att tidigt upptäcka psykisk ohälsa, alkoholproblem och andra försvårande psykosociala faktorer som till exempel våld i hemmet [11]. Ett helhetsperspektiv på familjen bör vara vägledande. Studier visar att det finns risk för samsjuklighet inom familjer, varför det är viktigt med tidig upptäckt av depression även hos den andra föräldern [1].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier som utvärderar effekten av EPDS för att identifiera depression hos den vidare gruppen nyblivna föräldrar som inte själva fött barn. Det saknas studier som utvärderar eventuella önskade effekter och kostnadseffektivitet av att identifiera depression hos nyblivna föräldrar med EPDS.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Referenser

1. Paulson, JF, Bazemore, SD. Prenatal and postpartum depression in fathers and its association with maternal depression: a meta-analysis. *JAMA*. 2010; 303(19):1961-9.
2. Thombs, BD, Arthurs, E, Coronado-Montoya, S, Roseman, M, Delisle, VC, Leavens, A, et al. Depression screening and patient outcomes in pregnancy or postpartum: a systematic review. *J Psychosom Res*. 2014; 76(6):433-46.
3. Massoudi, P, Hwang, CP, Wickberg, B. How well does the Edinburgh Postnatal Depression Scale identify depression and anxiety in fathers? A validation study in a population based Swedish sample. *J Affect Disord*. 2013; 149(1-3):67-74.
4. Edmondson, OJ, Psychogiou, L, Vlachos, H, Netsi, E, Ramchandani, PG. Depression in fathers in the postnatal period: assessment of the Edinburgh Postnatal Depression Scale as a screening measure. *J Affect Disord*. 2010; 125(1-3):365-8.
5. Lai, BP, Tang, AK, Lee, DT, Yip, AS, Chung, TK. Detecting postnatal depression in Chinese men: a comparison of three instruments. *Psychiatry Res*. 2010; 180(2-3):80-5.
6. SBU. Diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012. SBU-rapport nr 212.
7. O'Connor, E, Rossom, RC, Henninger, M, Groom, HC, Burda, BU. Primary Care Screening for and Treatment of Depression in Pregnant and Postpartum Women: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016; 315(4):388-406.

8. Bagedahl-Strindlund, M, Monsen Borjesson, K. Postnatal depression: a hidden illness. *Acta Psychiatr Scand.* 1998; 98(4):272-5.
9. Chaudron, LH, Wisner, KL. Perinatal depression screening: let's not throw the baby out with the bath water! *J Psychosom Res.* 2014; 76(6):489-91.
10. Magnusson, M, Lindfors, A, Tell, J. Stora skillnader i svensk barnhälsovård. Barnhälsovårdsenheter avgör själva - oroande att nationellt program saknas. *Läkartidningen.* 2011; 108(35):1618-21.
11. Borges, S, Chen, YF, Laughren, TP, Temple, R, Patel, HD, David, PA, et al. Review of maintenance trials for major depressive disorder: a 25-year perspective from the US Food and Drug Administration. *J Clin Psychiatry.* 2014; 75(3):205-14.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Testprestanda eller effekt | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|--|--|--|--|
| EPDS, sensitivitet, nyförlösta kvinnor | 2438 (8) #2 | 72 % (95% KI 67–76) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) | GRADE utförd av SBU |
| EPDS, specificitet, nyförlösta kvinnor | 2438 (8) #2 | 88 % (95% KI 86–89) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet (-1) | GRADE utförd av SBU |
| Depressionssymtom, EPDS och efterföljande systematiskt omhändertagande, nyförlösta kvinnor | 462 (1) #1 | SMD 0,34 (95% KI 0,15–0,52) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) | Studierna i ref 2 har exkluderats i ref 1 på grund av att de inte uppfyllde alla tre kriterier som sattes upp i den SÖn. Ref 2 är granskad av SBU |
| | 1400 (4) #2 | OR 0,61 (95% KI, 0,48–0,76) | | | |
| EPDS, sensitivitet, nyblivna fäder | 1002 (3) #3–5 | 66 % (95% KI 52–74) 89 % (95% KI 86–96) 91 % | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Överensstämmelse (-1) Precision (-1) | |
| EPDS, specificitet, nyblivna fäder | 1002 (3) #3–5 | 78 % 86 % (95% KI 78–94) 97 % | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Överensstämmelse (-1) Precision (-1) | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patient-population | Index- och referenstest | Testprestanda (sensitivitet/ specificitet) | Depressionssymtom | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|--------------------|---|--|--|--|---|---|--|
| 1 | Thombs et al, 2014 | SÖ av RCT-studier enligt 3 uppställda kriterier för att värdera effekt av screening av kvinnor pre- eller postpartum. | 1 RCT uppfyllde kriterierna och inkluderades. 462 kvinnor med 2 mån gamla spädbarn från Kina I=231 K=231 | I: Screening med EPDS med tröskelvärde <10, erbjöds ytterligare utredning, stöd och behandling. K: Ingen screening men de som bedömdes kunna vara | | SMD 0,34 (95% KI 0,15–0,52, p<0,001) efter 4 mån (barnet 6 mån) per patient som screenas. SMD 1,78 per patient som behandlades (44 fler kvinnor i screeninggruppen behandlades för en depression jämfört med icke-screening) | Hög kvalitet för SÖ. Ingående studien har medelhög till hög risk för bias bl.a. p.g.a. brister i blindning och rapportering, mätinstrumentet för uppföljning ändrades efter hand. | Tre kriterier skulle uppfyllas för studier för att inkluderas i SÖn. 1. Pat. randomiserades före screening 2. Pat. med redan känd depression eller behandling för depression exkluderades. 3. Likartad behandling/omhändertagande för både den screenade gruppen och kontrollgruppen. |

| | | | | | | | | |
|---|-----------|---|---|---|---|--|--|--|
| | | | | deprimerade med sedvanlig klinisk praxis erbjöds uppföljning på samma sätt. | | gruppen). | | <p>Bristande överförbarhet till Sverige då den enda studien som inkluderats är från Hong Kong.</p> <p>Slutsats i SÖ var att det inte finns stöd för screening av kvinnor postpartum.</p> <p>Ev skadliga effekter av överdiagnostik såsom biverkningar av anti-depressiva läkemedel diskuteras i artikeln, men redovisas inte närmare i konkreta siffror då det inte går att dra sådana slutsatser.</p> <p>Hälsoekonomiska aspekter belyses i artikeln i form av risk för betydligt ökade kostnader för allmän screening och behandling av falskt positiva.</p> |
| 2 | SBU, 2012 | SÖ av totalt 5 tidigare SÖ, sökning gjord t o m 2011. | <p>Kvinnor efter förlossning som screenats med EPDS. 4 RCT-studier, totalt 1400 patienter. Hewitt et al 2009</p> <p>8 studier som undersöker EPDS sensitivitet och specificitet 2438 kvinnor postpartum under barnets första levnadsår.</p> | <p>I: Screening med EPDS och efterföljande systematiskt omhändertagande.</p> <p>R: Ingen återkoppling av screeningresultat.</p> <p>I: screening med EPDS.</p> <p>R: SCID-I.</p> | <p>Sensitivitet. 72% (95% KI, 67;76)</p> <p>Specificitet: 88% (95% KI, 86;89)</p> | <p>Symtombörda (depressionspoäng på EPDS) OR 0,61 (95% KI, -0,48;0,76)</p> <p>PPV för EPDS ca 50 % (Gibson 2009) dvs hög andel falskt positiva</p> | <p>Medelhög kvalitet för Hewitts SÖ. Men ingående studier har vissa brister. som oklar randomisering, stort bortfall, heterogenitet samt i vissa fall kombination med uppföljande och stödåtgärder medför att det är svårt att dra några säkra slutsatser om screening som enskild insats.</p> | <p>Hälsoekonomiska aspekter belyses av Hewitt men det saknas evidens för om screening postnalt är kostnadseffektivt.</p> <p>Risken med för låg sensitivitet diskuteras i rapporten, falskt negativt resultat kan riskera fördröja diagnos med negativa konsekvenser som följd.</p> |

| | | | | | | | | |
|---|-----------------------|-----|---|--|--|--|--|---|
| 3 | Massoudi et al, 2012 | RCT | Studie från Kronobergs län med syfte att validera EPDS som screeningsinstrument för fäder. 1268 par, sammanboende kvinnor och män från 27 BVC mellan 2008-2009 fick fråga om deltagande. 1014 (80%) gav medgivande, och fick EPDS och HADS hemskickat när barnet var 3 mån. | I: EPDS. Tröskelvärde >10. R: Diagnostisk intervju PrimeMD per telefon. När två pappor rapporterade högre än tröskelvärde för EPDS valdes en kontrollpappa som skattat lägre än tröskelvärde. 215 pappor som skattat högt och 112 pappor som skattat lågt erbjöds en diagnostisk intervju med PRIME-MD. | Sensitivitet: 66% (KI 52-74) Specificitet: 86 % (KI 78-94) PPV: 24 % | | Medelhög risk för bias, p g a brister i bedömning, och bortfall | Slutsats av författarna: Screening med EPDS är osäkert, tröskelvärde för pappor är inte definierat och dåligt utforskat för män. Det fångar upp en hög andel falskt positiva, men har svårt att hitta lindrigare depression. Svensk studie, hög överförbarhet. Referenstestet PrimeMD har dock bristande evidens. Stort bortfall och i bortfallet noterades signifikant högre andel män med annat modersmål än svenska. 87 % av männen och 91 % av kvinnorna skickade in svar. 47 av de 262 intervjuade fäderna uppfyllde kriterier för depression eller ångestsyndrom. De flesta hade haft det under längre tid, 6 rapporterade att det uppkommit i samband med nya livssituationen. |
| 4 | Edmondson et al, 2010 | RCT | Studie från Storbritannien med syfte att validera EPDS som screeningsinstrument för fäder. Totalt 4107 inbjudna par, EPDS hemskickat 7 v postpartum. 1562 returnerade svar, 189 fäder bedömda med SCID som jämförelsemetod. | I: EPDS Tröskelvärde 10 R: SCID Fäder som skattat mer än tröskelvärde 10 erbjöds SCID-intervju i hemmet. Av kontrollerna slumpades en av fyra som skattat lägre än 10. Totalt 189 fäder bedömdes med SCID, tid mellan EPDS och SCID | Sensitivitet: 89 % (KI 95% 86-96) Specificitet: 78 % (ingen uppgift) PPV: 31,5 % AUROC: 79% (Chi2 = 27,2; p < 0,01) | | Hög risk för bias, dels pga högt bortfall, endast 38 % svarsfrekvens, där de som svarade var äldre pappor och till största delen förstagångsföräldrar. Anmärkningsvärt är också att andelen depression som man hittade hos fäderna var 10 %, där 18 % hade tidigare historik av depression, vilket kan tyda på att det är de | Slutsats i studien är att EPDS fungerar bra för att screena både depression hos fäder med tröskelvärde 10 och GAD med tröskelvärde 8. Likt en tidigare likartad studie (Matthey et al 200) med annan referensmetod väljer man hellre hög sensitivitet med låga tröskelvärden och lägre specificitet trots hög risk för hög andel falskt positiva. Studien har bra jämförelsemetod med SCID, men risk för bias pga bortfall och långt mellanrum mellan EPDS och SCID, >4 v. Prevalenssiffrorna som avviker från andra studier kommenteras inte. Prevalens för GAD hos fäder var 6 %, en del hade dubbla diagnoser. Av jävsdeklaration framgår att studien är finansierad av Wellcome Trust (a clinical research fellowship). Enligt studien och en tidigare referens |

| | | | | | | | | |
|---|----------------|-----|---|------------------------------------|---|--|---|---|
| | | | | var 4,8 veckor. | | | med historik av depression svarat i högre grad. En ytterligare risk för bias är den långa tiden mellan EPDS och SCID på drygt 4 veckor. | (Matthey et al 2001) kan man screena även för GAD (generaliserat ångestsyndrom) med ett lägre tröskelvärde på 8, sensitivitet 0,92 och specificitet 0,62. |
| 5 | Lai et al 2010 | RCT | Studie från Hongkong med syfte att jämföra EPDS, BDI och PHQ9 som screening-instrument för depression hos fäder i jämförelse med SCID. Ett ytterligare syfte var att bedöma lämpligt tröskelvärde för kinesiska män för respektive skala. 551 män, mätning vid 8 v postpartum | I: EPDS tröskelvärde 10 K: SCID | Sensitivitet: 91 % Specificitet: 97 % PPV: 57 % AUROC: 97% KI 95–99% | Medelhög risk för bias pga stort bortfall, svarsfrekvens 44 % vid 8 v. Bortfall och kontroller skilde i svarsfrekvens avseende dels gifta män (533/47), dels män med tidigare psykiatrisk historik (538/44) som kan ge bias. Bristande överförbarhet då studien avser kinesiska män. | Studien ger bäst stöd till EPDS, som korrelerar bättre än BDI och PHQ9 till depression enligt SCID vid tröskelvärde 10. Tabell för olika tröskelvärden. Kulturskillnader som kan påverka, studien utförd på kinesiska män, samt stort bortfall. Studien är väl utförd i övrigt därför att den har SCID som jämförelsemetod. | |

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-02-24

Ämne: Screening för postpartum depression, Screening och uppföljning av nyblivna föräldrar för depression

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1. | Mesh/FT | ("Depression, Postpartum/diagnosis"[Mesh] OR "Depression, Postpartum/prevention and control"[Mesh]) | 1635 |
| 2. | | "Depression, Postpartum"[Mesh] AND (screening[ti] OR detect*[ti] OR identify*[ti] OR scale*[ti] OR tool*[ti]) | 364 |
| 3. | | ((postpartum[ti] OR peripartum[ti] OR postnatal[ti] OR prenatal[ti] OR perinatal[ti] OR post-natal[ti]) AND (screening[ti] OR detect*[ti] OR identify*[ti] OR scale*[ti] OR tool*[ti])) AND depress*[tiab] | 434 |
| 4. | | (postpartum depress*[tiab] OR peripartum depress*[tiab] OR postnatal depress*[tiab] OR prenatal depress*[tiab] OR peripartum depress*[tiab] OR post-natal depress*[tiab]) AND (screening[tiab] OR detect*[tiab] OR identify*[tiab] OR scale*[tiab] OR tool*[tiab])) | 2035 |
| 5. | | Edinburgh postnatal depression[tiab] | 1186 |
| 6. | | 1-5 (OR) | 2957 |
| 7. | | /Filters activated: Systematic Reviews | 164 |
| 8. | | /Filters activated: Randomized Controlled Trial | 221 |
| 9. | | "Depression, Postpartum"[Mesh] AND (Mass Screening[Mesh] OR screen*[ti] OR screening[tiab] OR detect*[ti] OR identify*[ti] OR scale*[ti] OR tool*[ti]) | 756 |
| 10. | | ((postpartum[ti] OR peripartum[ti] OR postnatal[ti] OR prenatal[ti] OR perinatal[ti] OR post-natal[ti]) AND (screen*[ti] OR detect*[ti] OR identify*[ti] OR scale*[ti] OR tool*[ti])) AND depress*[tiab] | 453 |
| 11. | | (postpartum depress*[tiab] OR peripartum depress*[tiab] OR postnatal depress*[tiab] OR prenatal depress*[tiab] OR peripartum depress*[tiab] OR post-natal depress*[tiab]) AND (screening[tiab] OR detect*[tiab] OR identify*[tiab] OR scale*[tiab] OR tool*[tiab]) | 2077 |
| 12. | | Edinburgh postnatal depression[tiab] OR postnatal depression scale[tiab] or EDPS[tiab] | 1307 |
| 13. | | ("Depression/diagnosis"[Mesh] OR "Depression/prevention and control"[Mesh] OR "Depressive Disorder/diagnosis"[Mesh] OR "Depressive Disorder/prevention and control"[Mesh] OR depress*[ti] or depression[tiab] or depressive disorder*[tiab]) AND (Postpartum Period[Mesh] or Infant[Mesh] or newborn*[tiab] or infant*[tiab] or postnatal[tiab] or postpartum[tiab]) AND (paternal[ti] or father*[ti] or men[ti] or father[Mesh] or paternal depressive disorder*[tiab] or paternal depression*[tiab]) | 241 |
| 14. | | "Depression, Postpartum/diagnosis"[Mesh] OR "Depression, Postpartum/prevention and control"[Mesh] | 1669 |
| 15. | | 9-14(OR) | 3284 |

| | | | |
|-----|--|--|-----|
| 16. | | /Filters activated: Systematic Reviews | 182 |
| 17. | | /Filters activated: Randomized Controlled Trial | 233 |
| 18. | | Filters: Clinical Trial; Comparative Study; Evaluation Studies; Multicenter Study; Observational Study; Validation Studies | 698 |
| 19. | | 18 NOT 17 | 465 |
| 20. | | 16 NOT 7 | 18 |
| 21. | | 17 NOT 8 | 22 |

| Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-02-02 /2015-03-02 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Ämne: Screening postpartum depression | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | | "postpartum depress*" or "peripartum depress*" or "postnatal depress*" or "prenatal depress*" or "peripartum depress*" or "post-natal depress*":ti,ab,kw and screening or detect* or identify* or scale* or tool*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 284 |
| 2. | | postpartum or peripartum or postnatal or prenatal or perinatal or "post-natal":ti and screening or detect* or identify* or scale* or tool*:ti (Word variations have been searched) | 166 |
| 3. | | "Edinburgh postnatal depression":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 161 |
| 4. | | MeSH descriptor: [Depression, Postpartum] explode all trees AND screening or detect* or identify* or scale* or tool*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 168 |
| 5. | | 1-4 (OR) | 430 |
| 6. | | CDSR | 15 |
| 7. | | DARE | 16 |
| 8. | | HTA | 25 |
| 9. | | Kompletterande sökning efter att raden har ändrat formulering (Screening av nyblivna föräldrar) 2015-03-02 (Depression or "depressive disorder") and (newborn* or infant* or postnatal or postpartum) and (paternal or father* or maternal or parental):ti | 25 |
| 10. | | screen* or detect* or identify* or scale* or tool* or "Edinburgh postnatal depression" or "depression scale*" or EPDS:ti,ab,kw | 141176 |
| 11. | | 9 AND 10 | 12 |

Rad: 15.2

Tillstånd: Blivande och nyblivna föräldrar med risk att utveckla depression

Åtgärd: Förebyggande psykosocial eller psykologisk behandling

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda förebyggande psykosocial eller psykologisk behandling till blivande och nyblivna föräldrar med risk att utveckla depression.

Motivering till rekommendation

Åtgärden ger en måttlig minskad risk för depression hos blivande eller nyblivna mödrar. Ett familjeperspektiv är centralt och klinisk erfarenhet talar för att åtgärden har effekt även på partnern.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Under de sex första månaderna efter förlossningen föreligger en ökad risk för depression [1]. Prevalensen är upp till 15 procent. Kvinnor som saknar socialt stöd i sin omgivning utvecklar oftare depressioner post-partum än andra, och kvinnor som drabbats under tidigare förlossningar drabbas oftare än de som inte gjort det. Risken för depression är också förhöjd om personen haft tidigare psykisk ohälsa, varit med om svåra livshändelser eller om det finns problem i parrelationen. Även partnern har ökad risk att drabbas av depression. Dessa depressioner skiljer sig inte från andra depressioner, men depression hos en förälder under barnets första levnadsår kan få konsekvenser för barnet och dess tidiga utveckling och anknytning.

Åtgärden är psykosocial eller psykologisk behandling.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Hos blivande och nyblivna mödrar med risk att utveckla depression ger någon psykologisk eller psykosocial behandling

- minskad risk för depression (RR 0,66, 95 % KI, 0,50–0,88) alternativt lägre symtomskattning (SMD -0,13, 95 % KI -0,25; -0,01) jämfört med sedvanlig behandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Hos blivande och nyblivna mödrar utan uttalad risk att utveckla depression ger någon psykologisk eller psykosocial behandling

- ingen påvisad skillnad i risk för depression (RR 0,83, 95 % KI, 0,68–1,02) eller symtomskattning (SMD -0,15, 95% KI -0,33–0,04) jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av förebyggande psykologisk eller psykosocial behandling på depressionssymtom hos blivande och nyblivna fäder.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt inkluderande 16 912 gravida eller nyförlösta kvinnor som utvärderar förebyggande psykologisk eller psykosocial behandling [2]. Översikten är också granskad av Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) [3]. I översikten görs en rad subgruppsanalyser, bland annat analyserades effekten av förebyggande behandling riktad till alla blivande eller nyblivna mödrar utan uttalad risk att utveckla depression (16 studier) och effekten av mer individualiserade och riktade insatser till blivande eller nyblivna mödrar med risk att utveckla depression (11 studier). Utfallsmått i de flesta ingående studier har varit om postpartumdepression utvecklats eller inte. I flera studier har mätning gjorts 6–8 veckor postpartum oftast med Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), vilket inte är helt tillförlitligt som diagnosinstrument och i vissa fall med Structured clinical interview for DSM (SCID) som har god validitet.

Metoder för att förebygga och följa upp personer som har ökad risk för att utveckla depression eller som har depression skiljer sig mycket åt mellan länder. Det verkar dock som att individanpassade psykologiska eller psykosociala åtgärder till gravida eller nyförlösta kvinnor med risk för att utveckla depression har bättre effekt än generella åtgärder riktade till alla [4].

I Socialstyrelsens Vägledning för barnhälsovården framgår det tydligt att ett förebyggande arbete ska ske i samverkan med mödrahälsovården med god kontinuitet och rutinemässigt ställda frågor för att tidig upptäcka psykisk ohälsa, alkoholproblem och andra försvårande psykosociala faktorer som till exempel våld i nära relationer [5]. Ett helhetsperspektiv på familjen bör vara vägledande, studier visar att det finns risk för samsjuklighet inom familjer [6], varför det är viktigt med förebyggande och uppföljande behandling av depression även hos den andra föräldern.

Saknas någon information i studierna?

Det finns en nyligen publicerad litteraturoversikt som undersöker screening, prevalens och insatser riktade till blivande eller nyblivna fäder [6]. I översikten ingår huvudsakligen observationsstudier med stor heterogenitet, vilket innebär att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att uttala sig om effekten av att förebygga depression hos blivande eller nyblivna fäder.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. SBU. Behandling av depressionssjukdomar, volym 1. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2004. SBU-rapport nr 166/1.
2. Dennis, CL, Dowswell, T. Psychosocial and psychological interventions for preventing postpartum depression. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 2:CD001134.
3. SBU Kommenterar: Förebyggande av postpartumdepression. Psykosocial och psykologisk profylax mot depression efter förlossningen. Hämtad 2015-09-20 från www.sbu.se/2014_06.
4. Suarez-Ahedo, C, Pavan Vemula, S, Stake, CE, Finley, ZA, Martin, TJ, Gui, C, et al. What are the current indications for use of radiofrequency devices in hip arthroscopy? A systematic review. Journal of hip preservation surgery. 2015; 2(4):323-31.
5. Vägledning för barnhälsovården. Stockholm: Socialstyrelsen; 2014.
6. Edward, KL, Castle, D, Mills, C, Davis, L, Casey, J. An integrative review of paternal depression. Am J Mens Health. 2015; 9(1):26-34.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|-------------------------------|---------------------------|---|--|--|--|
| Andel med depression, risk att utveckla depression | 1853 (8) #1 | | | RR 0,66, 95 % KI, 0,50–0,88 | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Överförbarhet (-1) | Fördel psykosocial eller psykologisk behandling jämfört med sedvanlig behandling |
| Depressionssymtom, risk att utveckla depression | 1087 (7) #1 | | | SMD -0,13, 95 % KI -0,25; -0,01 | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Överförbarhet (-1) | Fördel psykosocial eller psykologisk behandling jämfört med sedvanlig behandling |
| Andel med depression, ingen uttalad risk att utveckla depression | 12874 (12) #1 | | | RR 0,83, 95 % KI, 0,68–1,02 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Överförbarhet (-1) Överensstämmelse (-1) | Ingen skillnad |
| Depressionssymtom, ingen uttalad risk att utveckla depression | 11289 (12) #1 | | | SMD -0,15, 95% KI -0,33–0,04 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Överförbarhet (-1) Överensstämmelse (-1) | Ingen skillnad |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Andel med depression | Suicid eller biverkningar. | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|---|--|---|--|--|----------------------------|--|--|
| 1 | Dennis, Dowswell, 2013 Kommenterad av SBU 2014 | SÖ av 28 RCT publicerade 1995- 2012 med syfte att undersöka psykosociala och psykologiska interventioners effekt för att förebygga postpartumdepression hos kvinnor. | 11 RCT avser blivande eller nyblivna mödrar med risk att utveckla depression. | 1: Förebyggande psykosocial eller psykologisk behandling. 4 RCT IPT 2 RCT gruppterapi antenatalt 2 RCT debriefing 1 RCT hembesök av sjuksköterska 1 RCT telefonstöd av lekmän | RR 0,66, 95 % KI, 0,50–0,88 8 studier SMD -0,13, 95 % KI -0,25; -0,01 7 studier | Saknas | Medelhög risk för bias i SÖ. Generellt låg risk för bias i de ingående studierna. | Översikten genomförd enligt Cochrane metod, och uppfyller kvalitetskrav enligt SBUs kommentar med invändningen att litteratursökningen inte utförts helt transparent. Överförbarheten till svenska förhållanden kan vara svår, dels pga stora kulturella skillnader, men även då barnhälsovårdsprogram |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--------|---|
| | | 1 RCT KBT | | | skiljer sig åt och det kan vara svårt med jämförelsen med sedvanlig vård enligt svenska mått. |
| | | K: Sedvanlig behandling | | | |
| | 16 RCT avser blivande eller nyblivna mödrar med icke uttalad risk att utveckla depression. | I: Förebyggande psykosocial eller psykologisk behandling. 5RCT gruppterapi antenatalt 3 RCT debriefing 3 RCT continuity of care 2 RCT hembesök lekman 1 RCT hembesök sjuksköterska 1 RCT tidig uppföljning | RR 0,83, 95 % KI, 0,68–1,02 12 studier SMD -0,15, 95% KI - 0,33–0,04 12 studier | Saknas | |
| | | K: Sedvanlig vård | | | |

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-02-24 | | | |
|---|------------|--|----------------------------|
| Ämne: Förebyggande behandling nyblivna föräldrar depression | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | Mesh/FT | ("Depression, Postpartum/diagnosis"[Mesh] OR "Depression, Postpartum/prevention and control"[Mesh]) | 1635 |
| 2. | | "Depression, Postpartum"[Mesh] AND (screening[ti] OR detect*[ti] OR identify*[ti] OR scale*[ti] OR tool*[ti]) | 364 |
| 3. | | ((postpartum[ti] OR peripartum[ti] OR postnatal[ti] OR prenatal[ti] OR perinatal[ti] OR post-natal[ti]) AND (screening[ti] OR detect*[ti] OR identify*[ti] OR scale*[ti] OR tool*[ti])) AND depress*[tiab] | 434 |
| 4. | | (postpartum depress*[tiab] OR peripartum depress*[tiab] OR postnatal depress*[tiab] OR prenatal depress*[tiab] OR peripartum depress*[tiab] OR post-natal depress*[tiab]) AND (screening[tiab] OR detect*[tiab] OR identify*[tiab] OR scale*[tiab] OR tool*[tiab]) | 2035 |
| 5. | | Edinburgh postnatal depression[tiab] | 1186 |
| 6. | | 1-5 (OR) | 2957 |
| 7. | | /Filters activated: Systematic Reviews | 164 |
| 8. | | /Filters activated: Randomized Controlled Trial | 221 |
| 9. | | "Depression, Postpartum"[Mesh] AND (Mass Screening[Mesh] OR screen*[ti] OR screening[tiab] OR detect*[ti] OR identify*[ti] OR scale*[ti] OR tool*[ti]) | 756 |
| 10. | | ((postpartum[ti] OR peripartum[ti] OR postnatal[ti] OR prenatal[ti] OR perinatal[ti] OR post-natal[ti]) AND (screen*[ti] OR detect*[ti] OR identify*[ti] OR scale*[ti] OR tool*[ti])) AND depress*[tiab] | 453 |
| 11. | | (postpartum depress*[tiab] OR peripartum depress*[tiab] OR postnatal depress*[tiab] OR prenatal depress*[tiab] OR peripartum depress*[tiab] OR post-natal depress*[tiab]) AND (screening[tiab] OR detect*[tiab] OR identify*[tiab] OR scale*[tiab] OR tool*[tiab]) | 2077 |
| 12. | | Edinburgh postnatal depression[tiab] OR postnatal depression scale[tiab] or EDPS[tiab] | 1307 |
| 13. | | ("Depression/diagnosis"[Mesh] OR "Depression/prevention and control"[Mesh] OR "Depressive Disorder/diagnosis"[Mesh] OR "Depressive Disorder/prevention and control"[Mesh] OR depress*[ti] or depression[tiab] or depressive disorder*[tiab]) AND (Postpartum Period[Mesh] or Infant[Mesh] or newborn*[tiab] or infant*[tiab] or postnatal[tiab] or postpartum[tiab]) AND (paternal[ti] or father*[ti] or men[ti] or father[Mesh] or paternal depressive disorder*[tiab] or paternal depression*[tiab]) | 241 |
| 14. | | "Depression, Postpartum/diagnosis"[Mesh] OR "Depression, Postpartum/prevention and control"[Mesh] | 1669 |
| 15. | | 9-14(OR) | 3284 |
| 16. | | /Filters activated: Systematic Reviews | 182 |

| | | | |
|-----|--|--|-----|
| 17. | | /Filters activated: Randomized Controlled Trial | 233 |
| 18. | | Filters: Clinical Trial; Comparative Study; Evaluation Studies; Multicenter Study; Observational Study; Validation Studies | 698 |
| 19. | | 18 NOT 17 | 465 |
| 20. | | 16 NOT 7 | 18 |
| 21. | | 17 NOT 8 | 22 |

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-02-02 /2015-03-02

Ämne: Förebyggande behandling nyblivna föräldrar depression

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1. | | "postpartum depress*" or "peripartum depress*" or "postnatal depress*" or "prenatal depress*" or "peripartum depress*" or "post-natal depress*":ti,ab,kw and screening or detect* or identify* or scale* or tool*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 284 |
| 2. | | postpartum or peripartum or postnatal or prenatal or perinatal or "post-natal":ti and screening or detect* or identify* or scale* or tool*:ti (Word variations have been searched) | 166 |
| 3. | | "Edinburgh postnatal depression":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 161 |
| 4. | | MeSH descriptor: [Depression, Postpartum] explode all trees AND screening or detect* or identify* or scale* or tool*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 168 |
| 5. | | 1-4 (OR) | 430 |
| 6. | | CDSR | 15 |
| 7. | | DARE | 16 |
| 8. | | HTA | 25 |
| 9. | | Kompletterande sökning efter att raden har ändrat formulering (Screening av nyblivna föräldrar) 2015-03-02 (Depression or "depressive disorder*") and (newborn* or infant* or postnatal or postpartum) and (paternal or father* or maternal or parental):ti | 25 |
| 10. | | screen* or detect* or identify* or scale* or tool* or "Edinburgh postnatal depression" or "depression scale*" or EPDS:ti,ab,kw | 141176 |
| 11. | | 9 AND 10 | 12 |

Rad: 15.3

Tillstånd: Nyblivna föräldrar med risk att utveckla depression

Åtgärd: Förstärkta och individualiserade hembesök

| Rekommendation | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|-----------------------------------|
| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda förstärkta och individualiserade hembesök till nyblivna föräldrar med risk att utveckla depression.

Motivering till rekommendation
Åtgärden ger en måttlig till stor minskad risk för depression. Det vetenskapliga underlaget är begränsat. Åtgärden ger även möjlighet att uppmärksamma riskfaktorer hos familjen.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Under de sex första månaderna efter förlossningen föreligger en ökad risk för depression [1]. Prevalensen är upp till 15 procent. Kvinnor som saknar socialt stöd i sin omgivning utvecklar oftare depressioner post-partum än andra, och kvinnor som drabbats under tidigare förlossningar drabbas oftare än de som inte gjort det. Risken för depression är också förhöjd om personen haft tidigare psykisk ohälsa, varit med om svåra livshändelser eller om det finns problem i parrelationen. Även partnern har ökad risk att drabbas av depression. Dessa depressioner skiljer sig inte från andra depressioner, men depression hos en förälder under barnets första levnadsår kan få konsekvenser för barnet och dess tidiga utveckling och anknytning. Blivande och nyblivna föräldrar med risk att utveckla depression bör därmed få tätare uppföljning och vid behov förebyggande behandling [2, 3].

Hembesök hos nyblivna föräldrar av BVC-sjuksköterska har en lång tradition inom den svenska barnhälsovården och har flera syften, men där det huvudsakliga syftet är att främja kontakten mellan BVC och hemmet, informera och vid behov ge råd och stöd, men kan också vara ett tillfälle att få en inblick i familjens hemmiljö och levnadsförhållanden [2]. Upprepade hembesök ges under en längre tid och ses som en strategi för att nå och ge stöd till familjer som av något skäl uppfattas behöva förstärkt stöd. Denna åtgärd innebär intensifierade och individualiserade hembesök, till en början en gång per vecka för att sedan glesas ut till varannan till var fjärde vecka. Hembesöken kan pågå över en längre tid om behov finns. Åtgärden inriktas också på att förebygga just depression hos föräldrarna, det vill säga inte bara på barnets mående och skötsel.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Hos nyförlösta kvinnor ger förebyggande behandling med förstärkta och individualiserade hembesök av hälso- och sjukvårdspersonal

- minskad risk för depression (RR 0,56, 95 % KI 0,43–0,73) efter 12 månader jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt inkluderande två randomiserade kontrollerade studier (RCT) [4]. Översikten är också granskad av Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) [5]. Slutsatserna för att bedöma vilken effekt hembesök av hälso- och sjukvårdspersonal som förebyggande behandling har på depression baseras på totalt 2 245 nyförlösta kvinnor. De två RCT som undersökt effekten av hembesök har använt EPDS som utfallsmått, vilket inte är helt tillförlitligt som diagnosinstrument. Däremot har studierna en uppföljningstid på 12 månader, vilket är positivt. Överförbarheten till svenska förhållanden kan vara svår. I studierna undersöks effekten av intensifierade och individualiserade hembesök jämfört med hembesök, som i en studie getts i högre frekvens än de enstaka hembesök som ges inom svensk barnhälsovård.

I en av studierna bestående av 181 nyförlösta kvinnor från Australien inkluderades familjer där barnet, på grund av hemförhållandena, hade ökad risk för dålig hälsa och utveckling. Interventionsgruppen fick hembesök av en barnsjuksköterska, som också hade stöd från ett multidisciplinärt team. Besöken gjordes veckovis under 6 veckor efter förlossningen och sedan varannan vecka fram till 12 veckor efter förlossning och avslutningsvis en gång i månaden upp till ett år. Kontrollgruppen fick sedvanlig vård, vilket innebar ett hembesök av barnsjuksköterska och distribution av en lista på olika samhällsresurser att använda sig av vid behov. Ytterligare hembesök utfördes om det behövdes, men gällde då ofta problem relaterat till barnet. Interventionsgruppen bestod av högre andel förstagångsmammor med aboriginursprung, men hade en lägre andel mammor med tidigare depression, partner med tidigare psykisk sjukdom och fysisk våld i nära relationer. En cut-off på 12 på Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) vid 6, 16 och 52 veckor efter förlossning användes som utfallsmått. De mammor som hade 12 eller mer på skalan remitterades för vidare utredning och behandling.

Den andra studien var en kluster-randomiserad kontrollerad studie i primärvård. Studien inkluderade 36 primärvårdsenheter med i medeltal två eller fler allmänläkare och två barnsjuksköterskor. Antalet nyförlösta kvinnor som ingick var 2 064. Bortfallet var något stort, 27 procent vid 12 och 52 veckor efter förlossningen. En cut-off på 12 på EPDS användes som utfallsmått vid 16 och 52 veckor efter förlossning. Interventionsgruppen fick hembesök i upp till 28 dagar av en barnsjuksköterska. Hembesöken var individualiserade

och flexibla och utfördes efter behov, i studien i medeltal sex besök. Hembesöken inkluderade screening med en symtom checklista och EPDS, remittering till en allmänläkare vid behov och ett planerat hembesök 10–12 veckor efter förlossningen. Kontrollgruppen fick sedvanlig behandling, vilken inkluderade i medeltal fyra hembesök av barnsjuksköterska under de 10–14 dagarna efter förlossning, detta kunde förlängas till 28 dagar, och därefter besök av annan hälsopersonal. Allmänläkare gjorde ett rutinbesök 6–8 veckor efter förlossningen. Jämfört med svenska förhållanden innebar sedvanlig behandling en mer intensifierad behandling.

Metoder för att förebygga och följa upp personer som har ökad risk för att utveckla depression eller som har depression skiljer sig mycket åt mellan länder. Det verkar dock som att individanpassade psykosociala åtgärder till gravida eller nyförlösta kvinnor med risk för att utveckla depression har bättre effekt än generella åtgärder riktade till alla [5]. Den relativa risken att utveckla depression efter att ha fått psykologiska eller psykosociala åtgärder jämfört med att få sedvanlig behandling har visat sig vara 0,66 (KI 0,50–0,88) för de med risk att utveckla depression och 0,83 (KI, 0,68–1,02) för de utan uttalad risk för att utveckla depression.

Den systematiska översikten inkluderade tre RCT som undersökte utökad stöd i form av hembesök av lekmän, i form av kommunala stödpersoner eller utbildade mentorer. Här fanns dock inte tillräckligt stöd för att rekommendera den åtgärden. Som jämförelse finns även en väl genomförd RCT som utvärderade telefonbaserat stöd av lekmän. Effekten av åtgärden på depressionssymtom var bättre än hembesök utförda av lekmän. Ytterligare studier behövs dock för att värdera dessa insatser i svenska förhållanden.

I Socialstyrelsens *Vägledning för barnhälsovården* framgår det tydligt att ett förebyggande arbete ska ske i samverkan med mödrahälsovården med god kontinuitet och rutinmässigt ställda frågor för att tidigt upptäcka psykisk ohälsa, alkoholproblem och andra försvårande psykosociala faktorer som till exempel våld i nära relationer [2]. Ett helhetsperspektiv på familjen bör vara vägledande, studier visar att det finns risk för samsjuklighet inom familjer [6], varför det är viktigt med förebyggande och uppföljande behandling av depression även hos den andra föräldern.

Saknas någon information i studierna?

Det finns en nyligen publicerad litteraturöversikt som undersöker screening, prevalens och insatser riktade till blivande eller nyblivna fäder [6]. I översikten ingår huvudsakligen observationsstudier med stor heterogenitet, vilket innebär att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att uttala sig om effekten av att förebygga depression hos blivande eller nyblivna fäder.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. SBU. Behandling av depressionssjukdomar, volym 1. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2004. SBU-rapport nr 166/1.

2. Vägledning för barnhälsovården. Stockholm: Socialstyrelsen; 2014.
3. Rikshandbok i barnhälsovård. Hämtad 2015-11-27 från <http://www.rikshandboken-bhv.se/>.
4. Dennis, CL, Dowswell, T. Psychosocial and psychological interventions for preventing postpartum depression. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 2:CD001134.
5. SBU Kommenterar: Förebyggande av postpartumdepression. Psykosocial och psykologisk profylax mot depression efter förlossningen. Hämtad 2015-09-20 från www.sbu.se/2014_06.
6. Edward, KL, Castle, D, Mills, C, Davis, L, Casey, J. An integrative review of paternal depression. Am J Mens Health. 2015; 9(1):26-34.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|-------------------------------|---------------------------|---|--|---|--|
| Andel med depression enligt EPDS, uppföljning 12 månader | 2245 (2) #1 | | | RR 0,56, 95% KI 0,43-0,73 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överförbarhet (-1) Studiekvalitet (-1) | Fördel hembesök jämfört med sedvanlig behandling |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Andel med depression | Suicid eller biverkningar. | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|---|--|--|---|---|----------------------------|--|---|
| 1 | Dennis, Dowswell, 2013 Kommenterad av SBU 2014 | SÖ av 28 RCT publicerade 1995- 2012 med syfte att undersöka psykosociala och psykologiska interventioners effekt för att förebygga postpartumdepression hos kvinnor. | 2 RCT med totalt 2245 patienter. Armstrong, 1999: Australien, 181 nyblivna mammor där risk för barnet identifierades MacArthur, 2002: UK, 17 resp 19 mottagningar, totalt 2064 nyblivna mammor, randomiserade oavsett risk | I: Regelbundna och frekventa hembesök av vårdpersonal med speciell uppmärksamhet på depressiva symtom uppföljning vid 6, 16 och 52 v med EPDS>12. K: Sedvanlig vård uppföljning vid 16 och 52 v med EPDS >12. | EPDS cut-off 12. Minskad risk för depression med 44% vid 12 månaders uppföljning RR 0,56, 95% KI 0,43-0,73 | Saknas | Låg risk för bias i Armstrongstudien, lite högre risk i MacArthur pga ev. rapporteringsbias och bortfallsbias. | Översikten genomförd enligt Cochrane metod, och uppfyller kvalitetskrav enligt SBUs kommentar med invändningen att litteratursökningen inte utförts helt transparent. Överförbarheten till svenska förhållanden kan vara svår, dels pga stora kulturella skillnader främst beträffande Armstrongstudien där stor andel aboriginiska mödrar ingår, men även då barnhälsovårdsprogram skiljer sig åt och det kan vara svårt med jämförelsen med sedvanlig vård enligt svenska mått. Författarna påpekar att heterogeniteten i effekt gör att försiktighet åberopas i tolkning. |

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-02-24 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Ämne: Förebyggande av depression nyblivna föräldrar | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | Mesh/FT | ("Depression, Postpartum/diagnosis"[Mesh] OR "Depression, Postpartum/prevention and control"[Mesh]) | 1635 |
| 2. | | "Depression, Postpartum"[Mesh] AND (screening[ti] OR detect*[ti] OR identify*[ti] OR scale*[ti] OR tool*[ti]) | 364 |
| 3. | | ((postpartum[ti] OR peripartum[ti] OR postnatal[ti] OR prenatal[ti] OR perinatal[ti] OR post-natal[ti]) AND (screening[ti] OR detect*[ti] OR identify*[ti] OR scale*[ti] OR tool*[ti])) AND depress*[tiab] | 434 |
| 4. | | (postpartum depress*[tiab] OR peripartum depress*[tiab] OR postnatal depress*[tiab] OR prenatal depress*[tiab] OR peripartum depress*[tiab] OR post-natal depress*[tiab]) AND (screening[tiab] OR detect*[tiab] OR identify*[tiab] OR scale*[tiab] OR tool*[tiab]) | 2035 |
| 5. | | Edinburgh postnatal depression[tiab] | 1186 |
| 6. | | 1-5 (OR) | 2957 |
| 7. | | /Filters activated: Systematic Reviews | 164 |
| 8. | | /Filters activated: Randomized Controlled Trial | 221 |
| 9. | | "Depression, Postpartum"[Mesh] AND (Mass Screening[Mesh] OR screen*[ti] OR screening[tiab] OR detect*[ti] OR identify*[ti] OR scale*[ti] OR tool*[ti]) | 756 |
| 10. | | ((postpartum[ti] OR peripartum[ti] OR postnatal[ti] OR prenatal[ti] OR perinatal[ti] OR post-natal[ti]) AND (screen*[ti] OR detect*[ti] OR identify*[ti] OR scale*[ti] OR tool*[ti])) AND depress*[tiab] | 453 |
| 11. | | (postpartum depress*[tiab] OR peripartum depress*[tiab] OR postnatal depress*[tiab] OR prenatal depress*[tiab] OR peripartum depress*[tiab] OR post-natal depress*[tiab]) AND (screening[tiab] OR detect*[tiab] OR identify*[tiab] OR scale*[tiab] OR tool*[tiab]) | 2077 |
| 12. | | Edinburgh postnatal depression[tiab] OR postnatal depression scale[tiab] or EDPS[tiab] | 1307 |
| 13. | | ("Depression/diagnosis"[Mesh] OR "Depression/prevention and control"[Mesh] OR "Depressive Disorder/diagnosis"[Mesh] OR "Depressive Disorder/prevention and control"[Mesh] OR depress*[ti] or depression[tiab] or depressive disorder*[tiab]) AND (Postpartum Period[Mesh] or Infant[Mesh] or newborn*[tiab] or infant*[tiab] or postnatal[tiab] or postpartum[tiab]) AND (paternal[ti] or father*[ti] or men[ti] or father[Mesh] or paternal depressive disorder*[tiab] or paternal depression*[tiab]) | 241 |
| 14. | | "Depression, Postpartum/diagnosis"[Mesh] OR "Depression, Postpartum/prevention and control"[Mesh] | 1669 |
| 15. | | 9-14(OR) | 3284 |
| 16. | | /Filters activated: Systematic Reviews | 182 |

| | | | |
|-----|--|--|-----|
| 17. | | /Filters activated: Randomized Controlled Trial | 233 |
| 18. | | Filters: Clinical Trial; Comparative Study; Evaluation Studies; Multicenter Study; Observational Study; Validation Studies | 698 |
| 19. | | 18 NOT 17 | 465 |
| 20. | | 16 NOT 7 | 18 |
| 21. | | 17 NOT 8 | 22 |

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-02-02 /2015-03-02

Ämne: Förebyggande av depression nyblivna föräldrar

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1. | | "postpartum depress*" or "peripartum depress*" or "postnatal depress*" or "prenatal depress*" or "peripartum depress*" or "post-natal depress*":ti,ab,kw and screening or detect* or identify* or scale* or tool*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 284 |
| 2. | | postpartum or peripartum or postnatal or prenatal or perinatal or "post-natal":ti and screening or detect* or identify* or scale* or tool*:ti (Word variations have been searched) | 166 |
| 3. | | "Edinburgh postnatal depression":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 161 |
| 4. | | MeSH descriptor: [Depression, Postpartum] explode all trees AND screening or detect* or identify* or scale* or tool*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 168 |
| 5. | | 1-4 (OR) | 430 |
| 6. | | CDSR | 15 |
| 7. | | DARE | 16 |
| 8. | | HTA | 25 |
| 9. | | Kompletterande sökning efter att raden har ändrat formulering (Screening av nyblivna föräldrar) 2015-03-02 (Depression or "depressive disorder*") and (newborn* or infant* or postnatal or postpartum) and (paternal or father* or maternal or parental):ti | 25 |
| 10. | | screen* or detect* or identify* or scale* or tool* or "Edinburgh postnatal depression" or "depression scale*" or EPDS:ti,ab,kw | 141176 |
| 11. | | 9 AND 10 | 12 |

Rad: 16

Tillstånd: Vårdsökande barn, ungdomar och vuxna utan kända riskfaktorer för psykisk sjukdom

Åtgärd: Screening för depression eller ångestsyndrom

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|-----------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör inte erbjuda screening för depression eller ångestsyndrom till vårdsökande personer utan kända riskfaktorer för psykisk sjukdom.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är starkt för att åtgärden inte ger någon effekt på symtombörda av depression.

Kommentar: Det vetenskapliga underlaget för åtgärdens effekt på ångestsyndrom är otillräckligt, men det bedöms som troligt att resultatet är detsamma som för depression.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tillståndet är personer som söker vård och där man inte har anledning att misstänka depression eller ångestsyndrom. Depression och ångestsyndrom är vanliga tillstånd i primärvården med prevalenssiffror mellan 5–20 procent i olika studier. Många av de individer som söker för huvudsakligen diffusa symtom som trötthet, stresskänslighet eller för somatiska symtom som långvarig smärta visar sig ofta ha depression eller ångestsyndrom.

Åtgärden innebär att använda formulär, skattningsskalor eller bedömningsinstrument enbart för att upptäcka depression eller ångestsyndrom hos vuxna vårdsökande utan kända riskfaktorer för psykisk sjukdom, så kallad vänt-rumsscreening.

Vilken effekt har åtgärden?

Hos vuxna vårdsökande utan kända riskfaktorer för psykisk sjukdom ger användandet av formulär, skattningsskalor eller instrument som enda intervention

- ingen effekt på symtombörda av depression (starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om åtgärden påverkar den fortsatta handläggningen.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av åtgärden på ångestsyndrom.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter av randomiserade kontrollerade studier (RCT) [1, 2]. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) värderade nyttan med screening som enda intervention hos vuxna oselektade patienter i primärvården. Slutsatsen om att åtgärden inte har någon effekt på symtombörda bygger på i sin tur en systematisk översikt som inkluderade 5 RCT studier. Det fanns en stor samstämmighet i resultaten trots att man använt olika screeningformulär och lite olika upplägg för återkoppling av resultaten av screening. SBU har dock bedömt att det för vissa av de ingående instrumenten inte går att göra en säker bedömning av den diagnostiska tillförlitligheten, speciellt sensitiviteten. Det gäller t.ex. instrumenten Patient health questionnaire (PHQ-9), Center for epidemiologic studies for depression (CES-D) och Hamilton depression rating scale (HDRS).

I ytterligare en systematisk översikt som ingick i SBU rapporten undersöktes nyttan av interventioner där screening kopplats till ytterligare åtgärder. I den dras slutsatsen att screening som en förstärkt handläggning troligtvis kan påverka tillfrisknande eller symtombörda, men effekten bedömdes som mycket liten.

En senare systematisk översikt av Thombs och medarbetare använde striktare inklusionskriterier för att uttala sig om nyttan av screening i en oselektad patientgrupp. I denna översikt accepterades endast studier där deltagarna randomiserats före screening, där de med känd depression exkluderats och där omhändertagandet för både den grupp som screenats och den som inte screenats var likartad. Ingen studie uppfyllde alla tre kriterierna [2].

Avsaknad av positiva resultat av screening kan sannolikt bero på att man hittar redan diagnostiserade eftersom andelen nydiagnostiserade i samtliga studier var väldigt låg (cirka 27 %), samt att man i högre grad hittar personer med lindrigare problematik där självläkning är vanligare.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier kring screening av ångestsyndrom. Det saknas också studier som undersöker eventuella negativa effekter, som t.ex. undanträngnings-effekter, överdiagnostik eller suicid, av screening.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Referenser

1. SBU. Diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012. SBU-rapport nr 212.
2. Thombs, BD, Ziegelstein, RC, Roseman, M, Kloda, LA, Ioannidis, JP. There are no randomized controlled trials that support the United States Preventive Services Task Force Guideline on screening for depression in primary care: a systematic review. *BMC Med.* 2014; 12:13.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---------------------------|--|-------------------------------|--|---|---------------------|
| Symtombörda av depression | 1842 (5) #2 | SMD 0,02 (95% KI, -0,25;0,20) | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | GRADE utförd av SBU |
| Förändrad handläggning | 1842 (5) #2 | RR 0,97 (95% KI 0,81; 1,18) | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överensstämmelse (-1) Precision (-2) | GRADE utförd av SBU |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Index- och referenstest | Andel av patienterna som får en diagnos som sedan leder till behandling | Andel patienter där screening medfört ev behandling som minskat symptom-bördan | Andel där handläggningen förändrades | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar inklusive bedömning av risk för bias |
|---|----------------|--|---|--|---|--|--------------------------------------|---|---|
| 1 | Thombs, 2014 | SÖ av 11 RCT-studier som inkluderats enligt 3 uppställda kriterier för att värdera effekt av screening | 7 708 patienter i primärvård eller liknande öppenvård | Index: Screening för depression med PHQ9, PrimeMD, EPSP, GDS, BDI,CES, HAMD. Referens: Ingen screening, usual care. | | Inga signifikanta skillnader i symtombörda mellan screening och kontrollgrupp: -2,4 resp -2,1 i GDS, p=0,5. I en annan studie -1,6 resp -1,5, p=0,21. Behandlingseffekt svårbedömd då många pat redan stod på antidepressiv behandling vid start och stort bortfall vid psykoedukationsgrupp. | | Låg risk Två granskare och adekvat metod. Då författaren riktar kritik mot allmän screening finns det dock risk för intressekonflikt. | Tre kvalitets kriterier angivna i översikten: 1.Pat randomiseras före screening 2. Pat med redan känd depression el behandling för depression exkluderas. 3. Likartad behandling/omhändertagande för både screeninggrupp och kontrollgrupp 2 av 3 kriterier uppfylldes i 1 studie, 1 av 3 i 6 studier, 0 av 3 i 4 studier. |

| | | | | | | | | |
|---|-----------|---|--|---|---|---|-----------------------------------|--|
| 2 | SBU, 2012 | SÖ inkluderande 2 SÖ som belyser aktuell frågeställning. (Gilbody 2008 och O'Connor 2009). Sökning t.o.m 2011 | <p>Gilbody: 5 studier publicerade 1978-2000, sökning fram till 2004. Totalt 1842 oselektade patienter.</p> | <p>Indextest: Screening för depression med olika metoder PHQ-9, HDRS, GHQ12, GDS, CES-D.</p> <p>Referenstest: Ingen feedback på screeningresultat. Sedvanlig behandling.</p> | | <p>SMD 0,02 (95% KI, -0,25;0,20) för symptomförändring</p> | <p>RR 0,97 (95% KI 0,81;1,18)</p> | Låg risk för bias i SBU:s rapport som också bedömt att de ingående SÖna har låg risk för bias. |
| | | | <p>O'Connor 8 studier publicerade 1994-2007, sista sökning feb 2009. Totalt 4214 patienter sökande i primärvård eller övrig medicinsk vård (ej psykiatri) utan riskfaktorer för psykisk sjukdom.</p> | <p>Indextest: 1. Screening för depression med olika metoder DIS, PHQ9, PrimeMD, BDI, CDI, CES, GDS, HDRS. 2. Kombination med återkoppling av screeningresultat och olika former av strukturerat omhändertagande.</p> <p>Referenstest: Ingen screening eller ingen återkoppling till läkaren av screeningresultat. Sedvanlig vård.</p> | <p>I en studie vid 3 mån uppföljning hade 37% av de som screenats fått diagnosen depression mot 46 % av de som ej screenats. p=0,19</p> | <p>Liten effekt på symptomförändring när screening är en del av en större intervention. Översikten redovisar inte utifrån om pat. tillhörde en riskgrupp.</p> | | |

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-05 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Ämne: Screening för depression i primärvård | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | Mesh/FT | "Family Practice"[Mesh] OR "family practice"[Title/Abstract] OR "family practices"[Title/Abstract] OR "Primary Health Care"[Mesh] OR "primary health care"[Title/Abstract] OR "primary healthcare"[Title/Abstract] OR "primary care"[Title/Abstract] OR "Physicians, Family"[Mesh] OR "family physician"[Title/Abstract] OR "family physicians"[Title/Abstract] OR "general practice"[Title/Abstract] OR "general practices"[Title/Abstract] OR "general practitioner"[Title/Abstract] OR "general practitioners"[Title/Abstract] OR "gp"[Title/Abstract] OR "gp's"[Title/Abstract] OR "gps"[Title/Abstract] OR "gps"[Title/Abstract] | 247062 |
| 2. | | screening[ti] OR detect*[ti] OR identify*[ti] OR scale*[ti] OR tool*[ti] OR HADS[tiab] OR primeMD[tiab] OR "Mass Screening"[Mesh] | 552538 |
| 3. | | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] OR major depression*[tiab] OR MDD[tiab] OR major depressive[tiab] OR depressive neuros*[tiab] OR endogenous depression*[tiab] OR depressive syndrome*[tiab] OR neurotic depression*[tiab] OR unipolar depression*[tiab] OR melancholia[tiab] OR melancholic depression[tiab] OR moderate depression[tiab] OR mild depression[tiab] OR depress*[ti] OR "Anxiety"[Mesh:NoExp] OR "Anxiety Disorders"[Mesh] OR generalized anxiety[tiab] OR generalised anxiety[tiab] OR anxiety[ti] OR anxiety intervention*[tiab] OR anxiety reduction[tiab] OR anxiety disorder*[tiab] | 282983 |
| 4. | | 1-3 (OR) | 1351 |
| 5. | | /Filters activated: Systematic Reviews | 85 |
| 6. | | /Filters activated: Randomized Controlled Trial | 95 |

| Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-02-04 | | | |
|--|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Screening för depression i primärvård | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] explode all trees | 2447 |
| 2. | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder] this term only | 4751 |
| 3. | | MeSH descriptor: [Depression] explode all trees | 5520 |
| 4. | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Treatment-Resistant] explode all trees | 47 |
| 5. | | depression or depressive:ti (Word variations have been searched) | 15115 |
| 6. | | MeSH descriptor: [Anxiety Disorders] explode all trees | 4993 |
| 7. | | anxiety:ti,ab,kw (Word variations have been | 20858 |

| | | | |
|-----|--|--|-----------|
| | | searched) | |
| 8. | | 1-7 (OR) | 39558 |
| 9. | | "family practice*" or "primary health care" or "primary care" or "family physician*" or "general practi*" or "gp" or "gp's" or "gps" | 15810 |
| 10. | | screening OR detect* OR identify* OR scale* OR tool* OR HADS OR primeMD OR "Mass Screening" | 139789 |
| 11. | | 8 AND 9 AND 10 | 1110 |
| 12. | | CDSR | 16 |
| 13. | | DARE | 16 |
| 14. | | HTA | 17 |

Behandling vid egentlig depression hos vuxna

Rad: 13

Tillstånd: Vuxna med lindrig till medelsvår depression eller ångestsyndrom

Åtgärd: Basal kroppskänedom som tillägg till annan behandling

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda basal kroppskänedom som tillägg till annan behandling till vuxna med lindrig till medelsvår depression eller ångestsyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden ger en liten effekt på kroppsrelaterade besvär och på depressionssymtom. Åtgärden kan vara värdefull för personer med mycket kroppsliga besvär.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Lindrig till medelsvår depression eller ångestsyndrom hos vuxna kan ofta vara förenat med somatisk sjuklighet, stressutlösta besvär, psykosociala problem eller nedsatt arbetsförmåga. Även om de lindrigaste formerna av depression eller ångest inte fullt når upp till kraven för diagnosen egentlig depression eller ångestsyndrom kan påverkan på funktion och arbetsförmåga vara förhållandevis stor, och det kan också finnas viss ökad suicidrisk.

Varje individs situation är unik och behovet av vårdens stöd och behandling varierar också under sjukdomsförloppet.

Vid lindrig till medelsvår depression varierar behovet av sjukskrivning, liksom behovet av psykologisk behandling, läkemedelsbehandling, psykosocialt stöd och övriga sjukvårdskontakter.

Depression och ångesttillstånd leder ofta till kroppsliga symtom såsom smärta, muskelspänningar, rörelsesavvikelser, brist på kraft och olika vegetativa störningar [1-3]. Förmågan att adekvat uppfatta kroppens signaler är påverkad; signalen kan vara överdriven, alltför avgränsad eller nedsatt så att naturliga behov inte uppfattas [4-9]. Hos vissa patienter med depression är förmågan att identifiera och verbalisera kroppsupplevelser och känslor nedsatt [5].

De kroppsliga besvären kan vara primära, som del av sjukdomspanoramat, eller sekundära, till följd av pålagring av ökade stressnivåer och inaktivitet.

Intresset för den kroppsliga aspekten och samspelet mellan top-down (kognitiva konstruktioner påverkar perceptionen) och bottom-up (perceptionen skapar kognitionen) processer vid psykopatologi har ökat senaste decenniet [10, 11]. Bland annat har spänningsnivån i andningsmuskulaturen visats öka känsligheten för ångest [12]. Studier har även visat att personer med depression och ångest har en lägre fysisk aktivitetsnivå än normalbefolkningen 13.

Basal kroppskännedom är en fysioterapeutisk behandlingsmetod som i Sverige är utvecklad och kliniskt utbredd. Metoden har sina rötter i Tai Chi Chuan och Zenbuddistisk tradition, i kombination med fysioterapeutisk, neurofysiologisk, beteendemedicinsk och psykologisk teoribildning [14-16].

Behandlingen med basal kroppskännedom syftar till att förändra rörelsebeteendet genom att öka rörelsekvaliteten, kroppsmedvetandet och självkänslan samt graden av vitalitet/kraft genom att systematiskt träna kroppsfunktionerna (balans, grundning, koordination, andningsfrihet, fritt rörelseflöde, medveten närvaro och relaterande (ICF: b142, b180, b167 m.fl.)). Genom övande i basal kroppskännedom exponeras patienterna för de kroppsliga sinnesförmåelserna, lär sig att differentiera och sätta ord på dessa förmåelser så att de kan bli föremål för en kognitiv bearbetning.

Behandlingen är processinriktad och kan ske individuellt eller i grupp (14-16 personer). Senare forskning på normalpopulationen (n=13) antyder att basal kroppskännedom kan påverka "heart rate variability" (HRV, ett mått på flexibiliteten i autonoma nervsystemet; HRV kan vara nedsatt vid olika ångesttillstånd och stressrelaterad utmattning) [17].

Kopplat till basal kroppskännedom finns bedömningsinstrumentet Body Awareness Scale – Health. Instrumentet skattar kroppsliga och psykiska besvär (ångest, aggressivitet, sänkt grundstämning, koncentration), patientens attityd till sin kropp samt kroppslig aktivitet. Rörelsetestet består av funktionella vardagsrörelser [14, 15]. Instrumentet är validerat och har på senare tid förfinats ytterligare, till BAS MQ-E.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid lindrig till medelsvår depression och ångestsyndrom hos vuxna ger basal kroppskännedomsbehandling som tillägg till annan behandling

- liten minskning av kroppsrelaterade besvär jämfört med sedvanlig allmänpsykiatrisk behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- liten minskning av självskattade depressionssymtom jämfört med råd om fysisk aktivitet (begränsat vetenskapligt underlag)

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av basal kroppskännedomsträning som tillägg på symtom på kroppsrelaterade besvär på lång sikt, funktionsnivå på kort och lång sikt samt sjukskrivningslängd och sjukvårdskonsumtion på lång sikt (12 månader) hos vuxna med lindrig till medelsvår depression eller ångestsyndrom.

Patienter med depression och/eller ångest som påverkas mycket av sina kroppsliga besvär behöver oftast parallellt få hjälp med dessa, såväl behandling som psykoedukation över tid. En liten effekt på kroppsrelaterade besvär kan i kombination med minskade depressionssymtom leda till en kliniskt relevant mer positiv inställning till kroppen och kroppsaktivitet samt ge en generellt minskad stressnivå.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Sex personer hade högre MADRS/MADRS-S värden efter behandlingstiden (fysisk aktivitet, n=1; basal kroppskänedom, n=1; råd om fysisk aktivitet, n=4). Från interventionsgruppen fysisk aktivitet rapporterades dessutom; hälseneinflammation (n=1), ledsmärta (n=1) och muskelsmärta (n=1). Från interventionsgruppen basal kroppskänedom rapporterades ökad oro och ångest (n=4) vilket uppfattades vara kopplat till storleken/interaktionen i behandlingsgruppen.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 2 randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 124 personer för depressionssymtom, på 62 personer för funktionsnivå samt på 62 personer för sjukskrivningslängd och sjukvårdskonsumtion.

I den ena studien fick kontrollgruppen sedvanlig allmänpsykiatrisk vård (teambaserad behandling med medicinering, psykoterapi och sjukskrivning) och interventionsgruppen fick basal kroppskänedomsbehandling. Studien pågick i tre månader. Uppföljning gjordes vid sex och nio månader efter avslutad behandling. Resultaten redovisas både som inomgruppsanalyser och som mellangruppsanalyser. Fyra olika fysioterapeuter gav basal kroppskänedomsbehandlingen.

I den andra studien finns tre jämförelsearmar; kontrollgrupp med råd om fysisk aktivitet, en interventionsgrupp med fysisk aktivitet och en interventionsgrupp med basal kroppskänedomsbehandling. Studien pågick i 10 veckor. De tre armarna i studien leddes av en fysioterapeut/sjukgymnast vardera. Enbart mellangruppskillnader analyserades.

Studierna som exkluderades saknade kontrollgrupper eller belyste inte basal kroppskänedomsbehandling specifikt [1, 5-13].

Saknas någon information i studierna?

Det finns överlag få studier om basal kroppskänedom eller andra liknande metoder, där man undersöker behandlingsalternativ till samexisterande kroppsliga besvär vid depression och ångest. Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Nyboe Jacobsen, L, Smith Lassen, I, Friis, P, Videbech, P, Wentzer Licht, R. Bodily symptoms in moderate and severe depression. Nord J Psychiatry. 2006; 60(4):294-8.

2. Kessler, RC, Bromet, EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013; 34:119-38.
3. Dennehy, EB, Robinson, RL, Stephenson, JJ, Faries, D, Grabner, M, Palli, SR, et al. Impact of non-remission of depression on costs and resource utilization: from the COMorbidities and symptoms of DEpression (CODE) study. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(6):1165-77.
4. Dunn, BD, Stefanovitch, I, Evans, D, Oliver, C, Hawkins, A, Dalgleish, T. Can you feel the beat? Interoceptive awareness is an interactive function of anxiety- and depression-specific symptom dimensions. *Behaviour research and therapy*. 2010; 48(11):1133-8.
5. Wiebking, C, Bauer, A, de Greck, M, Duncan, NW, Tempelmann, C, Northoff, G. Abnormal body perception and neural activity in the insula in depression: an fMRI study of the depressed "material me". *World J Biol Psychiatry*. 2010; 11(3):538-49.
6. Terhaar, J, Viola, FC, Bar, KJ, Debener, S. Heartbeat evoked potentials mirror altered body perception in depressed patients. *Clin Neurophysiol*. 2012; 123(10):1950-7.
7. Furman, DJ, Waugh, CE, Bhattacharjee, K, Thompson, RJ, Gotlib, IH. Interoceptive awareness, positive affect, and decision making in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2013; 151(2):780-5.
8. Paulus, MP, Stein, MB. Interoception in anxiety and depression. *Brain Struct Funct*. 2010; 214(5-6):451-63.
9. Domschke, K, Stevens, S, Pfleiderer, B, Gerlach, AL. Interoceptive sensitivity in anxiety and anxiety disorders: an overview and integration of neurobiological findings. *Clin Psychol Rev*. 2010; 30(1):1-11.
10. Michalak, J, Burg, J. & Heidenreich, T. Don't Forget Your Body: Mindfulness, Embodiment, and the Treatment of Depression. *Mindfulness* (2012) 3: 190. doi:10.1007/s12671-012-0107-4.
11. Worsfold, KE. Embodied Reflection in Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Depression. *The Humanistic Psychologist*, 41:1, 54-69, DOI: 10.1080/08873267.2012.732154. 2013.
12. Ritz T, MAE, Bhaskara L & Petersen S. Respiratory Muscle Tension as Symptom Generator in Individuals With High Anxiety Sensitivity. *Psychosomatic Medicine*, 75, 00 – 00 DOI: 10.1097/PSY.0b013e31827d1072. . 2013.
13. Helgadottir, B, Forsell, Y, Ekblom, O. Physical activity patterns of people affected by depressive and anxiety disorders as measured by accelerometers: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2015; 10(1):e0115894.
14. Gyllensten AL, HL, Ekdahl C. Outcome of Basic Body Awareness Therapy. A Randomized Controlled Study of Patients in Psychiatric Outpatient Care, *Advances in Physiotherapy*, 5:4, 179-190, DOI:10.1080/14038109310012061. 2003.
15. Gyllensten AL, EC, Hansson L. Long-term effectiveness of Basic Body Awareness Therapy in psychiatric outpatient care. A randomized controlled study. *Advances in Physiotherapy*; 11: 2-12 DOI: 10.1080/14038190802242061. 2009.
16. Danielsson, L, Papoulias, I, Petersson, EL, Carlsson, J, Waern, M. Exercise or basic body awareness therapy as add-on treatment for major depression: a controlled study. *J Affect Disord*. 2014; 168:98-106.
17. Wang, F, Lee, EK, Wu, T, Benson, H, Fricchione, G, Wang, W, et al. The effects of tai chi on depression, anxiety, and psychological well-being: a systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Med*. 2014; 21(4):605-17.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1 | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|---|--|---|---|--|---|---|
| A- Symtom efter behandling, mätt med BAS-H, intervju, MADRS samt MADRS - S | 124 (2) #1, #2 Jämfört med sedvanlig behandling, råd om fysisk aktivitet eller fysisk aktivitet | Medelförändring från baslinje till 10 veckor MADRS, klinikerskattad: Råd om fysisk aktivitet (K1): -4.6 (95% KI -7.9 till 1.2) Fysisk aktivitet (K2): -10.3 (95% KI -13.5 till -7.1) MADRS-S, självskattad: Råd om fysisk aktivitet (K1): -1.8 (95% KI -4.8 till -1.1) Fysisk aktivitet (K2): -7.2 (95% KI -10.0 till -4.4) Ångest enligt BAI K1 -3.4±1.5 K2 -3.6±1.4 | BAS-H: Cohens d= -0.39 (KI-0.5 till -0.13), p=0,01 Medelförändring från baslinje till 10 veckor MADRS, klinikerskattad: K1 vs I=-0,3 till fördel för I K2 vs I=4,5 till fördel för K2 p=0,038 mellan I, K1 och K2 MADRS-S, självskattad K1 vs I=-2,4 till fördel för I K2 vs I=3 till fördel för K2 p=0,034 mellan I, K1 och K2 Ångest enligt BAI, skillnad i utfall på BAI K1 vs I : 1,6 K2 vs I: 1.4 p=ns | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | Klinikerskattad MADRS är det primära utfalls måttet. Resultat redovisas inte för I vs K1 och I vs K2 separat. Symtomminskning för depression men inte för ångest. |
| B – Funktionsnivå efter behandling, mätt med BAS – H/Rörelsekvalitet, tilltro till egen förmåga (ASES) och NHP | 62+62 (2) #1, 2 Jämfört med sedvanlig behandling Jämfört med sedvanlig behandling, råd om fysisk aktivitet eller fysisk aktivitet | Kroppsuppfattning (SBC) Baslinje vs 10v. K1 2.1±1.3 K2 1.9±1.2 I 3.6±1.3 p=ns | BAS-H: Cohens d= -0.49 (KI -1.1 till -0.43), p<0.001 ASES: Cohens d= 0.26 (KI 0.46-53.9), p=0.05 NHP: Cohens d= -0.31 (KI -21.8 till -2.6), p<0,01 Kroppsuppfattning (SBC) Baslinje vs 10v, skillnad i utfall K1 vs I:1,5 K2 vs I: 0,6 p=ns | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | |
| C – Symtom vid 9 månader, mätt | 62 (1) #1 Jämfört med sedvanlig | | Cohens d = 0.44 till fördel för I (KI -0.6 till -0.16), p<0,001 | | Otillräckligt vetenskapligt | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) | |

| | | | | | | | |
|--|---|---|--|--|--|---|--------------------------|
| med BAS-H/intervju | behandling | | | | underlag ⊕○○○ | 1) Precision (-1) | |
| D – Funktionsnivå vid 9 månader, mätt med BAS-H/Rörelsekvalitet eller ASES | 62 (1) #1 Jämfört med sedvanlig behandling | | BAS-H: Cohens d =-0.52 (KI -1.36 till - 0.54), p<0,001 ASES: Cohens d = -0.26 (KI -0.27 till -60.5), p<0,05 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | |
| E- Sjukskrivningslängd och Sjukvårdskonsumtion vid 12 månader | 62 (1) #1 Jämfört med sedvanlig behandling | Antal sjukskrivningsdagar: 79,7 (SD 117,1) p<0.05 Sjukvårdskonsumtion: 5,5 (SD 9,6) | Antal sjukskrivningsdagar: -61,8, fördel I, p<0.05 Sjukvårdskonsumtion: -3, fördel I, p<0.05 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Stora standardavvikelser |

ASES=Arthritis Self-Efficacy Scale, BAS-H=Body Awareness Scale – Health, BAI=Beck’s Anxiety Inventory, MADRS=Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MADRS-S=Montgomery Asberg Depression Rating Scale – Self Reported, NPH=Nottingham Health Profile, SBC=Scale of Body Connection, TAU=Treatment As Usual. Alla instrument utom MADRS och BAS-H är självskattningsinstrument.

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Symtom efter behandling | Effektmått B – Funktionsnivå efter behandling | Effektmått C – Symtom vid 9 månadersuppföljning | Effektmått D – Funktionsnivå vid 9 månadersuppföljning | Effektmått E – Sjukvårdskonsumtion och sjukskrivningslängd vid 12 månader | Risk för systematisk a fel (bias) | Kommentar |
|---|---|--------------|--|---|--|---|--|--|---|---|---|
| 1 | Gyldensten, Hansson och Ekdahl, 2003 (efter behandling) Gyldensten, Ekdahl och Hansson 2009 (9 och 12 månadersuppföljning) | RCT, | 62 patienter inom allmänpsykiatrisk verksamhet. ICD-10 diagnostiserade med depression, ångest, personlighetsstörningar med klagomål på kroppsliga besvär. Originalstudien innehåller 77 patienter, 18-71 år, medel 32 år. 74 % kvinnor. Ingen signifi- | K: TAU - heterogen behandlingsrelaterad behandling med sjukskrivning, medicinering och psykoterapi (n=32) I: Som tillägg till TAU enligt ovan, basal | BAS-H/ intervju (besvär och kroppsrelaterade items) Baseline vs 3 mån K 0.9 vs 0.9 I 0.9 vs 0.6 33 % förbättring i I Cohens d = -0.39 (KI-0.5 till -0.13) p=0,01 | BAS-H/ Rörelsekvalitet Baseline vs 3 mån K. 2.3 vs 2.4, 4 % försämring I. 2.2 vs 1.6, 27 % förbättring Cohens d = -0.49 (KI -1.1 till -0.43) (p<0.001) ASES (Tilltro till egen förmåga) K. 209 vs 218 4 % förbättring I. 216 vs 246 | BAS-H/ intervju (besvär och kroppsrelaterade items) Baseline vs 9 mån K. 0.9 vs 0.9 I. 0.9 vs 0.5 44% förbättring i I Cohens d = -0.44 (KI -0.6 till -0.16) (p<0.001) | BAS-H/ Rörelsekvalitet Baseline vs 9 mån K. 2.3 vs 2.4 (4 % försämring) I. 2.2 vs 1.5 (31 % förbättring) Cohens d =-0.52 (KI -1.36 till - 0.54) (p<0,001) ASES (Tilltro till egen förmåga) K. 209 vs 223 (6 % förbättring) I. 216 vs 253 (17 % förbättring) | Sjukvårdskonsumtion K5.5 (SD 9.6) I 2.5 (SD 5.4) Dagar (±SD) K 79,7 (117,1) I 17,9 (48,3) (p<0.05) | Efekt-mått A måttlig till hög Efekt-mått B Låg Efekt-mått C Måttlig Efekt- | Nya analyser med enbart patienter med depression och ångestsyndrom genomfördes (n=62) Bortfall, I n=1, K n=5 Statistik – last observation carried forward (dropoutanalys visade |

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|------|---|--|---|--|--|--|--|--|---|
| | | | kant skillnad mellan grupperna vid baslinje. | Kroppskännetdom 12 gånger, individuell behandling 1 gång/veckan a' 60 min. (n=30) Ingen signifikant skillnad mellan grupperna för behandlingsfördelning enligt TAU Studiens längd var 12 veckor. | | 14% förbättring Cohens d= 0.26 (KI 0.46-53.9), p=0.05 NHP (Hälsa) K. 23.5, 26.2 I. 20.2, 14.0 Cohens d= -0.31 (KI -21.8 till -2.6) (p<0.01) | | Cohens d = -0.26 (KI -0.27 till -60.5), p<0.05 | | mått D(BAS-H) Måttlig Effekt-mått E Låg | ingen skillnad) Sjukvårds-konsumtion: summerat antal besök hos olika psykiatriska vårdgivare, exklusive psykiatriker från baslinje till 12 mån (p<0.05) 50% mindre för I vs K. 7 patienter från K fick på önskemål uppfyll 3 behandlingar med Basal Kroppskännetdom, mellan TT och 6 mån uppföljn. för att stanna i studien, |
| 2 | Daniels-son, Papoulias, Petersson, Carlsson, 2014 | RCT, | 62 patienter rekryterade framför allt via media (6 från primärvården)med egentlig depression enligt DSM-IV (diagnosticerade | K1 Råd om fysisk aktivitet som tillägg till medicinering, (n=20) K2. Fysisk aktivitet | Medelförändring från baslinje till efter behandling MADRS (Depression, klinikerskattad) K1 -4.6 | Kroppsuppfattning (SBC) Baslinje vs 10v. K1 2.1±1.3 K2 1.9±1.2 I 3.6±1.3 p=ns | | | | Effekt-mått A, Låg till måttlig Effekt-mått B | Bortfall n=13 för primärt utfallsmått med MADRS, Bortfall n=9 för självskattningsinstrumentet. (bortfallsanalys, visade |

| | | | | | | | | |
|--|--|---|---|--|--|--|------------------------|---|
| | med MINI) 77 % kvinnor, 18-65 år, medelålder 45 år Ingen signifikant skillnad mellan grupperna vid baslinje | 10 veckor (medel 14 ggr) med hög intensitet, 45 min + uppvärmning och nedvarvning, som tillägg till mediciner (n=22) I. Basal Kroppskännetdom 10 veckor α 60 min, (medel 13 ggr) Initialt 2 individuella tillfällen sedan i grupp om 5-8 deltagare, som tillägg till mediciner (n=20) | (95 % KI -7.9 till 1.2) K2 -10.3 (95 % KI -13.5 till -7.1) I -5.8 (95% KI -9.2 till -2.5) p=0,038 mellan grupperna och p=0,048 mellan K1 och K2 MADRS-S, självskattad depression) K1 -1.8 (95 % KI -4.8 till -1.1) K2 -7.2 (95 % KI -10.0 till -4.4) I -4.2 (95 % KI -7.1 till -1.3) p=0,034 Ångest enligt BAI K1 -3.4 \pm 1.5 K2 -3.6 \pm 1.4 I -5.0 \pm 1.5 p=ns | | | | (SBC) måttlig till hög | ingen skillnad) För missade data användes last observation carried forward. Självskattning av ångestnivå och kroppsmedvetande förbättrades mest i I , Skillnaden var inte signifikant. |
|--|--|---|---|--|--|--|------------------------|---|

ASES=Arthritis Self-Efficacy Scale, BAS-H=Body Awareness Scale – Health, BAI=Beck’s Anxiety Inventory, MADRS=Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MADRS-S=Montgomery Asberg Depression Rating Scale – Self Reported, NPH=Nottingham Health Profile, SBC=Scale of Body Connection, TAU=Treatment As Usual. Alla instrument utom MADRS och BAS-H är självskattningsinstrument.

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum:15-11-09 | | | |
|---|-----------|---|-----------------------|
| Ämne: Kroppskännedom som tillägg vid depression eller ångestsyndrom | | | |
| Söknr | Termtyp*) | Söktermer | Databas/Antal ref.**) |
| 1. | Mesh | "Mood Disorders" | 120988 |
| 2. | Mesh | "Anxiety Disorders" | 72477 |
| 3. | Mesh | "Depressive Disorder" | 84948 |
| 4. | Ft | Body awareness | 5761 |
| 5. | Mesh | ((("Mood Disorders"[Mesh]) OR "Depressive Disorder"[Mesh]) OR "Anxiety Disorders"[Mesh]) | 178315 |
| 6 | Mesh, Ft | ((("Mood Disorders"[Mesh]) OR "Depressive Disorder"[Mesh]) OR "Anxiety Disorders"[Mesh]) AND body awareness | 99 |
| 7 | | Filters; English, | 92 |

| Databas: PsycINFO Databasleverantör: EBSCOhost Datum: 15-11-09 | | | |
|---|-----------|--|-----------------------|
| Ämne: Kroppskännedom som tillägg vid depression eller ångestsyndrom | | | |
| Söknr | Termtyp*) | Söktermer | Databas/Antal ref.**) |
| 1. | DE | DE "Major Depression" OR DE "Anaclitic Depression" OR DE "Dysthymic Disorder" OR DE "Endogenous Depression" OR DE "Postpartum Depression" OR DE "Reactive Depression" OR DE "Recurrent Depression" OR DE "Treatment Resistant Depression" | 104022 |
| 2. | DE | DE "Anxiety Disorders" OR DE "Acute Stress Disorder" OR DE "Castration Anxiety" OR DE "Death Anxiety" OR DE "Generalized Anxiety Disorder" OR DE "Obsessive Compulsive Disorder" OR DE "Panic Disorder" OR DE "Phobias" OR DE "Posttraumatic Stress Disorder" OR DE "Separation Anxiety" | 63640 |
| 3. | DE | S1 OR S2 | 158999 |
| 4. | Ft | Body awareness | 5736 |
| 5 | DE, Ft | S3 OR S4 | 157 |
| 6 | | Filters: English, Academic Journals | 99 |

| Databas: Svemed Databasleverantör: KI Datum: 15-11-09 | | | |
|---|-----------|----------------|-----------------------|
| Ämne: Kroppskännedom som tillägg vid depression eller ångestsyndrom | | | |
| Söknr | Termtyp*) | Söktermer | Databas/Antal ref.**) |
| 1. | Ft | Body Awareness | 75 |

Rad: 59

Tillstånd: Vuxna med recidiverande egentlig depression med tidigare god effekt av läkemedelsbehandling

Åtgärd: Tidigt återinsatt läkemedelsbehandling

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda tidigt återinsatt läkemedelsbehandling till vuxna med recidiverande egentlig depression och tidigare god effekt av läkemedelsbehandling.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad och åtgärden ger måttlig effekt på diagnosfrihet (remission) och andel som svarar på behandling (respons).

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En episod av egentlig depression ska ha varat minst två veckor. Den karakteriseras framförallt av nedstämdhet och minskat intresse samt aptitstörning med viktförändring, sömnsvårigheter, agitation eller hämning, brist på energi, skuld känslor, försämrad koncentrationsförmåga och suicidtankar. Det finns diagnostiska kriterier enligt såväl ICD 10 som DSM 5. De är likartade men inte identiska. Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår) definieras utifrån antalet diagnostiska kriterier som är uppfyllda samt utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

En recidiverande egentlig depression med tidigare god effekt av läkemedelsbehandling karakteriseras av återkommande episoder av egentlig depression där man vid tidigare episoder behandlat med antidepressiva läkemedel och uppnått full effekt. Personer med recidiverande depressioner väntar också ofta länge med att söka vård för sina besvär vilket gör att behandlingen många gånger sätts in sent. Lång tid med obehandlad sjukdom påverkar prognosen och framtida utfall negativt.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Tidigt återinsatt läkemedelsbehandling vid recidiverande egentlig depression med tidigare god effekt av läkemedel ger

- högre andel som uppnår remission (relativ risk, RR 1,65) och respons (RR 1,70) jämfört med sent återinsatt läkemedelsbehandling (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I två studier från en systematisk översikt [1] var frekvensen av inläggningar och suicidförsök högre hos de som gått obehandlade för sin sjukdom längre än 12 månader jämfört med de som fått behandling snabbare. Skillnaden var dock inte statistiskt säkerställd.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [1], huvudsakligen bestående av observationsstudier, och en enskild observationsstudie [2]. Slutsatserna baseras på 4 observationsstudier inkluderande 607 personer för remission, 3 observationsstudier med 337 personer för svar på behandling. Negativa utfall var studerat i två observationsstudier med 181 personer.

Jämförelserna i studierna gjordes mellan snabbt återinsatt läkemedelsbehandling (definierades som upp till 8 veckor efter konstaterad sjukdom) och sent återinsatt behandling (längre än 8 veckor). Tiden för uppföljning varierade mellan sex veckor (klinisk prövning avseende respons på behandling) och upp till fem år (retrospektiv studie avseende negativa utfall).

På grund av att studierna använde olika inklusionskriterier för bland annat vidmakthållande behandling vid recidiverande egentlig depressioner var sambandet mellan snabbt insatt läkemedelsbehandling och bättre utfall för patienten tydligast för förstagsdepression, där läkemedel oftast inte är förstahandsalternativet. Indikation för snabbt återinsatt läkemedelsbehandling vid recidiverande egentlig depression förutsätter att tidigare läkemedelsbehandling gett god effekt.

Eftersom det bara fanns två retrospektiva observationsstudier som belyst sambandet mellan suicid och sjukhusinläggningar och tid av obehandlad depression kan ingen säker effekt skattas för dessa negativa utfall [1]. Dessa båda studier visade dock en högre risk för dessa negativa utfall när den obehandlade sjukdomslängden översteg 12 månader jämfört med kortare obehandlad sjukdomslängd.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna. Randomiserade kontrollerade studier vore önskvärda, men att randomisera deltagare till att vänta på behandling till ett senare tillfälle är etiskt tveksamt.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Ghio L, Gotelli S, Marcenaro M, Amore M, Natta W. Duration of untreated illness and outcomes in unipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2014; 152-154:45-51.
2. Ghio L, Gotelli S, Cervetti A, Respino M, Natta W, Marcenaro M, et al. Duration of untreated depression influences clinical outcomes and disability. *J Affect Disord.* 2015; 175:224-8.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|------------|--|--------------------------|---------------------------|--|--|--|-----------|
| Remission | 607 (4) #1, 2 | | | RR 1,65 (KI 1,31–2,07) OR 5,3 (KI 1,9–14,8) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Överförbarhet (-1) Precision/Publikationsbias (-1) | |
| Respons | 337 (3) #1, 2 | | | RR 1,70 (KI 1,35–2,14) OR 2,7 (KI 1,1–6,8) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Överförbarhet (-1) Precision/Publikationsbias (-1) | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patient-population | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Remission | Svarar på behandling | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|------------------|--|---|--|---|--|--|--|
| 1 | Ghio et al, 2014 | SÖ inkl 10 studier, 9 observationsstudier, 1 CT. | 1307 patienter med depression enligt ICD-10, DSM-IV eller RCD (både förstagsångs- och recidiverande) inom huvudsakligen psykiatrisk vård. | Jämförelser mellan patienter med lång resp. kort DUE (duration av obehandlad episod) eller DUI (duration av obehandlad sjukdom) med avseende på utfall. Duration definierat olika i olika studier. | Kort DUI (< 8 veckor) jämfört med lång DUI och effekt på remission (3 studier, 486 pat): RR 1,65, KI 95% 1,31-2,07, p<0,00. Uppföljningstid 6 veckor till 10 månader. Något bättre effekt sågs vid snabb behandling av förstagsångsdepression. | Kort DUI (< 8 veckor) jämfört med lång DUI och effekt på behandlingssvar (2 studier, 216 pat): RR 1,70, KI 95% 1,35-2,14, p<0,00. | Få funna studier. SÖ bygger till största delen på observationsstudier, vilket ger större risk för bias. 3 studier var retrospektiva vilket gör ingångsdata osäkrare. 2 av studierna som undersökte remission inkluderade inte pat med recidiverande depression. Endast tre studier hade jämförbara data för DUI och remission. Behandlingssvar fanns bara rapporterat i två studier. | Patienter med längre DUI (>12 mån) hade högre frekvens av inläggningar och suicidförsök. Ej signifikanta skillnader. 2 retrospektiva studier med totalt 181 pat. |
| 2 | Ghio et al, 2015 | Prospektiv observationsstudie | 121 patienter i psykiatrisk öppenvård med diagnostiserad depression | Jämförelser mellan patienter med lång resp. kort DUE/DUI med avseende på minskning av symptom och bättre funktion mätt med skattningsskalor HAM-D och WSAS. Patienterna har endast fått läkemedelsbehandling. Kort tid definierat som 6 mån el mindre. | Vid 24 veckor OR= 5,3; (KI 95%:1,9–14,8) både vid förstagsångs och återinsjuknande i depression. | Vid 12 veckor (OR=2,7; KI 95% 1,1–6,8) både vid förstagsångs och återinsjuknande i depression | En liten observationsstudie i sedvanlig vård, dvs hög risk för att andra faktorer kan påverka resultaten. T ex var patienter med kortare DUE oftare yngre, arbetslösa med andra sjukdomar. Diagnostik var inte heller utförd på strukturerat sätt och uppföljningsmått oftast enbart självskattning. | |

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-03-06 | | | |
|--|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Tidigt insatt läkemedelsbehandling | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR major depressi*[fiab] OR major depressi*[ot] OR melancholia[fiab] or melancholic depression[fiab] OR severe depress*[fiab] | 91517 |
| 2. | | "Recurrence"[Mesh] OR recurren*[fi] OR relaps*[fi] | 216169 |
| 3. | | 1 AND 2 | 3168 |
| 4. | | depressive relapse[fiab] OR depression relapse[fiab] OR depressive relapse[ot] OR recurring depression[fiab] OR recurring major depressive[fiab] OR recurrent major depressive[fiab] OR recurrent depressive[fiab] OR recurrent depression[fiab] OR recurring depression[ot] OR recurring major depressive[ot] OR recurrent major depressive[ot] OR recurrent depressive[ot] OR recurrent depression[ot] OR recurrent severe depress*[fiab] | 1628 |
| 5. | | 3 OR 4 | 4130 |
| 6. | | Filters activated: Systematic Reviews, published in the last 10 years, English | 71 |

| Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-03-12 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Ämne: Tidigt insatt läkemedelsbehandling | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] explode all trees OR MeSH descriptor: [Depressive Disorder] this term only OR MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Treatment-Resistant] explode all trees OR "major depressi*" or melancholia or "melancholic depression" or "severe depress*":fi,ab,kw (Word variations have been searched) | 10763 |
| 2. | | MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees OR recurrence or recurren* or relaps*:fi (Word variations have been searched) | 20407 |
| 3. | | 1 AND 2 | 728 |
| 4. | | "depressive relapse" or "depression relapse" or "recurring depression" or "recurring major depressive" or "recurrent major depressive" or "recurrent depressive" or "recurrent depression" or "recurrent severe depress*":fi,ab,kw (Word variations have been searched) | 426 |
| 5. | | 3 OR 4 | 957 |
| 6. | | CDSR | 7 |
| 7. | | DARE | 23 |
| 8. | | HTA | 6 |

Rad: 62

Tillstånd: Vuxna med egentlig depression, lindrig till medelsvår

Åtgärd: Fysisk aktivitet

| Rekommendation | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |
| <p>Hälso- och sjukvården kan erbjuda fysisk aktivitet till vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression.</p> <p>Motivering till rekommendation Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden ger stor effekt på depressionssymtom jämfört med placebo. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.</p> <p>Kommentar: Åtgärden har också positiv effekt på somatisk ohälsa. Rekommendationen gäller framförallt ledarledd fysisk aktivitet.</p> | | | | | | | | | | | | | |

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En egentlig depression ska ha varat minst två veckor. Den karakteriseras framförallt av nedstämdhet och minskat intresse samt aptitstörning med viktförändring, sömnsvårigheter, agitation eller hämning, brist på energi, skuld känslor, försämrad koncentrationsförmåga och suicidtankar. Det finns diagnostiska kriterier enligt såväl ICD 10 som DSM 5. De är likartade men inte identiska.

Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår) definieras utifrån antalet diagnostiska kriterier som är uppfyllda samt utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

Vid lindrig till medelsvår depression är symtomen få och lindriga till flera och varaktiga. Vidare kan livskvaliten vara lindrigt till kraftigt nedsatt. Även en funktionsnedsättning kan förekomma utan att det påverkar vardagslivet eller förmågan att arbeta, men det kan också innebära stora svårigheter att klara av vardagsliv och arbete. Lindrig egentlig depression medför risk för utveckling av medelsvår eller svår egentlig depression.

Vid egentlig depression finns alltid en risk för suicidhandling och successiv försämring med ytterligare funktionsnedsättning med lång varaktighet. Vid samsjuklighet kan riskerna öka ytterligare för respektive tillstånd.

Fysisk aktivitet definieras som all kroppsrörelse som ökar energiförbrukningen utöver den energi vi förbrukar vid vila. Fysisk aktivitet

kan bidra till att öka dels kondition, dels styrka. Oftast innebär all rörelseträning en kombination av båda. Nyare studier om vilken biologisk effekt fysisk aktivitet kan ha vid depression visar på fördelar med att kombinera konditions- och muskelstärkande träning. Även psykologiska förklaringsmekanismer i form av beteendeaktivering, social gemenskap och förbättrad tilltro till egen förmåga (self-efficacy) kan förklara den fysiska aktivitetens antidepressiva effekt (FYSS, 2017) [1].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression ger fysisk aktivitet på kort sikt

- en stor minskning av depressionssymtom jämfört med pillerplacebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i depressionssymtom jämfört med KBT (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i depressionssymtom jämfört med antidepressiva läkemedel (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av fysisk aktivitet på depressionssymtom för vuxna med egentlig depression jämfört med sedvanlig behandling.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar eller oönskade effekter av fysisk aktivitet har inte registrerats eller rapporterats i studierna där jämförelsegruppen har varit pillerplacebo eller sedvanlig behandling. Oönskade effekter eller biverkning jämfört med psykologisk behandling rapporteras inte i studierna. Biverkningar i form av trötthet, sexuella problem och diarré rapporterades i studierna med sertralin [2].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två studier, varav en systematisk översikt och en randomiserad kontrollerad studie [2, 3]. Slutsatserna för symtomminskning baseras på 156 personer jämfört med pillerplacebo, 189 personer jämfört med KBT, 300 personer jämfört med antidepressiva läkemedel och 629 personer jämfört med sedvanlig behandling.

Den systematiska översikten inkluderade 35 RCT-studier med totalt 1356 personer i sina analyser [2]. Det sammanvägda resultatet av fysisk aktivitet jämfört med alla jämförelsegrupper visade en måttlig effekt på symtomminskning till fördel för fysisk aktivitet (SMD -0,62, 95 % KI -0,81 till -0,42). Eftersom jämförelsegruppen inkluderade väntelista, pillerplacebo, sedvanlig behandling, olika typer av stödsamtal och avslappning, psykologisk- och läkemedelsbehandling har detta sammanvägda resultat inte tabellerats eller evidensgraderats. Liknande resultat med motsvarande

jämförelsegrupp har även rapporterats i en senare publicerad systematisk översikt [4].

Den inkluderade systematiska översikten har även gjort analyser på data från uppföljningar, subgruppsanalyser baserade på olika typer av fysisk aktivitet, antal genomförda sessioner av fysiskt aktivitet och den fysiska aktivitetens intensitet. Vidare gjordes en sensitivitetsanalys på endast studier med hög kvalitet. Samtliga analyser inkluderade flera och olika jämförelser [2].

Personerna som inkluderades i studierna i den systematiska översikten rekryterades genom annonser i media och från sjukvårdskliniker. Studieuppläggen varierar och det framgår inte alltid vilken grad av depression studiedeltagarna har. Överförbarheten av resultaten från den systematiska översikten till vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression är därför oklar.

De resultat som har tabellerats och evidensgraderats i detta kunskapsunderlag (jämförelser mot placebo, farmakologisk- eller KBT-behandling) inkluderar eller delvis inkluderar personer diagnostiserade med egentlig depression.

I den inkluderade RCT-studien randomiserades personer till fysisk aktivitet, internetförmiddad-KBT (iKBT) eller sedvanlig behandling [3]. Majoriteten av studiedeltagarna rekryterades genom annonser och bestod till största delen av personer med ångestrelaterad samsjuklighet (en tredjedel hade antidepressiv läkemedelsbehandling). Det framgår inte i studien om personerna var diagnostiserade med lindrig till medelsvår depression.

I tillägg till ovanstående kan nämnas resultaten från en nyligen publicerad systematisk översikt som i text redogör för resultaten från 12 RCT-studier på personer diagnostiserade med egentlig depression (enligt DSM-IV/ICD-10). Översikten summerade typ, mängd och frekvens av fysisk aktivitet för behandling av egentlig depression hos vuxna. Bortsett från variationer i studieuppläggen och olika jämförelsegrupper konkluderar författarna till översikten att individanpassad fysisk aktivitet (aerob eller anaerob) under 30-45 minuter, 3 gånger i veckan och med fördel ledarledd/handledd är att föredra [5]. För att uppnå effekt är den föredragna längden för fysisk aktivitet minst 9 veckor [2, 4, 6].

Det finns ytterligare några senare publicerade artiklar som undersökt effekterna av fysisk aktivitet, båda som tillägg till farmakologisk behandling [7, 8]. I den ena av de, en trearmad RCT-studie, jämfördes fysisk aktivitet, basal kroppskännedomshandling och råd om fysisk aktivitet [7]. Personerna som ingick i studien (alla hade antidepressiv läkemedelsbehandling) var diagnostiserade med egentlig depression enligt MINI men eftersom studien endast baserades på 62 personer och för att resultaten inte redovisades parvis mellan grupperna har denna studie inte tabellerats och evidensgraderats.

Den andra publikationen är en systematisk översikt baserad på 13 studier. På grund av metodologisk heterogenitet mellan studierna kunde en metaanalys inte göras. Denna systematiska översikt har inte heller tabellerats och evidensgraderats [8].

Andra publikationer relaterade till fysisk aktivitet och personer med depression är bland annat nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor [9]. Här ingår rekommendationer om metoder för att förebygga sjukdom genom att stödja individens förändring av en ohälsosam levnadsvana, bland annat vid otillräcklig fysisk aktivitet. Riktlinjerna uppmärksammar särskilt vissa riskgrupper, som personer med depression, där tillståndet kan vara en följd av eller förvärras av ohälsosamma levnadsvanor.

Det finns även publikationer som undersöker den fysiska aktivitetsnivån hos personer med depression [10], undersöker och summerar effekten av fysisk aktivitet vid samsjuklighet med somatiska sjukdomar [1, 11, 12], eller undersöker den preventiva effekten av fysisk aktivitet hos personer med depressiva symtom [13].

Vid en uppdaterad litteratursökning identifierades flera systematiska översikter [6, 14, 15]. Översiktarna är samstämmiga och inkluderar i majoritet samma studier som den redan granskade översikten i kunskapsunderlaget. De senare publicerade systematiska översiktarna analyserar data på olika sätt men för de jämförelser och frågeställningar som är relevanta här, dvs. personer diagnostiserade med egentlig depression, fysisk aktivitet som monoterapi och enskilda jämförelser, är slutsatserna oförändrade.

Saknas någon information i studierna?

Över lag saknas det studier som utvärderar effekterna av fysisk aktivitet för vuxna med egentlig depression, på längre sikt.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. FYSS 2017. Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling. www.fyss.se.
2. Cooney, GM, Dwan, K, Greig, CA, Lawlor, DA, Rimer, J, Waugh, FR, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 9:CD004366.
3. Hallgren, M, Kraepelien, M, Ojehagen, A, Lindefors, N, Zeebari, Z, Kaldo, V, et al. Physical exercise and internet-based cognitive-behavioural therapy in the treatment of depression: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2015; 207(3):227-34.
4. Josefsson, T, Lindwall, M, Archer, T. Physical exercise intervention in depressive disorders: meta-analysis and systematic review. *Scand J Med Sci Sports*. 2014; 24(2):259-72.
5. Nystrom, MB, Neely, G, Hassmen, P, Carlbring, P. Treating Major Depression with Physical Activity: A Systematic Overview with Recommendations. *Cogn Behav Ther*. 2015; 44(4):341-52.
6. Kvam, S, Kleppe, CL, Nordhus, IH, Hovland, A. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016; 202:67-86.

7. Danielsson, L, Papoulias, I, Petersson, EL, Carlsson, J, Waern, M. Exercise or basic body awareness therapy as add-on treatment for major depression: a controlled study. *J Affect Disord.* 2014; 168:98-106.
8. Mura, G, Moro, MF, Patten, SB, Carta, MG. Exercise as an add-on strategy for the treatment of major depressive disorder: a systematic review. *CNS Spectr.* 2014; 19(6):496-508.
9. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder. 2011.
<http://www.socialstyrelsen.se/nationellariklinjerforsjukdomsforebyggandedemetoder>
10. Helgadottir, B, Forsell, Y, Ekblom, O. Physical activity patterns of people affected by depressive and anxiety disorders as measured by accelerometers: a cross-sectional study. *PLoS One.* 2015; 10(1):e0115894.
11. Scott, KM, Bruffaerts, R, Tsang, A, Ormel, J, Alonso, J, Angermeyer, MC, et al. Depression-anxiety relationships with chronic physical conditions: results from the World Mental Health Surveys. *J Affect Disord.* 2007; 103(1-3):113-20.
12. Herring, MP, Puetz, TW, O'Connor, PJ, Dishman, RK. Effect of exercise training on depressive symptoms among patients with a chronic illness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012; 172(2):101-11.
13. Mammen, G, Faulkner, G. Physical activity and the prevention of depression: a systematic review of prospective studies. *American journal of preventive medicine.* 2013; 45(5):649-57.
14. Stubbs, B, Vancampfort, D, Rosenbaum, S, Ward, PB, Richards, J, Ussher, M, et al. Challenges Establishing the Efficacy of Exercise as an Antidepressant Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Control Group Responses in Exercise Randomised Controlled Trials. *Sports medicine (Auckland, NZ).* 2016; 46(5):699-713.
15. Schuch, FB, Vancampfort, D, Richards, J, Rosenbaum, S, Ward, PB, Stubbs, B. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. *J Psychiatr Res.* 2016; 77:42-51.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1 | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt ((K-I)/K) | Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3) | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|-----------------------|--|-------------------------------|--|--------------------------|---|--|---|
| A – Depressionssymtom | 156 (2) #1 Jämfört med pillerplacebo | | SMD: -2,66 95% KI -4,56 till -0,75 | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överförbarhet (-1) Publikationsbias (-1) | |
| | 189 (7) #1 Jämfört med KBT | | SMD: -0.03 95% KI -0.32 till 0.26 | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet(-1) Överförbarhet (-1) | Ej påvisbar skillnad. Ingen av studierna inkluderade patienter med en tydligt diagnosticerad egentlig depression. |
| | 300 (4) #1 Jämfört med läkemedel | | SMD: -0.11 (95% KI -0.34 till 0.12) | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/publikationsbias/precision (-1) Överförbarhet (-1) | Ej påvisbar skillnad. Två av fyra studier inkluderade patienter diagnosticerade med egentlig depression. |
| | 629 (1) #2 Jämfört med sedvanlig behandling (TAU) | | Medelskillnad I vs TAU: 2,99 (95% KI 1,61 till 4,37), p<0,001, effektstorlek i förhållande till TAU = 0,031 (liten, eta2) iKBT med motsvarande resultat som I, jämförelse mellan iKBT och I finns ej redovisat. | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överförbarhet (-2) Studiekvalitet (-1) | Komorbid population och >20% bortfall. En stor andel patienter rekryterades via annons. Interventionsgruppen innehåller olika intensiteter av fysisk aktivitet och 25% i kontrollgruppen uppges inte ha fått en journalförd behandling. Uppföljning delvis via telefon varför MADRS inte kunde fyllas ut helt. Vida KI. Den fysiska aktiviteten bedrevs inte inom ramen för primärvård. Det framgår inte en tydligt diagnosticerad egentlig depression. |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Depressionssymtom efter behandling | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|--|--|---|--|--|--|
| 1 | Cooney, 2013 | SÖ med 39 RCT av vilka resultat från 2 till 7 RCT används här. Av alla 39 studier har 11 låg bias, 1 hög och resterade oklar bias. | 377-1353 patienter diagnostiserade med depression, definierad enligt författarna till artikeln (intervju eller cut off på skala). Ålder 22 till 88 år, de flesta kvinnor. Majoriteten av deltagarna rekryterades via media. Sökning tom mars 2012. Behandlingstid 10 dagar till 16 veckor. | I: Fysisk aktivitet (framför allt aerobisk aktivitet) K1: Pillerplacebo (2 RCT, 156 deltagare) K2: Psykologisk behandling (7 RCT, 189 deltagare, KBT) K3: Läkemedel (4 RCT, 300 deltagare) | Mätt framför allt med BDI och HRS-D I vs K1 SMD: -2,66 95% KI -4,56 till -0,75 I vs K2 SMD: -0,03 95% KI -0,32 till 0,26 I vs K3 SMD: -0,11 (95% KI -0,34 till 0,12) | Översikten har låg risk för bias men de ingående studierna har bedömts ha låg risk för bias (11 RCT), hög risk för bias (1 RCT) och resten oklar risk för bias | Fysisk aktivitet definierad enligt American College of Sports Medicine criteria (2001), dvs planerad, strukturerad och upprepad kroppsrörelse för att förbättra/bibehålla fysisk form. |
| 2 | Hallgren, 2015 | RCT med 946 deltagare, från 6 svenska län | Deltagarna rekryterades framför allt via media och en mindre andel från primärvården. De med PHQ-9>9 inkluderades. 1/3 hade SSRI före och under studietiden. 73% kvinnor, 18-71 år. 68% hade depression och ångest, 8% endast depression, 20% endast ångest. Studiens längd var 12 veckor | I: Fysisk aktivitet (12-veckors frikort på Friskis och Svettis. Patienter randomiserades till yoga, måttlig- eller högintensiv träning som genomfördes i grupp om 5 till 20 patienter, 3 gånger/vecka, 60 min/gång och omfattade aktivitet såsom. Patienternas följsamhet monitorerades veckovis av en personlig coach), n=317 K1: iKBT (manualbaserad och monitorerad av kliniker), n=317 K2: Sedvanlig behandling (i många fall KBT-fokuserad rådgivning, 25% utan journalförd behandling), n=312 | Medelförändring mätt med MADRS I vs K2: 2,99 (95% KI 1,61 till 4,37), p<0,001, till fördel för I K1 vs K2: 2,83 (95% KI 1,47 till 4,19), p<0,001, till fördel för K1 Effektstorleken av I och K1 jämfört med K2 var liten (eta ² =0,031) | | Kliniskt relevant förbättring sågs i alla 3 grupperna. Exklusion av patienter på SSRI gjorde ingen skillnad på resultaten. Subgruppsanalysen visade att förutom för 18-34 åringar var iKBT och fysisk aktivitet lite bättre än sedvanlig behandling. |

Depressionssymtom/nedstämdhet mättes primärt med BDI=Beck Depression Inventory eller HRS-D= Hamilton Rating Scale for Depression, PHQ-9: Patient Health Questionnaire

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-11-28 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Ämne: Fysisk aktivitet vid egentlig depression | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive neuros*[tiab] or endogenous depression*[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or neurotic depression*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholia[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or mild depression[tiab] or depress*[ti] | 189747 |
| 2 | Mesh/FT | Exercise[MeSH] OR "Exercise Therapy"[Mesh]OR Physical Fitness[MeSH] OR Walking[MeSH] OR Physical Education and Training[MeSH] OR Leisure Activities[MeSH] OR Exercise Movement Techniques[MeSH] OR Motor Skills[MeSH] OR Physical activity[tiab] OR sedentary lifestyle*[tiab] OR inactive lifestyle[tiab] OR physical inactivity[tiab] OR Physically inactive[tiab] OR Sedentariness[tiab] OR exercise[tiab] OR inactivity[tiab] OR sedentary[tiab] | 410578 |
| 3 | | 1 AND 2 | 6483 |
| 4 | | /Filters: Systematic Reviews | 234 |

Uppdaterad litteratursökning 2016-12-20

| | | | |
|--|--|--|-----|
| | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2014/06/01 to 2017/12/31 | 128 |
| | | /Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2005/01/01 | 833 |
| | | Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2014/06/01 to 2017/12/31 | 173 |

| Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-01-13 | | | |
|--|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Fysisk aktivitet vid egentlig depression | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] explode all trees | 2435 |
| 2 | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder] this term only | 4737 |
| 3 | | MeSH descriptor: [Depression] explode all trees | 5487 |
| 4 | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Treatment-Resistant] explode all trees | 46 |
| 5 | | depression or depressive:ti (Word variations have been searched) | 15049 |
| 6 | | 1-5 (OR) | 20858 |
| 7 | | MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees | 14093 |
| 8 | | MeSH descriptor: [Exercise Therapy] explode all trees | 7269 |

| | | | |
|----|--|--|-------|
| 9 | | MeSH descriptor: [Physical Fitness] explode all trees | 2157 |
| 10 | | MeSH descriptor: [Walking] explode all trees | 2622 |
| 11 | | MeSH descriptor: [Physical Education and Training] explode all trees | 1377 |
| 12 | | MeSH descriptor: [Exercise Movement Techniques] explode all trees | 1274 |
| 13 | | "physical activity" or exercise*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 46284 |
| 14 | | 7-13 (OR) | 48818 |
| 15 | | 6 AND 14 | 905 |

Uppdaterad litteratursökning 2016-12-20

| | | | |
|--|--|--------------------------------------|-----|
| | | 6 AND 14, Publication Year from 2014 | 314 |
| | | CDSR | 6 |
| | | DARE | 14 |
| | | HTA | 1 |

Rad: 64

Tillstånd: Vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression

Åtgärd: Mindfulnessbaserad kognitiv terapi (MBKT)

| Rekommendation | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|--|-----------------------------------|--|
| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | | Endast i forskning och utveckling | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | | FoU | |

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda mindfulnessbaserad kognitiv terapi till vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression.

Motivering till rekommendation
Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och studier pågår.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En egentlig depression ska ha varat minst två veckor. Den karakteriseras framförallt av nedstämdhet och minskat intresse samt aptitstörning med vikt-förändring, sömnsvårigheter, agitation eller hämning, brist på energi, skuld-känslor, försämrad koncentrationsförmåga och suicidtankar. Det finns dia-gnostiska kriterier enligt såväl ICD 10 som DSM 5. De är likartade men inte identiska.

Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår) definieras utifrån antalet diagnostiska kriterier som är uppfyllda samt utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

Vid lindrig till medelsvår depression är symtomen få och lindriga till flera och varaktiga. Vidare kan livskvaliten vara lindrigt till kraftigt nedsatt. Även en funktionsnedsättning kan förekomma utan att det påverkar vardagslivet el-ler förmågan att arbeta, men det kan också innebära stora svårigheter att klara av vardagsliv och arbete. Lindrig egentlig depression medför risk för utveckl-ning av medelsvår eller svår egentlig depression.

Vid egentlig depression finns alltid en risk för suicidhandling och succes-siv försämring med ytterligare funktionsnedsättning med lång varaktighet. Vid samsjuklighet kan riskerna öka ytterligare för respektive tillstånd.

Mindfulness är en särskild meditationsteknik som bygger på att vara upp-märksam på det som händer i stunden. Personer som tar del av dessa insatser tränas i medveten närvaro, i att observera saker och ting som de är i stunden och i att vara i upplevelser i nuet utan att värdera eller döma. Mindfulnesssträ-ning omfattar både formella övningar, ofta med uppmärksamheten riktat mot andningen, och informell träning i att vara medvetet uppmärksam i vardagen. I forskning har man huvudsakligen undersökt effekterna av två strukturerade mindfulnessprogram: Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) samt

Mindfulness-Based Cognitive Therapy (MBKT). De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad MBKT.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av MBKT på depressionssymtom hos vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression jämfört med sedvanlig behandling, psykopedagogik eller kognitiv beteendeterapi (KBT).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas överlag information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 4 randomiserade kontrollerade studier som totalt omfattar 182 vuxna (75 % kvinnor) med diagnostiserad depression [1-4]. MBKT har i samtliga studier bestått av ett etablerat program under 8 veckor (i en av studierna är det dock oklart om det även förekom interventioner från KBT). Kontrollgrupper har fått sedvanlig behandling, psykopedagogik eller KBT i grupp. Utfallsmåtten har mätts med etablerade skalor som HAMD, BDI-II eller depressionsskalan i SCL-90. Studierna har genomförts i Italien, Storbritannien, Australien och Iran.

Tre studier indikerade att MBKT hade en effekt (SMD 0,81–1,53) på depressionssymptom jämfört med sedvanlig behandling eller psykopedagogik [1, 3, 4]. Dock är det stora brister i studierna, vilket gör att det vetenskapliga stödet är otillräckligt. Två studier kunde inte påvisa någon skillnad i effekt på depressionssymtom mellan MBKT och KBT i grupp [2, 3]. Dock har studierna stora brister och underlaget bedöms som otillräckliga. Uppföljning vid 6 och 12 månader redovisades endast i en studie [2] och påvisade ingen skillnad i depressionssymtom jämfört med KBT i grupp. På grund av höga avhopp och över lag stora briser i studien är det mycket oklart hur varaktiga effekterna av MBKT är på lång sikt.

Ett antal systematiska översikter identifierades i litteratursökningen, men exkluderades på grund av att de inte inkluderade relevanta populationer, interventioner eller effektmått [5-9]. Enligt clinicaltrials.gov pågår det flera studier på området.

Vid en uppdaterad litteratursökning hittades inga nya relevanta studier.

Saknas någon information i studierna?

Ingen av studierna redovisar effekter på funktionsnivå eller risk för negativa effekter av behandlingen. Det saknas även uppgifter om resultat på lång sikt.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Chiesa, A, Mandelli, L, Serretti, A. Mindfulness-based cognitive therapy versus psycho-education for patients with major depression who did not achieve remission following antidepressant treatment: a preliminary analysis. *J Altern Complement Med.* 2012; 18(8):756-60.
2. Manicavasgar, V, Parker, G, Perich, T. Mindfulness-based cognitive therapy vs cognitive behaviour therapy as a treatment for non-melancholic depression. *J Affect Disord.* 2011; 130(1-2):138-44.
3. Omid, A, Mohammadkhani, P, Mohammadi, A, Zargar, F. Comparing mindfulness based cognitive therapy and traditional cognitive behavior therapy with treatments as usual on reduction of major depressive disorder symptoms. *Iran Red Crescent Med J.* 2013; 15(2):142-6.
4. Barnhofer, T, Crane, C, Hargus, E, Amarasinghe, M, Winder, R, Williams, JM. Mindfulness-based cognitive therapy as a treatment for chronic depression: A preliminary study. *Behaviour research and therapy.* 2009; 47(5):366-73.
5. Goyal, M, Singh, S, Sibinga, EM, Gould, NF, Rowland-Seymour, A, Sharma, R, et al. Meditation programs for psychological stress and well-being: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014; 174(3):357-68.
6. Strauss, C, Cavanagh, K, Oliver, A, Pettman, D. Mindfulness-based interventions for people diagnosed with a current episode of an anxiety or depressive disorder: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One.* 2014; 9(4):e96110.
7. Chiesa, A, Serretti, A. Mindfulness based cognitive therapy for psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2011; 187(3):441-53.
8. Jain, FA, Walsh, RN, Eisendrath, SJ, Christensen, S, Rael Cahn, B. Critical analysis of the efficacy of meditation therapies for acute and subacute phase treatment of depressive disorders: a systematic review. *Psychosomatics.* 2015; 56(2):140-52.
9. Klainin-Yobas, P, Cho, MA, Creedy, D. Efficacy of mindfulness-based interventions on depressive symptoms among people with mental disorders: a meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2012; 49(1):109-21.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|-------------------------------|---------------------------|--|--|---|--|
| A – Depressions-symtom efter behandling, jämfört med TAU eller psykopedagogikn | 137 (3) #1,2, 4 | | | SMD = 0,81 – 1,53 0,81 [-0,22, 1,83] #1 0,92 [0,17, 1,66] #2 1,53 [0,96, 2,11] #3 | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Precision (-1) | Få antal deltagare per studie I praktiken var kontrollgrupperna att likna med väntelista Ej signifikant för studie #1 (n=16), för övriga studier stor effekt men även vida KI. |
| A – Depressions-symtom efter behandling jämfört med KBT | 135 (2) #3,4 | | | SMD = 0,00 – 0,15 0,15 [-0,44, 0,74] #3 0,00 [-0,51, 0,51] #4 | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Överförbarhet (-1) | Få antal deltagare per studie, ej signifikant, vida KI Hög risk för bias Interventionen något oklar i studie #4 |
| B – Depressions-symtom vid uppföljning jämfört med KBT i grupp | 38 (1) #3 | | | SMD = -0,18 – 0,02 6 mån: -0,18 [-0,93, 0,58] 12 mån: d = 0,02 [-0,81, 0,86] | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | En studie med få deltagare och stort bortfall. |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Symtomförändring efter behandling | Effektmått B – Symtomförändring vid uppföljning | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|---------------------|---|--|---|--|---|----------------------------------|--|
| 1 | Chiesa et al., 2012 | RCT som jämför MBKT med psykoedukation i grupp Studien genomförd i Italien | Vuxna patienter (> 18 år) med diagnostiserad depression som inte gått i remission efter 8 veckors behandling med SSRI inkluderades | I: MBKT (n = 9) K: Psykoedukation med samma innehåll som MBKT, förutom mindfulnessövningar (n = 7) | Huvudutfallsmått var HAMD I vs. K g = 0.81 [-0.22, 1.83] | | Måttlig | Få deltagare ger hög osäkerhet och vida konfidensintervall som inkluderar 0. Patienternas utbildningsnivå var högre i MBKT. Två patienter hoppade av från kontrollgruppen |

| | | | | | | | | |
|---|--------------------------|---|--|--|--|---|---------|--|
| | | | N = 16 (75% kvinnor) | Behandlingstiden är 8 veckor. | | | | direkt efter randomisering. Oklart om psykoedukation mer är att betrakta som väntelista. |
| 2 | Barnhofer et al, 2009 | RCT som jämförde MBKT med TAU Studien genomförd i Storbritannien | Vuxna (>18 år) med långvarig depressiv problematik och som var i depressivt skov vid tiden för studien n = 31 (81% kvinnor) | I: MBKT i 8 veckor (n = 16) K: TAU (i praktiken en vänteliste kontroll eftersom patienterna fick MBKT efter 8 veckor). (n = 15) | Huvudutfallsmått var BDI-II I vs. K vid avslut: g = 0.92 [0.17, 1.66] | | Måttlig | Få deltagare ger hög osäkerhet och vida konfidensintervall |
| 3 | Manicavasgar et al, 2011 | RCT som jämförde MBKT i grupp med KBT i grupp Studien genomförd i Australien | Vuxna (>18 år) med pågående depressiv episod och över 20 poäng på BDI-II n = 45 (64% kvinnor) | I: MBKT i grupp i 8 veckor (n = 19) K: KBT i grupp 8 veckor (n = 26) | Huvudutfallsmått var BDI-II I vs. K g = 0.15 [-0.44, 0.74] | Huvudutfallsmått var BDI-II I vs. K vid 6 mån: d = -0.18 [-0.93, 0.58] I vs. K vid 12 mån: d = 0.02 [-0.81, 0.86] | Hög | Studien hade 23% bortfall med tendens till större bortfall i KBT (n=12) än i MBKT-gruppen (n=4). Resultaten redovisas endast för de som fullföljde studien. I 3 av 11 grupper fördelades inte behandlingen genom randomisering. Få deltagare, särskilt vid uppföljningsmätningarna |
| 4 | Omid et al., 2013 | RCT som jämför MBKT med traditionell KBT eller TAU (främst fortsatt medicinering) Studien genomförd i Iran | Vuxna (>18 år) med diagnos depression n = 90 (66% kvinnor) | I: MBKT i 8 veckor (n = 30) K2: KBT (n = 30) K: TAU (n = 30) | Subskala för depression i BSI I vs. K2 d = 0.00 [-0.51, 0.51] I vs. K: d = 1.53 [0.96, 2.11] | | Hög | Artikeln säger inget om avhopp eller hur detta hanterades i analyserna Det är något oklart om MBKT gruppen också erhöll beteendeterapeutiska interventioner från KBT |

MBKT= Mindfulness-Based Cognitive Therapy, BDI-II= Beck Depression Index, BSI= Brief Symptom Inventory, HAMD= Hamilton Rating Scale for Depression

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-21, Uppdaterad 2017-01-19 | | | |
|---|------------|--|----------------------------|
| Ämne: Depression – Mindfulness | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive neuros*[tiab] or endogenous depression*[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or neurotic depression*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholia[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or mild depression[tiab] or depress*[ti] | 191676 |
| 2 | Mesh/FT | "Mindfulness"[Mesh] OR mindfulness*[tiab] OR MBSR[tiab] OR MBCT[tiab] OR meditation[ti] | 3354 |
| 3 | | 1 AND 2 | 432 |
| 4 | | /Filters: Systematic Reviews | 38 |
| 5 | | Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2010/01/01 | 106 |
| Uppdaterad 2017-01-19 | | | |
| 6 | | 3 AND Publication date from 2015/01/01 | 239 |
| 7 | | Filters: Systematic Reviews | 25 |
| 8 | | Filters activated: Randomized Controlled Trial | 48 |
| 9 | | 6 AND random*[tiab] NOT Medline[sb] | 27 |

| Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-02-05, Uppdaterad 2017-01-19. Ämne: Depression – Mindfulness | | | |
|---|------------|--|----------------------------|
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | FT | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "moderate depress*" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression":ti,ab,kw or depression or depressive:ti (Word variations have been searched) | 19156 |
| 2 | FT | mindfulness* or meditation or MBCT or MBSR | 1347 |
| 3 | | 1 AND 2 | 158 |
| 4 | | Cochrane Reviews | 1 |
| 5 | | DARE | 12 |
| 6 | | HTA | 2 |
| Uppdaterad 2017-01-19 | | | |
| | | 3 AND Publication Year from 2015 | 61 |
| | | Cochrane Reviews | 1 |
| | | Trials | 59 |
| | | HTA | 1 |

Rad: 65

Tillstånd: Vuxna med dystymi

Åtgärd: Antidepressiva läkemedel

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med antidepressiva läkemedel till vuxna med dystymi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden ger måttlig till stor effekt på diagnosfrihet (remission) och andel som svarar på behandling (respons), men kan ge preparatberoende biverkningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Dystymi är en ihållande depression med nedstämdhet de flesta av dagarna under minst 2 år. De vanligaste symtomen är aptitstörning, sömnstörning, brist på energi, låg självkänsla, koncentrationssvårigheter och känsla av hopplöshet.

Åtgärden är antidepressiva läkemedel.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid dystymi hos vuxna ger behandling med SSRI

- högre andel som uppnår respons jämfört med placebo (odds kvot, OR 1,49 95 % konfidensintervall, KI 1,29–1,71) (starkt vetenskapligt underlag)
- högre andel som uppnår remission jämfört med placebo (OR 1,53, KI 1,29–1,80) (starkt vetenskapligt underlag).

Vid dystymi hos vuxna ger tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA)

- högre andel som uppnår respons jämfört med placebo (OR 1,74, KI 1,50–2,02) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- högre andel som uppnår remission jämfört med placebo (OR 1,77 KI 1,24–2,53) (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Den genomgångna systematiska översikten redovisar inte absoluta effektstorlekar varför det är svårt att bedöma den kliniska relevansen. En granskning av två av de större ingående studierna [1, 2] visar att andelen som uppnår respons med placebo är omkring 30–40 procent medan andelen som uppnår

respons med antidepressiva läkemedel ligger omkring 50–60 procent. Denna skillnad mellan aktiv behandling och placebo anses vara kliniskt relevant.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

De biverkningar som förekommer vid behandling med antidepressiva läkemedel varierar mellan preparat och är välkända. I von Wolffs systematiska översikt redovisades de få direkta jämförelserna som genomförts mellan TCA och SSRI hos personer med dystymi [3]. Dessa antyder en likvärdig effekt mellan preparatgrupperna, men med fler biverkningar och fler avhopp i studierna med TCA. Detta stämmer väl överens med dessa preparats välkända högre biverkningsbörda.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt med 15 randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 1 172 personer för respons och remission med SSRI, 743 personer för respons med TCA, samt 718 personer för remission med TCA.

En studie av Silva de Lima och medarbetare exkluderas eftersom artikeln har dragits tillbaka [4]. En studie av Cuijpers och medarbetare exkluderas eftersom effekten jämfört med placebo inte redovisades 2012 [5]. En översikt av Kriston och medarbetare exkluderas eftersom det ingick studier där en större andel av andra kroniska depressionsformer än dystymi undersöktes [6]. Den enda relevanta studien, inkluderad i Kriston och medarbetare 2014, men inte i von Wolff och medarbetare 2013, förefaller vara en studie av Ravindran och medarbetare [7]. Denna relativt lilla studie (n=40) undersökte effekten av paroxetin relativt placebo i dystymi. Aktiv behandling visade signifikanta effekter och utelämnandet av Ravindran 2013 bedöms därför inte påverka resultaten presenterade i denna granskning. Utöver detta använde Kriston och medarbetare en metodologi som bl.a. försökte kompensera för skillnader i studielängd och population, vilket gör resultaten svårvärderade. Resultaten från Kriston och medarbetare är möjligen mer positiva för SSRI och TCA till följd av dessa metodologiska skillnader (OR för respons låg mellan 2,9 och 4,5) än de som redovisas i von Wolff och medarbetares översikt. Ytterligare en översikt exkluderas eftersom den enda ytterligare studien som inkluderades undersökte effekten av serotoninreceptorantagonisten ritanserin [8].

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Thase, ME, Fava, M, Halbreich, U, Kocsis, JH, Koran, L, Davidson, J, et al. A placebo-controlled, randomized clinical trial comparing sertraline and imipramine for the treatment of dysthymia. Arch Gen Psychiatry. 1996; 53(9):777-84.

2. Ravindran, AV, Guelfi, JD, Lane, RM, Cassano, GB. Treatment of dysthymia with sertraline: a double-blind, placebo-controlled trial in dysthymic patients without major depression. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61(11):821-7.
3. von Wolff, A, Holzel, LP, Westphal, A, Harter, M, Kriston, L. Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2013; 144(1-2):7-15.
4. Silva de Lima, M, Moncrieff, J, Soares Bernardo, GO. Drugs versus placebo for dysthymia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: John Wiley & Sons, Ltd; 2015.
5. Cuijpers, P, Reynolds, CF, 3rd, Donker, T, Li, J, Andersson, G, Beekman, A. Personalized treatment of adult depression: medication, psychotherapy, or both? A systematic review. *Depress Anxiety*. 2012; 29(10):855-64.
6. Kriston, L, von Wolff, A, Westphal, A, Holzel, LP, Harter, M. Efficacy and acceptability of acute treatments for persistent depressive disorder: a network meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2014; 31(8):621-30.
7. Ravindran, AV, Cameron, C, Bhatla, R, Ravindran, LN, da Silva, TL. Paroxetine in the treatment of dysthymic disorder without comorbidities: A double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. *Asian J Psychiatr*. 2013; 6(2):157-61.
8. Levkovitz, Y, Tedeschini, E, Papakostas, GI. Efficacy of antidepressants for dysthymia: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72(4):509-14.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|-----------------|--|-------------------------------|---------------------------|---|--|-----------------------|--|
| Respons, SSRI | 1 172 (n=9), #1 | | | OR 1,49 KI 1,29 – 1,71 p < .001 | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | Måttlig effekt till fördel för SSRI. |
| Remission, SSRI | 1 172 (n=9), #1 | | | OR 1,53 KI 1,29 – 1,80 p < .001 | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | Måttlig effekt till fördel för SSRI. |
| Respons, TCA | 743 (n=7), #1 | | | OR 1,74 KI 1,50 – 2,02 p < .001 | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Blandade brister (-1) | Stor effekt till fördel för TCA. Färre högkvalitativa studier. |
| Remission, TCA | 718 (n=6), #1 | | | OR 1,77 KI 1,24 – 2,53 p < .001 | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Blandade brister (-1) | Stor effekt till fördel för TCA. Färre högkvalitativa studier. |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Respons (50% reduktion i symtom), efter behandling | Remission (symtomskattning under gränsvärdet för diagnos), efter behandling | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|-----------------|--|--|---|--|--|----------------------------------|---|
| 1 | Von Wolff, 2013 | SÖ sökt till jan 2010. 15 RCT varav 13 inkluderade enbart dystymi patienter och 2 inkluderade blandpopulationer av dystymi och dubbeldepression. | 1915 patienter som behandlats med antingen SSRI/placebo (n=9, ca 1 172 patienter) eller TCA/placebo (n=7, ca 743 patienter) mellan 4 och 24veckor. Medelålder 46år, 63% kvinnor. En studie inkluderade både en TCA- och en SSRI-arm. | K: Pillerplacebo I1: SSRI, patienter med dystymi I2: TCA, till majoriteten patienter med ren dystymi men två studier inkluderade även dubbeldepression. | K vs I1: OR 1.49 (KI 1.29 – 1.71), p < .001 K vs I2: OR 1.74 (KI 1.50 – 2.02), p < .001 | K vs I1: OR 1.53 (KI 1.29 – 1.80); p < .001 K vs I2: OR 1.77 (KI 1.24 – 2.53), p = .002 | Låg | Endast relativa mellangruppskillnader rapporteras i artikeln. En TCA- vs placebojämförelse (n=25) rapporterade inte remission. Samtliga SSRI-studier inkluderade enbart dystyma patienter. OBS tryckfel i artikeln för lägre KI vid remission med SSRI, står 0.29, skall vara 1.29. Vidare verkar totala antalet inkluderade patienter angett i löpande text (2918) inte överensstämma med vad som tabelleras i Table 1 (2772). |

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-19

Ämne: Dystymi Läkemedelsbehandling.

Uppdateringssökning: 2016-03-02

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|---------------------------------------|------------|---|----------------------------|
| 1 | Mesh/FT | "Dysthymic Disorder"[Mesh] or dysthymia[tiab] or dysthymic[tiab] or chronic depression*[tiab] or chronically depressed[tiab] or persistent de-press*[tiab] | 4023 |
| 2 | Mesh/FT | drug therap*[tiab] or drug intervention*[tiab] or Drug treatment*[tiab] or medication[tiab] or Pharmacotherap*[tiab] or Pharmacological interven-tion*[tiab] or Pharmacological treatment*[tiab] or pharmacological therap*[tiab] OR "Antidepressive Agents"[Mesh] or antidepressive agent*[tiab] or antidepressant*[tiab] or tricyclic antidepress*[tiab] or Nortriptyline[Mesh] or Nortriptyline[tiab] OR "Anti-depressive Agents, Tricyclic"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action] | 305117 |
| 3 | Mesh/FT | "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Melatonin/agonists"[Mesh] or melatonin ago-nist*[tiab] or antidepress*[tiab] OR alaproclate [Supplementary Concept] or alaproclate[tiab] or Citalopram[MeSH Term] or Clomipramine[MeSH Term] or duloxetine [Supplementary Concept] ¹ or femoxetine[Supplementary Concept] or Fenflu-ramine[MeSH Term] or Trazodone[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept] ² or vortiox-etine [Supplementary Concept] or Zimeldine [MeSH Term] or Amoxapine [MeSH Term] or Amoxap-ine[tiab] or Citalopram[tiab] or Clomipramine [tiab] or duloxetine[tiab] or femoxetine[tiab] or Fenflu-ramine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxam-ine[tiab] or indalpine[tiab] or milnacipran[tiab] or Norfenfluramine[tiab] or olanzapine[tiab] or Paroxe-tine[tiab] or Sertraline[tiab] or Trazodone[tiab] or venlafaxine[tiab] or vortioxetine[tiab] or Zimeld-ine[tiab] or agomelatine[tiab] or escitalopram[tiab] OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibi-tor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibi-tor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibi-tor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] or "Amitriptyline"[Mesh] or amitriptyline[tiab] or "mirtazapine" [Supplementary Concept] or mirtazapine[tiab] | 88618 |
| 4 | | 2 OR 3 | 328629 |
| 5 | | 1 AND 4 | 1184 |
| 6 | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2008/01/01 to 2014/12/31 | 44 |
| 7 | | Filters: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2008/01/01 to 2014/12/31 | 59 |
| 8 | | NOT Medline[sb] AND (random*[tiab] or observa-tion*[tiab]) Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2014/12/31 | 16 |
| 9 | | AND ("Suicide"[Mesh] or suicid*[tiab]) Filters: Publi-cation date from 2008/01/01 to 2014/12/31 | 14 |
| Uppdateringssökning 2016-03-02 | | | |
| 10 | | 5 AND Systematic Reviews; Publication date from 2014/12/01 | 5 |

| | | | |
|----|--|---|----|
| 11 | | 5 AND Filters: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/12/01 | 4 |
| 12 | | 5 NOT Medline[sb] AND (random*[tiab] or observation*[tiab]) Filters: Publication date from 2014/12/01 | 10 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-12-22

Ämne: Dystymi Läkemedelsbehandling.

Uppdateringssökning: 2016-03-02

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------------|---|---|
| 1 | FT/ti, ab, kw | dysthymia or dysthymic or "chronic depression*" or "chronically depressed" or "persistent depress*" | 3791 |
| 23 | FT/ti, ab, kw | Antidepressive or antidepressant* or "tricyclic antidepress*" or Nortriptyline or "Monoamine Oxidase Inhibitors" or "MAO inhibitor*" or "monoamine oxidase inhibitor*" or "monoamine reuptake inhibitor*" or "melatonin agonist*" or alaproclate or Citalopram or Clomipramine or duloxetine or femoxetine or Fenfluramine or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or Amoxapine or indalpine or milnacipran or Norfenfluramine or olanzapine or Paroxetine or Sertraline or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or agomelatine or escitalopram OR "Serotonin Uptake Inhibitor*" or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or SSRI* or "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" or amitriptyline or mirtazapine | 18936 |
| 3 | | 1 AND 2 | 382 |
| 4 | FT/ti, ab, kw | (cognitive or psychotherapy or psychological or bipolar or adolescen* or child*) not (antidepress* or pharmacologic*):ti | |
| 5 | | 3 NOT 4 | |
| 6 | | Publication date 2008- | CDSR 5 DARE 4 CENTRAL 52 |

Uppdateringssökning 2016-03-02

| | | | |
|---|--|-----------------------------|---|
| 7 | | 5 Publication date 2014- | CDSR 3 DARE 0 CENTRAL 28 |
|---|--|-----------------------------|---|

Rad: 67

Tillstånd: Vuxna med dystymi

Åtgärd: Antidepressiva läkemedel och kognitiv beteendeterapi (KBT) eller interpersonell terapi (IPT) som kombinationsbehandling

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och KBT eller IPT till vuxna med dystymi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden ger ingen till liten tilläggseffekt av IPT till antidepressiva läkemedel. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för antidepressiva läkemedel och KBT som kombinationsbehandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Dystymi är en ihållande depression med nedstämdhet de flesta av dagarna under minst 2 år. De vanligaste symtomen är aptitstörning, sömnstörning, brist på energi, låg självkänsla, koncentrationssvårigheter och känsla av hopplöshet.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid.

Vid dystymi är det viktigt att behandlingen fokuserar på beteendeaktivering och att personen får lära sig att utmana negativa förväntningar, tanke-mönster och känslor, samt att behandlingen är inriktad på att förbättra funktionsförmågan. Interpersonell psykoterapi (IPT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om psykisk ohälsa, anknytning och sociala relationer. IPT bygger bland annat på forskning om sambandet mellan depression och det sociala sammanhang en individ befinner sig i. Stress, konflikter och förluster leder till depression och omvänt gör depression det svårare att

behålla och utveckla goda relationer. Genom att aktivt arbeta med att förbättra relationer eller sörja förluster kommer individen vidare i livet och depressionen hävs. Behandlingen består vanligtvis av 12–16 samtal.

Åtgärden innebär en kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och psykologisk behandling som KBT eller IPT. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på manualbaserad KBT och IPT.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid dystymi hos vuxna ger kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och samtidig insättning av IPT

- ingen påvisad skillnad på andelen som uppnår respons (odds kvot, OR 1,08, 95 % konfidensintervall KI I 0,86–1,35) jämfört med enbart antidepressiva läkemedel (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad på andelen som uppnår remission (OR 1,06, KI 0,83–1,36 jämfört med enbart antidepressiva läkemedel (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i depressionssymtom på kort sikt (SMD -0,06, KI -0,28;0,16) jämfört med enbart antidepressiva läkemedel (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i depressionssymtom på lång sikt (SMD 0,06, KI -0,13;0,26) jämfört med enbart antidepressiva läkemedel (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i livskvalitet (SMD 0,11 KI -0,13;0,36), jämfört med enbart antidepressiva läkemedel (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kombinationsbehandling av antidepressiva läkemedel med samtidig insättning av KBT för respons, remission, symtom och livskvalitet för vuxna med dystymi jämfört med enbart antidepressiva läkemedel.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

De biverkningar som förekommer vid behandling med antidepressiva läkemedel varierar mellan preparat och är välkända.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt inkluderande 9 randomiserade kontrollerade studier av vilka 4 har använts i kunskapsunderlaget. Slutsatserna baseras på 603 personer för respons, remission, depressionssymtom i akutfas samt livskvalitet och 511 personer för depressionssymtom vid uppföljning [1].

Interventionsgruppen behandlades med KBT eller IPT i kombination med antidepressiv läkemedelsbehandling (Sertralin, Nefazodon eller Moklobe-

mid). Kontrollgruppen behandlades med motsvarande antidepressiva läkemedel som monoterapi. För KBT återfanns endast en mindre studie (n=47). Inga kombinationsstudier med PDT och farmakologisk behandling hittades vid sökningen.

Studien av Ebrahimi och medarbetare exkluderades eftersom det inte framgick om psykoterapigrupperna fått samtidig läkemedelsbehandling [2]. Studien av Wiersma och medarbetare exkluderades eftersom den huvudsakliga patientgruppen var kronisk egentlig depression [3]. En meta-analys av Kriston och medarbetare exkluderades eftersom den primära jämförelsen, kombinationsbehandling jämfört med läkemedel som monoterapi, till stor del påverkades av huruvida studierna undersökte dystymi, kronisk egentlig depression, eller en kombination av dessa [4]. De resultat som presenterades i artikeln baserades på en teoretisk sammanvägning av en population bestående av 50 procent kronisk egentlig depression och 50 procent dystymi, vilket tillför ytterligare osäkerhet i tolkningen. En meta-analys av Cuijpers och medarbetare inkluderades inte heller eftersom den inte inkluderade ytterligare relevanta studier utöver de som redan identifierats i översikten av von Wolff och medarbetare [5].

Det förtjänar att nämnas att det för andra kroniska depressionsformer finns ett antal större studier av kombinationsbehandling varav vissa visat på en förbättrad effekt av kombinationsbehandling över läkemedelsbehandling som monoterapi [6, 7]. Fokus på dystymi specifikt är sannolikt en del av förklaringen till varför detta uppdaterade kunskapsunderlag kommer till en annan slutsats än tidigare utgåvor [8, 9].

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna, men överlag saknas det studier av kombinationsbehandling med läkemedel och KBT eller PDT för dystymi.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. von Wolff, A, Holzel, LP, Westphal, A, Harter, M, Kriston, L. Combination of pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of chronic depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2012; 12:61.
2. Ebrahimi, A, Neshatdoost, HT, Mousavi, SG, Asadollahi, GA, Nasiri, H. Controlled randomized clinical trial of spirituality integrated psychotherapy, cognitive-behavioral therapy and medication intervention on depressive symptoms and dysfunctional attitudes in patients with dysthymic disorder. *Advanced biomedical research*. 2013; 2:53.
3. Wiersma, JE, Van Schaik, DJ, Hoogendorn, AW, Dekker, JJ, Van, HL, Schoevers, RA, et al. The effectiveness of the cognitive behavioral analysis system of psychotherapy for chronic depression: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom*. 2014; 83(5):263-9.

4. Kriston, L, von Wolff, A, Westphal, A, Holzel, LP, Harter, M. Efficacy and acceptability of acute treatments for persistent depressive disorder: a network meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2014; 31(8):621-30.
5. Cuijpers, P, Reynolds, CF, 3rd, Donker, T, Li, J, Andersson, G, Beekman, A. Personalized treatment of adult depression: medication, psychotherapy, or both? A systematic review. *Depress Anxiety*. 2012; 29(10):855-64.
6. Keller, MB, McCullough, JP, Klein, DN, Arnow, B, Dunner, DL, Gelenberg, AJ, et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med*. 2000; 342(20):1462-70.
7. Kocsis, JH, Gelenberg, AJ, Rothbaum, BO, Klein, DN, Trivedi, MH, Manber, R, et al. Cognitive behavioral analysis system of psychotherapy and brief supportive psychotherapy for augmentation of antidepressant nonresponse in chronic depression: the REVAMP Trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66(11):1178-88.
8. SBU. Behandling av depressionssjukdomar, volym 3. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2004. SBU-rapport nr 166/3.
9. Markowitz, JC, Kocsis, JH, Bleiberg, KL, Christos, PJ, Sacks, M. A comparative trial of psychotherapy and pharmacotherapy for "pure" dysthymic patients. *J Affect Disord*. 2005; 89(1-3):167-75.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|-------------------------------|---|---|--|---|---|
| Respons (50% sänkning på depressionsskattningsskala) | 556 (3) #1 Kombinationsbehandling med IPT | | | OR 1,08 (0,86 – 1,35) (p = ,5); I ² = 39% (p = ,2) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Blandade brister (-1) | Ej påvisad skillnad. Subgruppsanalys med random-effects meta-analysis, icke-signifikant heterogenitet mellan studier. |
| | 47 (1) #1 Kombinationsbehandling med KBT | | | OR 1,25 (0,78 – 1,99) | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Blandade brister (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | |
| Remission | 556 (3) #1 Kombinationsbehandling med IPT | | | OR 1,06 (0,83 – 1,36) (p = ,6); I ² = 5% (p = ,4) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Blandade brister (-1) | Ej påvisad skillnad. Subgruppsanalys med random-effects meta-analysis, icke-signifikant heterogenitet mellan studier. |
| | 47 (1) #1 Kombinationsbehandling med KBT | | | OR 1,06 (0,57 – 1,95) | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Blandade brister (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | |
| Depressionssymtom efter behandling | 556 (3) #1 Kombinationsbehandling med IPT | | SMD -0,06 (-0,28 till 0,16) (p = ,6); I ² = 7% (p = ,3) | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Blandade brister (-1) | Ej påvisad skillnad. Subgruppsanalys med random-effects meta-analysis, icke-signifikant heterogenitet mellan studier. |
| | 47 (1) #1 Kombinationsbehandling med KBT | | SMD 0,05 (-0,54 till 0,64) | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Blandade brister (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | |
| Depressionssymtom (uppföljning 6-18 månader) | 511 (2) #1 Kombinationsbehandling med IPT | | SMD 0,06 (-0,13 till 0,26) (p = ,5) I ² = 0% (p = ,3) | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Blandade brister (-1) Överförbarhet (-1) | Ej påvisad skillnad. Subgruppsanalys med random-effects meta-analysis, icke-signifikant |

| | | | | | | | |
|--------------------|--|--|--|--|--|---|---|
| | | | | | | | heterogenitet mellan studier. |
| Livskvalitet (QoL) | 556 (3) #1 Kombinationsbehandling med IPT | | SMD 0.11 (-0.13 till 0.36) (p = ,4); I ² = 14% (p = ,3) | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊙ | Blandade brister (-1) | Ej påvisad skillnad. Subgruppsanalys med random-effects meta-analys, icke-signifikant heterogenitet mellan studier. |
| | 47 (1) #1 Kombinationsbehandling med KBT | | SMD 0,15 (-0,54 – 0,84) | | Ofillsräckligt vetenskapligt underlag ⊕⊙⊙⊙ | Blandade brister (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Respons (50% sänkning på depressionsskattningsskala) | Remission | Depressiva symtom, efter behandling | Depressiva symtom, uppföljning 8 – 18 månader | Livskvalitet (QoL) | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|---|---|--|--|---|---|--|---|---|---|
| 1 | von Wolff 2012 | SÖ, sökt till jan 2010. Totalt nio RCT varav fyra RCT har inkluderats i detta kunskapsunderlag (603 patienter) | Två RCT med dystymipopulationer (n: 92) samt två RCT med blandpopulationer av dystymi och dubbeldepression (n: 511). Av dessa är tre studier utförda i Nordamerika och en i Brasilien. Andelen kvinnor var mellan 58 och 80%, medelålder 38,0 – 42,3år. | K: Farmakologisk monoterapi med SSRI, TCA eller RIMA. I1: IPT-kombination (16v behandling) (ren dystymipopulation; n: 45) (Markowitz 2005). I2: IPT- kombination (24v behandling) (dystymi + dubbeldepression; n: 476) (Browne 2002). I3: IPT- kombination (32v behandling) (dystymi + dubbeldepression; n: 35) (deMello 2001). | Värden över 1 anger fördel för kombinationsbehandling. I1: OR 0,98 (0,59 – 1,62) I2: OR 0,97 (0,81 – 1,16) I3 OR 1,37 (0,98 – 1,91) I4: OR 1,25 (0,78 – 1,99) Kombinerade värden för IPT: OR 1,08 (0,86 – | Värden över 1 anger fördel för kombinationsbehandling. I1: OR 1,26 (0,67 – 2,35) I2: OR 0,94 (0,71 – 1,25) I3: OR 1,45 (0,81 – 2,59) I4: OR 1,06 (0,57 – 1,95) Kombinerade värden för IPT: OR 1,06 (0,83 – | Positiva värden anger fördel för kombinationsbehandling. I1: SMD -0,27 (-0,86 till 0,32) I2: SMD -0,07 (-0,27 till 0,13) I3: SMD 0,48 (-0,34 till 1,30) I4: SMD 0,05 (-0,54 till 0,64) Kombinerade värden för IPT: SMD - | Positiva värden anger fördel för kombinationsbehandling. I1: N/A I2: SMD 0,04 (-0,16 – 0,24) I3: SMD 0,50 (-0,38 – 1,38) I4: N/A | Positiva värden anger fördel för kombinationsbehandling. I1: SMD 0,22 (-0,37 – 0,81) I2: SMD 0,03 (-0,17 – 0,23) I3: SMD 0,65 (-0,17 – 1,47) I4: SMD 0,15 (-0,54 – 0,84) Kombinerade värden för IPT: SMD | De två studier som visade någon tendens till positiva resultat för kombinationsbehandling (I3, I4) bedömdes båda av SÖ-författarna ha medelhög risk för bias, till skillnad från de två nollresultatsstudierna (I1, | En mindre studie (n: 26) av IPT + farmaka i dystymi uteslöts av SÖ-författarna p.g.a. hög risk för bias samt osannolikt höga effektstorlekar. På grund av varierande populationer och behandlingsformer samt bristande subgruppsanalyser tabuleras varje studie som en intervention. Random effects meta-analyser |

| | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|---|---|--|--|---|
| | | | I4: KBT- kombination (12v behandling) (ren dystymipopulation; n: 47) (Ravindran 1999). | 1,35) (p = ,5); I ² = 39% (p = ,2) | 1,36) (p = ,6); I ² = 5% (p = ,4) | 0,06 (-0,28 till 0,16) (p = ,6); I ² = 7% (p = ,3) | Kombinerade värden för IPT: SMD 0,06 (-0,13 till 0,26) (p = ,5); I ² = 0% (p = ,3) | 0,11 (-0,13 till 0,36) (p = ,4); I ² = 14% (p = ,3) | I ² som bedömdes ha låg risk för bias. Sammanvägd risk – måttlig. | uträknade i OpenMeta[Analyst] inkluderas. IPT ges individuellt i studierna och KBT i gruppformat. |
|--|--|--|--|---|--|---|---|--|--|---|

SSRI=Selektiva serotoninåterupptagshämmare TCA=Tricykliska antidepressiva RIMA=Reversibla monoaminoxidashämmare.

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-19 | | | |
|--|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Dystymi kombinationsbehandling. | | | |
| Uppdateringssökning: 2016-03-03 | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | "Dysthymic Disorder"[Mesh] or dysthymia[tiab] or dysthymic[tiab] or chronic depression*[tiab] or chronically depressed[tiab] or persistent depress*[tiab] | 4024 |
| 2 | | "Psychotherapy, Psychodynamic"[Mesh] OR "Psychotherapy"[Mesh:NoExp] OR "Cognitive Therapy"[Mesh] OR CBT[tiab] OR cognitive therap*[tiab] OR cognition therap*[tiab] OR cognitive behavio*[tiab] OR psychotherap*[tiab] or psychological therap*[tiab] or psychological treatment[tiab] or psychological intervention*[tiab] OR Interpersonal psychotherapy[tiab] or IPT[tiab] or Interpersonal relations[Mesh] or behavior therap*[tiab] or behavior therap*[tiab] or behavior therapy[Mesh:NoExp] | 353595 |
| 3 | Mesh/FT | drug therap*[tiab] or drug intervention*[tiab] or Drug treatment*[tiab] or medication[tiab] or Pharmacotherap*[tiab] or Pharmacological intervention*[tiab] or Pharmacological treatment*[tiab] or pharmacological therap*[tiab] OR "Antidepressive Agents"[Mesh] or antidepressive agent*[tiab] or antidepressant*[tiab] or "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh] or tricyclic antidepress*[tiab] or Nortriptyline[Mesh] or Nortriptyline[tiab] | 305117 |
| 4 | Mesh/FT | "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Melatonin/agonists"[Mesh] or melatonin agonist*[tiab] or antidepress*[tiab] OR alaproclate [Supplementary Concept] or alaproclate[tiab] or Citalopram[MeSH Term] or Clomipramine[MeSH Term] or <i>duloxetine</i> [Supplementary Concept] ¹ or femoxetine[Supplementary Concept] or Fenfluramine[MeSH Term] or Trazodone[MeSH Term] or <i>venlafaxine</i> [Supplementary Concept] ² or vortioxetine [Supplementary Concept] or Zimeldine [MeSH Term] or Amoxapine [MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[tiab] or Clomipramine [tiab] or duloxetine[tiab] or femoxetine[tiab] or Fenfluramine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or indalpine[tiab] or milnacipran[tiab] or Norfenfluramine[tiab] or olanzapine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or Trazodone[tiab] or venlafaxine[tiab] or vortioxetine[tiab] or Zimeldine[tiab] or agomelatine[tiab] or escitalopram[tiab] OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] or "Amitriptyline"[Mesh] or amitriptyline[tiab] or "mirtazapine" [Supplementary Concept] or mirtazapine[tiab] OR "Duloxetine Hydrochloride"[Mesh] OR "Venlafaxine Hydrochloride"[Mesh] | 88618 |
| 5 | | 3 OR 4 | 328629 |

| | | | |
|---------------------------------------|--|--|-----|
| 6 | | 1 AND 2 AND 5 Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2014/12/31 | 112 |
| 7 | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2008/01/01 to 2014/12/31 | 24 |
| 8 | | 6 AND ("Combined Modality Therapy"[Mesh] or multimodal[tiab] or combined[tiab] or combination[tiab] or integration[tiab] or integrated[tiab] or add-on[tiab] or adjuvant[tiab]) Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date | 23 |
| 9 | | 6 NOT Medline[sb] AND random*[tiab] | 10 |
| Uppdateringssökning 2016-03-03 | | | |
| 10 | | 6 Publication date from 2014/12/01 | 14 |
| 11 | | 6 Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2014/12/01 | 3 |
| 12 | | 8 AND random*[tiab] Publication date from 2014/12/01 | 3 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-12-23

Ämne: Dystymi kombinationsbehandling.

Uppdateringssökning: 2016-03-03

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------------|--|---|
| 1 | FT/ti, ab, kw | dysthymia or dysthymic or "chronic depression*" or "chronically depressed" or "persistent depress*" | 3791 |
| 2 | FT/ti, ab, kw | CBT or "cognitive therap*" or "cognitive behavio*" OR psychotherap* or "psychological therap*" or "psychological treatment" or "psychological intervention*" or IPT or Interpersonal or "behavior therap*" or psychodynamic | 21098 |
| 3 | FT/ti, ab, kw | "drug therap*" or "drug intervention*" or "drug treatment*" or medication or Pharmacotherap* or "Pharmacological intervention*" or "Pharmacological treatment*" or Antidepressive or antidepressant* or "tricyclic antidepress*" or Nortriptyline or "Monoamine Oxidase Inhibitors" or "MAO inhibitor*" or "monoamine oxidase inhibitor*" or "monoamine reuptake inhibitor*" or "melatonin agonist*" or alaproclate or Citalopram or Clomipramine or duloxetine or femoxetine or Fenfluramine or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or Amoxapine or indalpine or milnacipran or Norfenfluramine or olanzapine or Paroxetine or Sertraline or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or agomelatine or escitalopram OR "Serotonin Uptake Inhibitor*" or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or SSRI* or "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" or amitriptyline or mirtazapine | 117319 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 Publication Year from 2008 to 2014 | 133 |
| 5 | FT/ti, ab, kw | multimodal or combined or combination or integration or integrated or add-on or adjuvant | 143324 |
| 6 | | 4 AND 5 | 80 CDSR 12 (inga relevanta) DARE 4 Central 64 |

Uppdateringssökning 2016-03-03

| | | | |
|---|--|---------------------------------|---------------------|
| 7 | | 6 Publication Year from 2014 | CDSR 1 CENTRAL 4 |
|---|--|---------------------------------|---------------------|

Rad: 68

Tillstånd: Vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression

Åtgärd: Kognitiv beteendeterapi (KBT)

Rekommendation

| Bör erbjudas | Kan erbjudas | Kan erbjudas i undantagsfall | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|--------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| 1 2 3 | 4 5 6 7 | 8 9 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda kognitiv beteendeterapi till vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden ger måttlig effekt på andel som svarar på behandling (respons) jämfört med antidepressiva läkemedel på lång sikt. Dessutom ger åtgärden en måttlig effekt på depressionssymtom jämfört med placebo och sedvanlig behandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En egentlig depression ska ha varat minst två veckor. Den karakteriseras framförallt av nedstämdhet och minskat intresse samt aptitstörning med vikt-förändring, sömnsvårigheter, agitation eller hämning, brist på energi, skuld-känslor, försämrad koncentrationsförmåga och suicidtankar. Det finns diagnostiska kriterier enligt såväl ICD 10 som DSM 5. De är likartade men inte identiska.

Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår) definieras utifrån antalet diagnostiska kriterier som är uppfyllda samt utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

Vid lindrig till medelsvår depression är symtomen få och lindriga till flera och varaktiga. Vidare kan livskvaliten vara lindrigt till kraftigt nedsatt. Även en funktionsnedsättning kan förekomma utan att det påverkar vardagslivet eller förmågan att arbeta, men det kan också innebära stora svårigheter att klara av vardagsliv och arbete. Lindrig egentlig depression medför risk för utveckling av medelsvår eller svår egentlig depression.

Vid egentlig depression finns alltid en risk för suicidhandling och successiv försämring med ytterligare funktionsnedsättning med lång varaktighet. Vid samsjuklighet kan riskerna öka ytterligare för respektive tillstånd.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre

problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid.

Vid egentlig depression är det viktigt att behandlingen fokuserar på beteendeaktivering och att personen får lära sig att utmana negativa förväntningar, tankemönster och känslor, samt att behandlingen är inriktad på att förbättra funktionsförmågan. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på manualbaserad KBT.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression ger KBT på kort sikt

- måttlig minskning av depressionssymtom jämfört med placebo (SMD 0,49, KI 0,32; 0,65) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- måttlig minskning av depressionssymtom jämfört med sedvanlig behandling (SMD -0,45, KI -0,58; -0,32) (måttligt starkt vetenskapligt underlag).
- ingen påvisad skillnad i depressionssymtom jämfört med antidepressiva läkemedel (SMD 0,03, KI 0,13; -0,18) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i depressionssymtom jämfört med interpersonell terapi (IPT) (SMD -0,05, KI -0,31–0,20) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i depressionssymtom jämfört med psykodynamisk terapi (PDT) (SMD 0,22, KI -0,06–0,59) (begränsat vetenskapligt underlag)

För vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression ger KBT på lång sikt

- högre andel som inte återinsjuknar efter akutfasbehandling jämfört med utsättning av antidepressiva läkemedel (odds kvot, OR 2,61, KI 1,58; 4,31) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som återinsjuknar jämfört med fortsatt läkemedelsbehandling (OR 1,62, KI 0,97; 2,72) (begränsat vetenskapligt underlag).

För vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression och internetförmedlad KBT har Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) dragit följande slutsatser:

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (inga studier av medelhög eller hög kvalitet) för att bedöma om effekten av internetförmedlad KBT med behandlarstöd är likvärdig med effekten av annan psykologisk behandling för vuxna med egentlig depression.
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (inga studier av medelhög eller hög kvalitet) för att bedöma om internetförmedlad KBT med behandlarstöd har gynnsam effekt på lång sikt för vuxna med egentlig depression.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter. De biverkningar som förekommer vid behandling med antidepressiva läkemedel varierar mellan preparat och är välkända.

I studien som undersökte akutfasbehandling med KBT jämfört med läkemedel var avhopp signifikant lägre i KBT-gruppen (8 RCT) [1]. Enligt SBU finns otillräckligt vetenskapligt underlag över lag för att bedöma risken för komplikationer och biverkningar vid internetförmedlad KBT [2].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 3 systematiska översikter [1, 3, 4]. Slutsatserna om KBT baseras på 437 deltagare vid jämförelsen mot IPT, 410 mot PDT, 2 937 mot sedvanlig behandling, 2 061 mot placebo, 393 mot avslutad läkemedelsbehandling på lång sikt och 283 mot läkemedel med fortsatt läkemedelsbehandling på lång sikt.

Ena av de systematiska översikterna som ligger till grund för kunskapsunderlaget har gjort en nätverksmetaanalys [3]. Författarna redovisar även de direkta jämförelserna och det är dessa som redovisas i underlaget.

De psykologiska behandlingarna (IPT, KBT och PDT) varierade och bestod av individuell-, grupp-, internetförmedlad- eller biblioterapi. Antalet sessioner varierade mellan 1 till 24. I KBT-gruppen inkluderades endast interventioner med tydliga kognitiva inslag. Terapiformer som primärt fokuserade på beteendemodifiering, såsom beteendeaktivering, problemlösningsfokuserad terapi och social färdighetsträning, exkluderades.

Placebojämförelsen bestod av läkemedels- och psykologisk placebo.

Läkemedelsbehandlingen pågick under 6–16 veckor och inkluderade SSRI, SNRI eller TCA preparat [4]. Förutom inga påvisade skillnader mellan KBT och antidepressiva läkemedel visade en moderatoranalys att det initiala depressionsdjupet (mätt med HAM-D eller BDI) inte påverkade behandlingsutfallet på effektmåten depressionssymtom, respons eller remission. Den systematiska översikten redovisar även icke signifikanta skillnader på effektmåten respons (OR 1,24, $p = 0,12$) och remission (OR 1,18, $p = 0,22$). En senare publikation (16 RCT, 1 700 deltagare, i majoritet samma studier som den redan inkluderade systematiska översikten) bekräftar resultaten [5].

Långtidseffekten av KBT jämfört med antidepressiva läkemedel inkluderade endast studier där den psykologiska behandlingen bestod av kognitiv terapi efter Becks behandlingsmodell. Läkemedelsbehandlingen inkluderade SSRI, SNRI, TCA och MAOI preparat. Behandlingens längd varierade mellan 8 till 16 veckor. Långtidseffekten av KBT, jämfört med fortsatt antidepressiv läkemedelsbehandling resulterade i numeriskt färre återfall i depression ($p < 0,10$).

Vid en uppdaterad litteratursökning identifierades tre randomiserade kontrollerade studier och två systematiska översikter [6-10]. Studierna var samstämmiga med de redan inkluderade studierna och bedömdes inte ändra slutsatserna.

SBU har utvärderat internetförmedlad KBT med behandlarstöd [11]. En litteratursökning genomfördes 2012-03 med en uppdaterad litteratursökning 2012-10 (patientnytta) respektive 2013-03 (hälsoekonomi) [11]. Ytterligare en uppdaterad litteratursökning gjordes 2015-06. Denna sökning genererade

inga ytterligare studier. SBU gör bedömningen att internetförmedlad KBT med behandlarstöd kan övervägas som en del av ett bredare utbud av psykologiska metoder vid lindrig eller medelsvår egentlig depression hos vuxna patienter som är motiverade och efterfrågar denna behandlingsform [11].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas data på långtidsuppföljning och relevanta subgruppsanalyser, t.ex. betydelsen av olika behandlingsformat.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Cuijpers, P, Hollon, SD, van Straten, A, Bockting, C, Berking, M, Andersson, G. Does cognitive behaviour therapy have an enduring effect that is superior to keeping patients on continuation pharmacotherapy? A meta-analysis. *BMJ Open*. 2013; 3(4).
2. SBU. Internetförmedlad psykologisk behandling vid ångest- och förstämningssyndrom. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013. SBU alert rapport 2013-02.
3. Barth, J, Munder, T, Gerger, H, Nuesch, E, Trelle, S, Znoj, H, et al. Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for patients with depression: a network meta-analysis. *PLoS Med*. 2013; 10(5):e1001454.
4. Cuijpers, P, Berking, M, Andersson, G, Quigley, L, Kleiboer, A, Dobson, KS. A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue canadienne de psychiatrie*. 2013; 58(7):376-85.
5. Weitz, ES, Hollon, SD, Twisk, J, van Straten, A, Huibers, MJ, David, D, et al. Baseline Depression Severity as Moderator of Depression Outcomes Between Cognitive Behavioral Therapy vs Pharmacotherapy: An Individual Patient Data Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72(11):1102-9.
6. Driessen, E, Smits, N, Dekker, JJ, Peen, J, Don, FJ, Kool, S, et al. Differential efficacy of cognitive behavioral therapy and psychodynamic therapy for major depression: a study of prescriptive factors. *Psychological medicine*. 2016:1-14.
7. Driessen, E, Van Henricus, L, Peen, J, Don, FJ, Kool, S, Westra, D, et al. Therapist-rated outcomes in a randomized clinical trial comparing cognitive behavioral therapy and psychodynamic therapy for major depression. *J Affect Disord*. 2015; 170:112-8.
8. Driessen, E, Van, HL, Don, FJ, Peen, J, Kool, S, Westra, D, et al. The efficacy of cognitive-behavioral therapy and psychodynamic therapy in the outpatient treatment of major depression: a randomized clinical trial. *Am J Psychiatry*. 2013; 170(9):1041-50.
9. Cuijpers, P, Cristea, IA, Karyotaki, E, Reijnders, M, Huibers, MJ. How effective are cognitive behavior therapies for major depression and anxiety disorders? A meta-analytic update of the evidence. *World Psychiatry*. 2016; 15(3):245-58.

10. Farah, WH, Alsawas, M, Mainou, M, Alahdab, F, Farah, MH, Ahmed, AT, et al. Non-pharmacological treatment of depression: a systematic review and evidence map. *Evidence-based medicine*. 2016; 21(6):214-21.
11. SBU. Internetförmiddlad psykologisk behandling vid ångest- och förstämningssyndrom. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013. SBU Alert-rapport nr 2013-02. ISSN 1652-7151. <http://www.sbu.se>.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|------------------------|---|-------------------------------|---|--|--|--|---|
| Effektmått A- Symtom | 2937 (38), #1 Jämfört med sedvanlig behandling | | SMD=0.50 (0.34 till 0.65), signifikant skillnad till fördel för KBT. | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Sammanvägda brister (-1) | Måttlig effekt till fördel för KBT |
| | 2061 (16), #1 Jämfört med placebo | | SMD= 0.49 (0.32 till 0.65), signifikant skillnad till fördel för KBT. | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Sammanvägda brister (-1) | Måttlig effekt till fördel för KBT |
| | 437 (6), #1 Jämfört med IPT | | SMD= -0.05 (-0.31 till 0.20), ej påvisbar skillnad. | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Sammanvägda brister (-1) | Ej påvisbar skillnad |
| | 410 (9), #1 Jämfört med PDT | | SMD= 0.22 (-0.06 till 0.59), ej påvisbar skillnad. | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Blandade brister (-1) | Ej påvisbar skillnad. Brister i allokering samt publikationsbias antyder att effekten av PDT möjligen är överskattad. |
| | Antal patienter rapporteras ej (20), #2 Jämfört med antidepressiva läkemedel | | SMD=0.03 (-0.13 till 0.18), ej påvisbar skillnad. | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Sammanvägda brister (-1) | Ej påvisbar skillnad. Antal deltagare rapporteras ej men baseras på 20 RCT. |
| Effektmått B – Respons | 393 (8) #3 Jämfört med utsättning av antidepressiv läkemedelsbehandling efter akutfas-behandling | | | OR=2.61 (1.58 till 4.31), p<0.001, till fördel för KBT | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Sammanvägda brister (-1) | Stor effekt för KBT. |
| | 283 (5), #3 Jämfört med fortsatt behandling av antidepressiva läkemedel fram till uppföljningen | | | OR=1.62 (0.97-2.72), ej påvisbar skillnad. | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Precision (-1) Sammanvägda brister (-1) | Ej påvisad skillnad. men mycket stark trend till måttlig effekt för KBT. Två studier på dystymi och en på atypisk depression, dock med initiala värden |

på depressionsskalor som motsvarar lindrig till medelsvår depression. Exkludering av en outlier studie (på atypisk depression) ger en signifikant effekt till fördel för KBT.

Den angivna oddskvoten för den mest positiva studien (Dobson 2008) är felaktigt rapporterad i artikeln; det korrekta värdet är antingen 1.00 eller 1.73 (personlig kommunikation med Dobson samt Cuijpers).

Respons definierades något olika i de olika studierna, tex fick man inte ha HAMD>14 eller BDI>16 två veckor i rad någon gång under uppföljningstiden, en annan studie hade HAMD>7 som cut off tillsammans med remission vid uppföljningen, ytterligare en annan definierade respons som frånvaro av behandling under uppföljningsperioden

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Symtom | Effektmått B – Respons | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|--|--|--|---|------------------------|----------------------------------|--|
| 1 | Barth, 2013 | SÖ, nätverksmetaanalys med totalt 198 RCT och 15118 patienter. För de enskilda jämförelserna användes de RCT och patienter som var tillgängligt för varje behandlingsgrupp. | I majoritet vuxna diagnostiserade med egentlig depression (MDD) eller med höga värden på validerade depressionsskalor (totalt 97 RCT motsvarande 47% av alla 198 RCT) Översikten inkluderade även, äldre, somatisk komorbiditet, post partum depression, och andra specifika grupper. | I: KBT (definierad som psykologisk behandling innehållande kognitiv omstrukturering som en del av behandlingen), n ges för varje direkt jämförelse. K1: Sedvanlig vård (38 RCT; 37 identifierade i Tabell S1, n = 2937). K2: Placebo, innefattar både pillerplacebo och psykologisk placebo (16 RCT; 15 identifierade i Tabell S1, n = 2061). K3: IPT (6 RCT, 6 identifierade i Tabell S1, n=437) | Symtom reduktion mått med självskattade eller kliniker-skattade skalor I vs K1: SMD=0.50 (0.34 till 0.65), signifikant skillnad till fördel för KBT. I vs K2: SMD= 0.49 (0.32 till 0.65), signifikant skillnad till fördel för KBT I vs K3: SMD= -0.05 (-0.31 till 0.20), ej påvisbar skillnad | | Medelhög | Heterogeniteten anses vara låg för nätverksmetaanalysen för samtliga jämförelser. Medelålder eller könsfördelning framgår inte i översikten. Moderatoranalyser visade liknande behandlingseffekt oavsett subpopulationer. De moderatorer som föll ut signifikanta är studie-kvalitet och studiernas storlek (lägre behandlingseffekt observerades i medelstora och |

| | | | | | | | | |
|---|----------------|---|--|---|--|---|---|--|
| | | | | K4: PDT (9 RCT, 9 identifierade i Tabell S1, n=410) | I vs K4: SMD= 0.22 (-0.06 till 0.59), ej påvisbar skillnad | | | stora studier samt i studier med låg bias i effektmåttet). 98 av 198 studier genomfördes som individuell, face-to-face terapi. |
| 2 | Cuijpers, 2013 | SÖ med 20 RCT och oklart antal patienter (anges inte) för jämförelsen KBT versus läkemedel Det totala antalet studier i översikten är 115 RCT (antalet patienter anges inte) | Vuxna diagnostiserade med egentlig depression (MDD) som primär diagnos, eller med poäng på validerade depressionsmått motsvarande lindrig till medelsvår MDD. Inkluderade även studier på patienter med samtidiga somatiska sjukdomar, samt subpopulationer av depression, såsom, antepartum och postpartumdepression. Medelålder och könsfördelning rapporteras inte i översikten. | I: KBT (Definierad som psykologisk behandling som innehåller kognitiv omstrukturering som en del av behandlingen. Omfattade face-to-face terapi individuellt eller i grupp, eller vägledad självhjälp.) K: Farmakologisk behandling. Inkluderar SSRI, TCA och andra preparat. För alla studier i metaanalysen pågick behandlingen i 8-16 veckor i 65% av studierna. 17.5% hade längre behandling och 17.5% hade kortare behandling. | Symtomreduktion mätt med kliniker-skattade eller självskattade depressionsskalor I vs K SMD=0.03 (-0.13 till 0.18) Q-värdet var signifikant och I ² =54.56% tyder på medelhög heterogenitet. Subgruppsanalyser av olika preparat visade inte på några skillnader. Inte heller subgruppsanalys av enbart patienter utan andra diagnoser visade på några skillnader, eller studier som bedömts ha hög resp. låg kvalitet. | | 7 studier har låg till medelhög risk för bias, 13 studier har måttlig till hög risk för bias. Sammantaget medelhög risk för bias. | Innehåller även analyser på jämförelser mellan KBT och andra psykologiska behandlingar. Majoriteten av studier på som inkluderas i denna jämförelse är på patienter med MDD. |
| 3 | Cuijpers, 2013 | SÖ med totalt 9 RCT och 506 patienter (271 KBT och 235 läkemedel) Resultaten bygger på 5-8 RCT och 283 | Vuxna diagnostiserade med egentlig depression eller dystymi eller atypisk depression. | I: KBT Endast KBT behandlingar enligt Becks manual inkluderades. Denna behandling innefattar både kognitiv omstrukturering och beteendearbete. Behandlingen omfattade 18-24 sessioner och i tre utav studierna erbjuds | | I vs K1, vid 1-årsuppföljning, 8 RCT, 393 patienter OR=2.61 (1.58 till 4.31), p<0.001, till fördel för KBT. I ² =0 indikerar låg heterogenitet. | Sex av de ingående studierna har låg risk för bias. 2 har hög risk för bias. Sammantaget har de låg till medelhög risk för bias. | På kort sikt var behandlingseffekten i KBT och antidepressiva läkemedel ej signifikant skilt (OR 1,15) men med ett större bortfall i läkemedelsgruppen. OR för avhopp i KBT |

| | | | | | |
|---------------------------|---|--|--|--|---|
| <p>till 393 patienter</p> | <p>Medelålder och könsfördelning rapporteras inte i översikten.</p> | <p>upp till tre boostersessioner efter avslutad behandling.</p> <p>K1: Antidepressiva läkemedel, som sattes ut gradvis efter den initiala behandlingsperioden.</p> <p>K2: Antidepressiva läkemedel som fortsatte ytterligare 1 år efter den initiala behandlingsperioden</p> <p>För medicinskbehandling användes TCA i fem studier och SSRI i tre studier och i en studie användes en MAOI (phenelzine).</p> | | <p>I vs K2, dvs. ett år efter avslutad behandling för KBT och fortsatt behandling under 1 år för läkemedel, 5 RCT, 283 patienter OR=1.62 (0.97-2.72), p<0.1, I2=0 visar på låg risk för heterogenitet men med vida KI (0 till 79%).</p> | <p>jämfört med läkemedel var 0.59, 95% KI 0.34 till 0.99).</p> <p>I vs K1: Efter exkludering av tre potentiella outliers var effektstorleken något lägre men resultatet fortfarande signifikant. Subgruppsanalyser visade inte på några effekter av typ av preparat (SSRI vs TCA) eller av studiekvalitet (lägre studiekvalitet vs högre studiekvalitet).</p> <p>I vs K2: Exkludering av en potentiell outlier ökade effektstorleken OR=1.77(1.04-3.01) och visade på en signifikant skillnad till fördel för KBT. Inga indikationer på publikationsbias. Den angivna oddskvoten för den mest positiva studien (Dobson 2008) är felaktigt rapporterad i artikeln; det korrekta värdet är antingen 1.00 eller 1.73 (personlig kommunikation med Dobson samt Cuijpers).</p> |
|---------------------------|---|--|--|--|---|

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-01-14 | | | |
|--|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Lindrig-medelsvår egentlig depression, intervention med KBT | | | |
| | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major/therapy"[Mesh] OR "Depressive Disorder/therapy"[Majr:NoExp] OR ((depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or depressive episode*[tiab] or mild depression[tiab] or mild-to-moderate depression[tiab] or moderate depression[tiab] or depression[ti]) NOT medline[sb]) | 28353 |
| 2. | | "Cognitive Therapy"[Mesh:NoExp] OR Behavior Therapy[Mesh:NoExp] OR ((CBT[tiab] OR cognitive therap*[tiab] OR cognitive behavio*[tiab] or behavior therap*[tiab] or behaviour therap*[tiab] or cognitive treatment[tiab] or behavior treatment[tiab] or behaviour treatment[tiab] or behavioral therapy[tiab] or behavioural therapy[tiab]) NOT Medline[sb]) | 45203 |
| 3 | | 1 AND 2 | 2623 |
| 4 | | postnatal[ti] or perinatal[ti] or child*[ti] or adolescen*[ti] or cancer[ti] or postpartum[ti] or cannabis[ti] or adult offenders[ti] or epilepsy[ti] or internet[ti] or online[ti] or computerized[ti] | 1519369 |
| 5 | | 3 NOT 4 | 2104 |
| 6 | | 5 AND Systematic Reviews, Publication date from 2008/01/01 to 2016/12/31, English, Swedish, Danish, Norwegian | 140 |
| 7 | | 5 AND Randomized Controlled Trial; Publication date from 2010/01/01 to 2016/12/31; Swedish; Norwegian; English; Danish | 213 |
| 8 | | 5 AND randomized[tiab] NOT medline[sb] Filters: Publication date from 2015/01/01 to 2016/12/31; Swedish; Norwegian; English; Danish | 97 |
| Uppdaterad litteratursökning 2016-12-20 | | | |
| | | 5 AND Systematic Reviews, Publication date from 2015/06/01, English, Swedish, Danish, Norwegian | 46 |
| | | 5 AND Randomized Controlled Trial; Publication date from 2015/06/01; Swedish; Norwegian; English; Danish | 62 |
| | | 5 AND randomized[tiab] NOT medline[sb] Filters: Publication date from 2015/06/01; Swedish; Norwegian; English; Danish | 82 |
| Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-01-14 | | | |
| Ämne: Lindrig-medelsvår egentlig depression, intervention med KBT | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ |

| | | | Antal ref. **) |
|----|---------------|--|----------------|
| 1 | FT/ti, ab, kw | ("depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" or "depressive syndrome*" or "moderate depression"):ti,ab,kw Publication Year from 2008 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched) | 584 |
| 2 | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] this term only | 2525 |
| 3 | | 1 OR 2 | 2899 |
| 4 | | CBT or "cognitive therap*" or "cognitive behavio*" or "behavior therap*" or "behaviour therap*" or "cognitive treatment" or "behavior treatment" or "behaviour treatment" or "behavioral therap*":ti,ab,kw Publication Year from 2008 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched) | 803 |
| 5 | | 3 AND 4 | 99 |
| 6 | FT/ti | child* or adolescen* or perinatal or postpartum or internet or computerized or online:ti (Word variations have been searched) | 51265 |
| 7 | | 5 NOT 6 | 81 |
| 8 | | ("depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" or "depressive syndrome*" or "moderate depression"):ti Publication Year from 2010 to 2016, in Trials (Word variations have been searched; in Trials) | 1401 |
| 9 | | CBT or "cognitive therap*" or "cognitive behavio*" or "behavior therap*" or "behaviour therap*" or "cognitive treatment" or "behavior treatment" or "behaviour treatment" or "behavioral therap*":ti (Word variations have been searched) Publication Year from 2010 to 2016, in Trials (Word variations have been searched; in Trials) | 2325 |
| 10 | | 8 AND 9 NOT 6 | 61 |

Uppdaterad litteratursökning 2016-12-20

| | | | |
|--|--|---|-----|
| | | ("depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" or "depressive syndrome*" or "moderate depression"):ti Publication Year from 2016, in Trials (Word variations have been searched; in Trials) | 365 |
| | | CBT or "cognitive therap*" or "cognitive behavio*" or "behavior therap*" or "behaviour therap*" or "cognitive treatment" or "behavior treatment" or "behaviour treatment" or "behavioral therap*":ti (Word variations have been searched) Publication Year from 2016, in Trials (Word variations have been searched; in Trials) | 252 |

Databas: PsycInfo, PsycArticles Databasleverantör: EBSCO Datum: 2016-01-14
Ämne: Lindrig-medelsvår egentlig depression, intervention med KBT

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1 | DE/FT | MM "Major Depression" OR TI depression OR AB ("depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" or "depressive syndrome*" or "moderate depression") | 118005 |
| 2 | DE/FT | MM "Cognitive Behavior Therapy" OR MM "Behavior Therapy" OR MM "Cognitive Therapy" OR CBT OR "cognitive therap*" OR "cognitive behavio*" or "behavior therap*" or "behaviour therap*" or "cognitive treatment" or "behavior treatment" or "behaviour treatment" or "behavioral therap*" | 36786 |
| 3 | | 1 AND 2 | 4271 |
| 4 | FT | 3 NOT TI (child* or adolescen* or perinatal or postpartum or internet or computerized or online) Limiters - Publication Year: 2008-2016; Methodology: -Systematic Review, -Meta Analysis; English | 77 |
| 5 | | 3 NOT TI (child* or adolescen* or perinatal or postpartum or internet or computerized or online) AND (TI (randomized) OR AB (randomized)) Publication Year: 2010-2016 Methodology: - treatment outcome/clinical trial | 169 |

UPpdaterad litteratursökning 2016-12-20

| | | | |
|---|----|--|-----|
| 4 | FT | 3 NOT TI (child* or adolescen* or perinatal or postpartum or internet or computerized or online) Limiters - Publication Year: 2015-2017; Methodology: -Systematic Review, -Meta Analysis; English | 56 |
| 5 | | 3 NOT TI (child* or adolescen* or perinatal or postpartum or internet or computerized or online) AND (TI (randomized) OR AB (randomized)) Publication Year: 2015-2017 Methodology: - treatment outcome/clinical trial | 181 |

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-06-15
Ämne: Internetbaserad KBT vid depression, ångest, social fobi, paniksyndrom

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1 | | Anxiety[MeSH] OR "Anxiety Disorders"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR Mood Disorders[MeSH] OR Anxiety[tiab] OR Depression[tiab] OR Depressive[tiab] OR Depressed[tiab] OR Panic[tiab] OR Phobic*[tiab] OR phobia[tiab] OR "Obsessive compulsive"[tiab] OR "Mood disorder*" [tiab] OR "compulsive hoarding"[tiab] OR "post-traumatic stress"[tiab] OR "anxiety disorder*" [tiab] OR dysthymia[tiab] | 499751 |
| 2 | | "Therapy, Computer-Assisted"[MeSH] OR "Computer-Assisted Instruction"[Mesh] OR "Internet"[Mesh:NoExp] OR "Multimedia"[Mesh] OR "Electronic Mail"[MeSH] OR "Cellular | 220595 |

| | | | |
|------------------------------|------|---|---------|
| | | Phone"[Mesh] OR Computer[ti] OR Web[ti] OR Website[ti] OR websites[ti] OR Internet[ti] OR Multimedia[ti] OR Interactive[ti] OR Computerized[ti] OR Computerised[ti] OR Online[ti] OR Smartphone[ti] OR Chatt[ti] OR "mobile phone"[ti] OR e-mail[ti] OR "Smartphone app"[ti] OR "Application for a smartphone"[ti] OR "Mobile phone application"[ti] OR "cell phone application"[ti] OR "technology-assisted"[ti] OR ((Computer[tiab] OR Web[tiab] OR Website[tiab] OR websites[tiab] OR Internet[tiab] OR Multimedia[tiab] OR Interactive[tiab] OR Computerized[tiab] OR Computerised[tiab] OR Online[tiab] OR Smartphone[tiab] OR Chatt[tiab] OR "mobile phone"[tiab] OR e-mail[tiab] OR "Smartphone app"[tiab] OR "Application for a smartphone"[tiab] OR "Mobile phone application"[tiab] OR "cell phone application"[tiab] OR "technology-assisted"[tiab]) NOT (Medline[SB] OR oldmedline[SB])) | |
| 3 | | "Psychotherapy"[Mesh] OR "Behavior Therapy"[Mesh] OR Cognitive Therapy[MeSH] OR "Directive Counseling"[Mesh] OR "Remote Consultation"[Mesh] OR "Self Care"[Mesh:No-Exp] OR "therapy"[Subheading:NoExp] OR "Motivation"[Mesh] OR "Relaxation Therapy"[Mesh] OR Cognitive behavior[tiab] OR "Cognitive behaviour"[tiab] OR Cognitive behavioral[tiab] OR "Cognitive behavioural"[tiab] OR "dialectical behavior"[tiab] OR "dialectical behaviour"[tiab] OR "Acceptance and Commitment therapy"[tiab] OR Ccbt[tiab] OR CBT[tiab] OR DBT[tiab] OR ACT[tiab] OR "minimal therapist support"[tiab] OR "guided self-help"[tiab] OR "supervised selfhelp"[tiab] OR "minimal contact therap"[tiab] OR "interpersonal therapy"[tiab] OR mindfulness[tiab] OR relaxation[tiab] OR psychodynamic[tiab] OR "social rhythm therapy"[tiab] OR ((therapy[tiab] OR "motivational interviewing"[tiab] OR intervention[tiab] OR interventions[tiab] OR treatment[tiab]) NOT (Medline[SB] OR Oldmedline[SB])) | 2404316 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 Filters activated: Publication date from 2013/03/01 to 2015/12/31, English, Danish, Norwegian, Swedish. | 1145 |
| 5 | | Systematic Reviews | 171 |
| 6 | | Randomized Controlled Trials | 164 |
| 7 | | 4 NOT Medline[sb] AND (random*[ti] or control*[ti]) | 166 |
| Uppdaterad 2016-12-27 | | | |
| | | Publication date from 2015 | 3179 |
| | | Systematic Reviews | 224 |
| | | Randomized Controlled Trials | 157 |
| 9 | | Cochrane Library | |
| 10 | Mesh | [Anxiety Disorders] explode all trees OR [Depressive Disorder] explode all trees | 12026 |
| 11 | Mesh | [Therapy, Computer-Assisted] this term only OR [Computer-Assisted Instruction] this term | 3774 |

| | | | |
|------------------------------|-------|---|--|
| | | only OR [Electronic Mail] explode all trees OR [Cell Phones] explode all trees OR [Internet] this term only OR [Multimedia] explode all trees | |
| 12 | | 10 AND 11 | 272 |
| 13 | FT/ti | Anxiety or Depression or Depressive or Depressed or Panic or Phobic* or phobia or "Obsessive compulsive" or "Mood disorder*" or "compulsive hoarding" or "post-traumatic stress":ti | 26697 |
| 14 | FT/ti | Computer* or Web or Website* or Internet* or Multimedia or Interactive or Online or Smartphone or Chatt or "mobile phone" or "technology-assisted":ti | 7675 |
| 15 | | 12 AND 13 | 671 |
| 16 | | 12 OR 15 Year 2013-2015 | 258 CDSR 4 DARE 13 HTA 3 Trials 228 |
| Uppdaterad 2016-12-27 | | | |
| | | 12 OR 15 Year from 2015 | 162 CDSR 2 DARE 0 HTA 1 Trials 158 |
| 17 | | PsycInfo via EBSCO | |
| 18 | | DE "Anxiety" OR DE "Social Anxiety" OR DE "Anxiety Disorders" OR DE "Generalized Anxiety Disorder" OR DE "Panic" OR DE "Panic Attack" OR DE "Panic Disorder" OR DE "Phobias" OR DE "Acute Stress Disorder" OR DE "Castration Anxiety" OR DE "Death Anxiety" OR DE "Generalized Anxiety Disorder" OR DE "Obsessive Compulsive Disorder" OR DE "Panic Disorder" OR DE "Phobias" OR DE "Post-traumatic Stress Disorder" OR DE "Separation Anxiety" OR DE "Acrophobia" OR DE "Agoraphobia" OR DE "Claustrophobia" OR DE "Ophidiophobia" OR DE "School Phobia" OR DE "Social Phobia" OR DE "Affective Disorders" OR DE "Major Depression" OR DE "Mania" OR DE "Dysthymic Disorder" OR DE "Anaclitic Depression" OR DE "Cyclothymic Personality" OR DE "Endogenous Depression" OR DE "Postpartum Depression" OR DE "Reactive Depression" OR DE "Treatment Resistant Depression" OR DE "Atypical Depression" OR DE "Depression (Emotion)" OR DE "Recurrent Depression" OR DE "Mental Health" OR TI (Anxiety OR Depression OR Depressive OR Depressed OR Panic OR Phobic* OR phobia OR "Obsessive compulsive" OR "Mood disorder*" OR "compulsive hoarding" OR "post-traumatic stress" OR "anxiety disorder*") | 276185 |
| 19 | | DE "Online Therapy" OR DE "Internet" OR DE "Cellular Phones" OR DE "Computer Applications" OR DE "Computer Assisted Therapy" OR DE "Computer Assisted Instruction" OR DE "Online Social Networks" OR DE "Websites" OR TI (Computer* OR Web OR Website* OR Inter- | 74773 |

| | | |
|------------------------------|--|--------|
| | net OR Multimedia OR Interactive OR Computerized OR Computerised OR Online OR Smartphone OR Chatt OR "mobile phone" OR "email" OR "Smartphone app*" OR "Application for a smartphone" OR "Mobile phone application*" OR "cell phone application" OR "technology-assisted") | |
| 20 | DE "Psychotherapy" OR DE "Behavior Therapy" OR DE "Brief Psychotherapy" OR DE "Client Centered Therapy" OR DE "Cognitive Behavior Therapy" OR DE "Cognitive Therapy" OR DE "Dialectical Behavior Therapy" OR DE "Exposure Therapy" OR DE "Implosive Therapy" OR DE "Reciprocal Inhibition Therapy" OR DE "Systematic Desensitization Therapy" OR DE "Anger Control" OR DE "Acceptance and Commitment Therapy" OR DE "Cognitive Therapy" OR DE "Behavior Modification" OR DE "Counseling" OR DE "Self Help Techniques" OR DE "Group Counseling" OR TI ("Cognitive behavior*" OR "Cognitive behaviour*" OR "dialectical behavior" OR "dialectical behaviour" OR "Acceptance and Commitment therapy" OR Ccbt OR CBT OR DBT OR ACT OR "minimal therapist support" OR "guided self-help" OR "supervised self-help" OR "minimal contact therap*" OR "interpersonal therapy OR "behaviour therapy"" or "behaviour therapy" OR psychotherapy or "psychological therap*") | 143249 |
| 21 | 18 AND 19 and 20 1 Limiters - Publication Year: 2013-2015 Narrow by Methodology: - treatment outcome/clinical trial 9 AND 20 | 83 |
| Uppdaterad 2016-12-27 | | |
| | 18 AND 19 and 20 Publication Year: 2015-; Methodology: -Systematic Review, META ANALYSIS | 19 |
| | Publication Year: 2015-; Methodology: CLINICAL TRIAL, TREATMENT OUTCOME | 76 |

Rad: 69

Tillstånd: Vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression

Åtgärd: Interpersonell psykoterapi (IPT)

Rekommendation

| Bör erbjudas | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|---|-------------------|-----------|-----------------------------------|-----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda interpersonell psykoterapi till vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden ger måttlig effekt på depressionssymtom jämfört med sedvanlig behandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En egentlig depression ska ha varat minst två veckor. Den karakteriseras framförallt av nedstämdhet och minskat intresse samt aptitstörning med vikt- förändring, sömnsvårigheter, agitation eller hämning, brist på energi, skuld- känslor, försämrad koncentrationsförmåga och suicidtankar. Det finns dia- gnostiska kriterier enligt såväl ICD 10 som DSM 5. De är likartade men inte identiska.

Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår) definieras utifrån antalet diagnostiska kriterier som är uppfyllda samt utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

Vid lindrig till medelsvår depression är symtomen få och lindriga till flera och varaktiga. Vidare kan livskvaliten vara lindrigt till kraftigt nedsatt. Även en funktionsnedsättning kan förekomma utan att det påverkar vardagslivet el- ler förmågan att arbeta, men det kan också innebära stora svårigheter att klara av vardagsliv och arbete. Lindrig egentlig depression medför risk för utveckl- ing av medelsvår eller svår egentlig depression.

Vid egentlig depression finns alltid en risk för suicidhandling och succes- siv försämring med ytterligare funktionsnedsättning med lång varaktighet. Vid samsjuklighet kan riskerna öka ytterligare för respektive tillstånd.

Interpersonell psykoterapi (IPT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om psykisk ohälsa, anknytning och sociala relationer. IPT bygger bland annat på forskning om sambandet mellan depression och det sociala sammanhang en individ befinner sig i. Stress, konflikter och förluster leder till depression och omvänt gör depression det svårare att behålla och ut- veckla goda relationer. Genom att aktivt arbeta med att förbättra relationer eller sörja förluster kommer individen vidare i livet och depressionen hävs. Behandlingen består vanligtvis av 12–16 samtal. De studier som finns med i

kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad interpersonell terapi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression ger IPT på kort sikt

- måttlig minskning av depressionssymtom jämfört med sedvanlig behandling (SMD 0,58, KI 0,35;0,79) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad på depressionssymtom jämfört med placebo (SMD 0,34, KI -0,14; 0,82) (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad på depressionssymtom jämfört med kognitiv beteendeterapi (KBT) (SMD 0,05, KI -0,20; 0,31) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad på depressionssymtom jämfört med antidepressiva läkemedel (SMD -0,12, KI -0,36; 0,12) (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter. De biverkningar som förekommer vid behandling med antidepressiva läkemedel varierar mellan preparaten och är välkända.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 2 systematiska översikter [1, 2]. Slutsatserna om IPT baseras på 437 deltagare vid jämförelsen mot KBT, 820 mot antidepressiva läkemedel, 1187 mot sedvanlig behandling och 229 mot placebo.

En av de systematiska översikterna som ligger till grund för kunskapsunderlaget har gjort en nätverksmetaanalys [1]. Författarna redovisar även de direkta jämförelserna och det är dessa som redovisas i underlaget.

De psykologiska behandlingarna (IPT och KBT) varierade och bestod av individuell-, grupp-, internetförmedlad- eller biblioterapi. Antalet sessioner varierade mellan 1 till 24. I KBT-gruppen inkluderades endast interventioner med tydliga kognitiva inslag. Terapiformer som primärt fokuserade på beteendemodifiering, såsom beteendeaktivering, problemlösningsfokuserad terapi och social färdighetsträning exkluderades.

Det finns inga direkta jämförelser mellan IPT och psykodynamisk terapi.

Placebojämförelsen bestod av läkemedels- och psykologisk placebo.

Läkemedelsbehandlingen pågick under 6–16 veckor och inkluderade SSRI, SNRI eller TCA preparat.

Jämförelserna mellan IPT och placebo samt IPT och antidepressiva läkemedel har endast begränsat vetenskapligt stöd. För placebo beror det på bristen på studier och för antidepressiva läkemedel finns det dessutom stor heterogenitet mellan preparaten.

Vid en uppdaterad litteratursökning identifierades tre randomiserade kontrollerade studier och en systematisk översikt [3-6]. Studierna var samstämmiga med de redan inkluderade studierna och bedömdes inte ändra slutsatserna.

I den ena randomiserade kontrollerade studien jämfördes Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP) med IPT hos personer med kronisk depression. Ingen skillnad kunde påvisas mellan IPT och CBASP på depressionssymtom (mätt med Hamilton depression rating scale (HAMD)). Däremot var CBASP mer effektiv för att uppnå remission [5].

I den andra randomiserade kontrollerade studien jämfördes IPT med kognitiv terapi (KT) eller väntelista [4]. Studien kunde inte påvisa skillnad mellan IPT och KT.

I den tredje randomiserade kontrollerade studien jämfördes Interpersonal Counseling (IPC, utförd av specialtränad sjuksköterska inom primärvård) med IPT (utförd av psykoterapeut i specialistvård) [3]. Båda behandlingsgrupperna förbättrades utan att kunna påvisa skillnad på depressionssymtom mellan grupperna.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas data på långtidsuppföljning och relevanta subgruppsanalyser, t.ex. betydelsen av olika behandlingsformat.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Barth, J, Munder, T, Gerger, H, Nuesch, E, Trelle, S, Znoj, H, et al. Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for patients with depression: a network meta-analysis. *PLoS Med.* 2013; 10(5):e1001454.
2. Cuijpers, P, Geraedts, AS, Oppen, Pv, Andersson, G, Markowitz, JC, Straten, Av. Interpersonal Psychotherapy for Depression: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry.* 2011; 168(6):581-92.
3. Kontunen, J, Timonen, M, Muotka, J, Liukkonen, T. Is interpersonal counselling (IPC) sufficient treatment for depression in primary care patients? A pilot study comparing IPC and interpersonal psychotherapy (IPT). *J Affect Disord.* 2016; 189:89-93.
4. Lemmens, LH, Arntz, A, Peeters, F, Hollon, SD, Roefs, A, Huibers, MJ. Clinical effectiveness of cognitive therapy v. interpersonal psychotherapy for depression: results of a randomized controlled trial. *Psychological medicine.* 2015:1-16.
5. Schramm, E, Zobel, I, Dykieriek, P, Kech, S, Brakemeier, EL, Kulz, A, et al. Cognitive behavioral analysis system of psychotherapy versus interpersonal psychotherapy for early-onset chronic depression: a randomized pilot study. *J Affect Disord.* 2011; 129(1-3):109-16.
6. Cuijpers, P, Donker, T, Weissman, MM, Ravitz, P, Cristea, IA. Interpersonal Psychotherapy for Mental Health Problems: A Comprehensive Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 2016; 173(7):680-7.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|----------------------------------|---|-------------------------------|---|---|--|---|------------------------------------|
| Effektmått A - Depressionssymtom | 820 (10), #1 Jämfört med SSRI/SNRI/TCA | | SMD=-0.12 (-0.36 till 0.12), ej påvisbar skillnad. | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överensstämmelse (-1) Sammanvägda brister (-1) | Ej påvisad skillnad |
| | 1187 (13), #2 Jämfört med sedvanlig behandling | | SMD=0.58 (0.35 till 0.79), signifikant skillnad till fördel IPT | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Sammanvägda brister (-1) | Måttlig effekt till fördel för IPT |
| | 229 (4), #2 Jämfört med placebo | | SMD=0.34 (-0.14 till 0.82), ej påvisbar skillnad. | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Precision (-1) Sammanvägda brister (-1) | Ej påvisad skillnad. |
| | 437(6), #2 Jämfört med KBT | | SMD=0.05 (-0.20 till 0.31), ej påvisbar skillnad | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Sammanvägda brister (-1) | Ej påvisad skillnad |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Symtom | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|--|--|---|---|--|--|
| 1 | Cuijpers, 2011 | SÖ med 38 RCT och 4356 patienter av vilka 10 RCT jämför IPT med annan psykologisk behandling och 10 RCT jämför IPT med läkemedel I hela översikten ingår 38 RCT och 4356 patienter, sökt tom januari 2010 | I majoritet vuxna diagnostiserade med egentlig depressionsepisod (MDD). Översikten inkluderade även ungdomar (6), äldre (4), somatisk komorbiditet (4), post partum depression (2), andra specifika grupper (5) | I: IPT K: Antidepressiva läkemedel (SSRI/SNRI/TCA) Behandlingens längd var 6-16 veckor, där 16 veckor var vanligast (8 av 10 studier) | Symtom reduktion mätt med självrapporterade eller kliniker-skattade skalor. I vs K: 10 RCT, n=820 SMD=-0.12 (-0.36 till 0.12), I ² =61,98% indikerar måttlig till stor heterogenitet | Översikten anger varierande kvalitet på studierna. Kvalitetsgranskningen redovisas inte. Måttligt till hög bias | I vs K: en outlier-studie togs bort i analysen, utan denna studie blir SMD=-0.19 (-0.38 till -0.01) till fördel för antidepressiva läkemedel, p<0.05, I ² =30.95%. Medelålder eller könsfördelning framgår inte i översikten. Enbart SSRI/SNRI: 3 jämförelser, SMD=-0.39(-0.68 till -0.11), p=0.037, till fördel för medicinsk behandling |

| | | | | | | | |
|---|-------------|--|--|---|---|---------|--|
| | | | | | | | Enbart tricykliska preparat: 4 jämförelser, SMD=-0.02 (-0.22 till 0.19) ej signifikant, inga indikationer på publikationsbias. |
| 2 | Barth, 2013 | SÖ, nätverksmetaanalys med totalt 198 RCT och 15118 patienter. För de enskilda jämförelserna användes de RCT och patienter som var tillgängligt för varje behandlingsgrupp. | I majoritet vuxna diagnostiserade med egentlig depression (MDD) eller med höga värden på validerade depressionsskalor (totalt 97 RCT motsvarande 47% av alla 198 RCT) Översikten inkluderade även, äldre, somatisk komorbiditet, post partum depression, och andra specifika grupper. | I: IPT K1: Sedvanlig vård (13 RCT, n=1187) K2: Placebo, innefattar både pillerplacbo och psykologisk placebo (4 RCT, n=229). K3: KBT (6 RCT, n=437) (definierad som psykologisk behandling innehållande kognitiv omstrukturering som en del av behandlingen) | Symtom reduktion mätt med självskattade eller klinikerskattade skalor I vs K1: SMD=0.58 (-0.35 till 0.79), signifikant skillnad till fördel IPT I vs K2: SMD=0.34 (-0.14 till 0.82), ej påvisbar skillnad. I vs K3: SMD=0.05 (-0.20 till 0.31), ej påvisbar skillnad | Måttlig | Heterogeniteten anses vara låg för nätverksmetaanalysen för samtliga jämförelser. Medelålder eller könsfördelning framgår inte i översikten. Moderatoranalyser visade liknande behandlingseffekt oavsett subpopulationer. De moderatorer som föll ut signifikanta är studiekvalitet och studiernas storlek (lägre behandlingseffekt observerades i medelstora och stora studier samt i studier med låg bias i effektmåttet). 98 av 198 studier genomfördes som individuell, face-to-face terapi. Det finns inga direkta jämförelser mot PDT. |

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-01-12 | | | |
|---|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Lindrig-medelsvår egentlig depression, intervention med IPT | | | |
| | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major/therapy"[Mesh] OR "Depressive Disorder/therapy"[Majr:NoExp] OR ((depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or depressive episode*[tiab] or mild depression[tiab] or mild-to-moderate depression[tiab] or moderate depression[tiab] or depress*[ti]) NOT medline[sb]) | 30518 |
| 2 | Mesh/FT | interpersonal psychotherap*[tiab] OR interpersonal therap*[tiab] OR IPT[tiab] | 2226 |
| 3 | | 1 AND 2 Publication date 2008-2016 | 211 |
| 4 | | 3 NOT (postnatal[ti] or perinatal[ti] or children[ti] or cancer[ti]) Systematic Reviews | 30 |
| 5 | | 1 AND 2 NOT (postnatal[ti] or perinatal[ti] or children[ti] or adolescen*[ti] or cancer[ti] or postpartum[ti]) NOT medline[sb] AND randomized[tiab] Filters: Publication date from 2010/01/01 to 2016/12/31 | 14 |
| 6 | | 1 AND 2 Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2010/01/01 to 2016/12/31 | 45 |

Uppdaterad litteratursökning 2016-12-20

| | | | |
|--|--|--|----|
| | | 1 AND 2 Publication date from 2016 | 46 |
| | | 3 NOT (postnatal[ti] or perinatal[ti] or children[ti] or cancer[ti]) Systematic Reviews | 9 |
| | | 1 AND 2 NOT (postnatal[ti] or perinatal[ti] or children[ti] or adolescen*[ti] or cancer[ti] or postpartum[ti]) NOT medline[sb] AND randomized[tiab] Filters: Publication date from 2016/12/31 | 13 |
| | | 1 AND 2 Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2010/01/01 to 2016/12/31 | 45 |

| Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-01-14 | | | |
|--|---------------|--|----------------------------|
| Ämne: Lindrig-medelsvår egentlig depression, intervention med IPT | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | FT/ti, ab, kw | ("depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" or "depressive syndrome*" or "moderate depression"):ti,ab,kw Publication Year from 2008 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched) | 584 |
| 2 | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] this term only | 2525 |
| 3 | | 1 OR 2 | 2899 |
| 4 | | "interpersonal psychotherap*" or "interpersonal therap*" or IPT:ti,ab,kw | 22 |

| | | | |
|---|-------|--|------|
| | | Publication Year from 2008 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched) | |
| 5 | | 3 AND 4 | 6 |
| 6 | FT/ti | ("depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" or "depressive syndrome*" or "moderate depression");ti Publication Year from 2010 to 2016, in Trials (Word variations have been searched) | 1401 |
| 7 | | "interpersonal psychotherap*" or "interpersonal therap*" or IPT:ti,ab,kw Publication Year from 2010 to 2016, in Trials | 216 |
| 8 | | 6 OR 2 | 3585 |
| 9 | | 7 AND 8 | 34 |

Uppdaterad litteratursökning 2016-12-20

| | | | |
|--|--|--|------|
| | | ("depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" or "depressive syndrome*" or "moderate depression");ti Publication Year from 2015, in Trials (Word variations have been searched) | 375 |
| | | "interpersonal psychotherap*" or "interpersonal therap*" or IPT:ti,ab,kw Publication Year from 2015, in Trials | 22 |
| | | 6 OR 2 | 3289 |
| | | 7 AND 8 | 3 |

Databas: PsycInfo Databasleverantör: EBSCO Datum: 2016-01-14

Ämne: Lindrig-medelsvår egentlig depression, intervention med IPT

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1 | DE/FT | MM "Major Depression" OR TI depression OR AB ("depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" or "depressive syndrome*" or "moderate depression") | 118005 |
| 2 | DE/FT | DE "Interpersonal Psychotherapy" OR TI ("interpersonal psychotherap*" or "interpersonal therap*" or IPT) OR AB ("interpersonal psychotherap*" or "interpersonal therap*" or IPT) | 2362 |
| 3 | | 1 AND 2 | 1004 |
| 4 | | 3 AND Publication Year: 2008-2016 Narrow by Subject Age: - adulthood (18 yrs & older) Narrow by Methodology: - systematic review and meta analysis | 6 |
| 5 | FT | TI randomized OR AB randomized Publication Year: 2010-2016 | 27510 |
| 6 | | 3 AND Publication Year: 2010-2016 Narrow by Methodology: - treatment outcome/clinical trial, quantitative study Narrow by SubjectAge: - adulthood (18 yrs & older) | 135 |

| | | | |
|--|--|--|------|
| 7 | | 5 AND 6 | 67 |
| Uppdaterad litteratursökning 2016-12-20 | | | |
| | | 3 AND Publication Year: 20015-2017 Narrow by Subject Age: - adulthood (18 yrs & older) Narrow by Methodology: - systematic review and meta analysis | 3 |
| | | TI randomized OR AB randomized Publication Year: 2015-2017 | 2135 |
| | | 3 AND Publication Year: 2010-2016 Narrow by Methodology: - treatment outcome/clinical trial, quantitative study Narrow by SubjectAge: - adulthood (18 yrs & older) | 39 |
| | | 5 AND 6 | 22 |

Rad: 70

Tillstånd: Vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression

Åtgärd: Psykodynamisk korttidsterapi (korttids-PDT)

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda psykodynamisk korttidsterapi till vuxna med lindrig till medelsvår depression.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av åtgärden jämfört med placebo, sedvanlig behandling eller antidepressiva läkemedel. Det vetenskapliga underlaget är också begränsat för att bedöma om åtgärden ger en liknande effekt som stödterapi eller kognitiv beteendeterapi (KBT).

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En egentlig depression ska ha varat minst två veckor. Den karakteriseras framförallt av nedstämdhet och minskat intresse samt aptitstörning med viktförändring, sömnsvårigheter, agitation eller hämning, brist på energi, skuld-känslor, försämrad koncentrationsförmåga och suicidtankar. Det finns diagnostiska kriterier enligt såväl ICD 10 som DSM 5. De är likartade men inte identiska.

Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår) definieras utifrån antalet diagnostiska kriterier som är uppfyllda samt utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

Vid lindrig till medelsvår depression är symtomen få och lindriga till flera och varaktiga. Vidare kan livskvaliten vara lindrigt till kraftigt nedsatt. Även en funktionsnedsättning kan förekomma utan att det påverkar vardagslivet eller förmågan att arbeta, men det kan också innebära stora svårigheter att klara av vardagsliv och arbete. Lindrig egentlig depression medför risk för utveckling av medelsvår eller svår egentlig depression.

Vid egentlig depression finns alltid en risk för suicidhandling och successiv försämring med ytterligare funktionsnedsättning med lång varaktighet. Vid samsjuklighet kan riskerna öka ytterligare för respektive tillstånd.

Korttidsbehandling med psykodynamisk terapi (korttids-PDT) fokuserar på affekter och patientens känslouttryck i terapin. Man arbetar bland annat med så kallat motstånd, tolkar mönster i patientens agerande, lyfter fram det som händer i terapirelationen och ger utrymme för patientens önskningar, drömmar och fantasier. I PDT läggs stor vikt vid relationen som utvecklas mellan terapeut och klient, och hur klientens problematik manifesterar sig i

den relationen. Korttidsterapi innebär att terapeuten och patienten träffas en till två gånger i veckan med totalt 10–30 möten. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad korttidsbehandling med psykodynamisk terapi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression ger korttids-PDT

- ingen påvisad skillnad på depressionssymtom jämfört med stödterapi eller kognitiv beteendeterapi (KBT) på kort sikt (SMD -0,14, KI -0,34; 0,06) (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad på depressionssymtom jämfört med stödterapi eller KBT på lång sikt (SMD -0,06, KI -0,31; 0,19) (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av korttids-PDT på depressionssymtom för personer med lindrig till medelsvår egentlig depression jämfört med sedvanlig behandling, placebo och antidepressiv läkemedelsbehandling.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 2 systematiska översikter och 3 randomiserade kontrollerade studier [1-5]. Slutsatserna om PDT på kort sikt baseras på 1082 personer vid jämförelsen mot manualiserad stödterapi/KBT, 369 mot antidepressiva läkemedel, 187 mot placebo och 531 mot sedvanlig behandling.

Slutsatserna om PDT på lång sikt baseras på 1205 personer vid jämförelsen mot manualiserad stödterapi/KBT.

I kunskapsunderlaget ingår två systematiska översikter av korttids-PDT (STPP) som sammanfattar resultaten från 13 artiklar där STPP jämförs med andra aktiva psykoterapimetoder (inklusive KBT), 3 artiklar där STPP jämförs med placebo, 3 artiklar där STPP jämförs med sedvanlig behandling samt 4 artiklar som jämför STPP med antidepressiv medicinering [1, 2]. Slutsatserna baseras på sammanvägda resultat på depressionsmått.

Förutom de systematiska översikterna ingår två randomiserade kontrollerade studier i kunskapsunderlaget (197 personer, STPP jämfört med sedvanlig behandling (TAU)) [3, 4]. I en av studierna behandlades 40 personer i psykiatrisk öppenvård (medelålder ca 41 år, 90 procent kvinnor). I den andra studien behandlades kvinnor med bröstcancerdiagnos och depression. I TAU gruppen tilläts läkemedelsbehandling och psykoterapi.

Förutom de inkluderade studierna i kunskapsunderlaget identifierades även två studier på långtids-PDT (LTPP) [6, 7] och en non-inferiority studie [8]. Den ena LTPP studien exkluderades eftersom den inkluderade en population med behandlingsresistent egentlig depression [7]. I den andra LTPP studien randomiserades personerna (272 personer, 62 procent kvinnor, medelålder ca 30 år) till behandling med LTPP (inte manualbaserad) eller fluoxetin (20-60

mg/dag) under 2 år. Studien genomfördes i psykiatrisk öppenvård i Brasilien. Non-inferiority studien baseras på 341 personer med egentlig depression (DSM-IV, 70 procent kvinnor, medelålder 39 (± 10)). Personerna fick 16 sessioner individuell KBT eller korttids-PDT under 22 veckor. Det primära utfallsmåttet var remission efter behandling ($HAM-D \leq 7$) och de sekundära utfallsmåtten var kliniker- och patientskattade depressionssymtom, efter behandling samt vid uppföljning ett år senare (även remission inkluderades som utfallsmått vid uppföljningen). Non-inferiority definierades som $OR=0,49$ för remission och $SMD=0,30$ för de kontinuerliga variablerna.

Övriga studier som identifierades och exkluderats är tre studier på iPDT [9-11]. Den ena iPDT-studien exkluderades eftersom personerna inte var formellt diagnostiserade med egentlig depression samt för att även personer med låg skattning på PHQ-9 inkluderades. I de resterande två studierna, genomförda i Sverige, (149 patienter, ca 75 procent kvinnor, medelålder ca 45 år) jämfördes iPDT endast mot väntelista.

Vid en uppdaterad litteratursökning identifierades flera publikationer där PDT jämförs med KBT, en randomiserad kontrollerad studie [12] samt en meta-analys [13]. I meta-analysen jämförs PDT med KBT vid en rad olika tillstånd: egentlig depression, postpartumdepression, social fobi, panikångest, generaliserat ångestsyndrom, posttraumatiskt stressyndrom, bulimia nervosa, hetsätningssyndrom, anorexia nervosa, olika beroendesjukdomar samt olika personlighetsstörningar. Publikationerna var samstämmiga med de redan inkluderade studierna [1, 2] och bedömdes inte ändra slutsatserna.

Ytterligare en studie på 237 personer lades till kunskapsunderlaget vid den uppdaterade litteratursökningen (STPP jämförs med manualiserad stödterapi/KBT)[5]. Deltagararna i studien hade låg följsamhet till behandlingen och 79 procent fullföljde 11 eller färre av 16 planerade sessioner. Sammanvägningen med övriga studier med motsvarande jämförelsegrupp resulterade i oförändrade slutsatser.

Saknas någon information i studierna?

Överlag saknas det studier och studier med tillräcklig kvalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Driessen, E, Hegelmaier, LM, Abbass, AA, Barber, JP, Dekker, JJ, Van, HL, et al. The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: A meta-analysis update. *Clin Psychol Rev.* 2015; 42:1-15.
2. Barth, J, Munder, T, Genger, H, Nuesch, E, Trelle, S, Znoj, H, et al. Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for patients with depression: a network meta-analysis. *PLoS Med.* 2013; 10(5):e1001454.
3. Beutel, ME, Weissflog, G, Leuteritz, K, Wiltink, J, Haselbacher, A, Ruckes, C, et al. Efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy (STPP) with depressed breast cancer patients: results of a randomized controlled multicenter trial. *Ann Oncol.* 2014; 25(2):378-84.
4. Gibbons, MB, Thompson, SM, Scott, K, Schauble, LA, Mooney, T, Thompson, D, et al. Supportive-expressive dynamic psychotherapy in

- the community mental health system: a pilot effectiveness trial for the treatment of depression. *Psychotherapy (Chic)*. 2012; 49(3):303-16.
5. Connolly Gibbons, MB, Gallop, R, Thompson, D, Luther, D, Crits-Christoph, K, Jacobs, J, et al. Comparative Effectiveness of Cognitive Therapy and Dynamic Psychotherapy for Major Depressive Disorder in a Community Mental Health Setting: A Randomized Clinical Noninferiority Trial. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73(9):904-11.
 6. Bastos, AG, Guimaraes, LS, Trentini, CM. The efficacy of long-term psychodynamic psychotherapy, fluoxetine and their combination in the outpatient treatment of depression. *Psychother Res*. 2015; 25(5):612-24.
 7. Fonagy, P. The effectiveness of psychodynamic psychotherapies: An update. *World Psychiatry*. 2015; 14(2):137-50.
 8. Driessen, E, Van, HL, Don, FJ, Peen, J, Kool, S, Westra, D, et al. The efficacy of cognitive-behavioral therapy and psychodynamic therapy in the outpatient treatment of major depression: a randomized clinical trial. *Am J Psychiatry*. 2013; 170(9):1041-50.
 9. Lemma, A, & Fonagy, P. Feasibility study of a psychodynamic online group intervention for depression. *Psychoanalytic Psychology*. 2013; 30(3):367-80.
 10. Johansson, R, Bjorklund, M, Hornborg, C, Karlsson, S, Hesser, H, Ljotsson, B, et al. Affect-focused psychodynamic psychotherapy for depression and anxiety through the Internet: a randomized controlled trial. *PeerJ*. 2013; 1:e102.
 11. Johansson, R, Ekbladh, S, Hebert, A, Lindstrom, M, Moller, S, Petitt, E, et al. Psychodynamic guided self-help for adult depression through the internet: a randomised controlled trial. *PLoS One*. 2012; 7(5):e38021.
 12. Driessen, E, Van Henricus, L, Peen, J, Don, FJ, Kool, S, Westra, D, et al. Therapist-rated outcomes in a randomized clinical trial comparing cognitive behavioral therapy and psychodynamic therapy for major depression. *J Affect Disord*. 2015; 170:112-8.
 13. Steinert, C, Munder, T, Rabung, S, Hoyer, J, Leichsenring, F. Psychodynamic Therapy: As Efficacious as Other Empirically Supported Treatments? A Meta-Analysis Testing Equivalence of Outcomes. *Am J Psychiatry*. 2017:appiajp201717010057.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|---|-------------------------------|---|---|--|---|---|
| A – Depressions-symtom efter behandling | 334+157+40 (5) #1, #3, #4 jämfört med sedvanlig behandling (TAU) | | SMD = -0.13 till 0.82 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överensstämmelse (-2) Sammanvägda brister (-1) | Övervikt av kvinnor. Spridning i effekter mellan studier vilket troligen beror på att TAU inkluderat aktiv medicinering eller psykoterapi. |
| A – Depressions-symtom efter behandling | 1082 (13) #2 jämfört med manualiserad stödterapi eller KBT | | SMD = -0.14 (95% KI -0.34, 0.06, p < 0,183) | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Sammanvägda brister (-1) | Ej påvisbar skillnad. Motsvarande analys i Barth 2013 gav jämförbart resultat (SMD -0.22, icke-signifikant). Enbart Driessen 2015 tabelleras. |
| A – Depressions-symtom efter behandling | 369 (4) #2 jämfört med anti-depressiv medicinering | | SMD = 0.05 (95% KI -0.40, 0.51), p = 0,587 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överensstämmelse (-2) Sammanvägda brister (-1) | Ej påvisbar skillnad. Måttlig till hög heterogenitet (I ² =73,2) |
| A – Depressions-symtom efter behandling | 187 (3) #1 jämfört med placebo | | SMD=0.80 (-0.98 till 2.82), ej påvisbar skillnad. | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överensstämmelse (-2) Sammanvägda brister (-1) | Ej påvisbar skillnad. Måttlig till hög heterogenitet (I ² =73,6) |
| B – Depressions-symtom vid uppföljning (3 månader till 2 år) | 968+237 (12) #2, #5 jämfört med manualiserad stödterapi eller KBT | | SMD = -0.06 (95% KI -0.31, 0.19), p <0,652 för #2. SMD = -0.11 (95% KI ej givet) för #5. | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Sammanvägda brister (-1) | Ej påvisbar skillnad Effekttestimaten i #5 är baserad på modellerad data från en population med mycket låg följsamhet till behandling. |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Depressionssymtom efter behandling | Effektmått B – Depressionssymtom vid uppföljning (3 månader till 2 år) | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|---|--|---|--|--|----------------------------------|--|
| 1 | Barth, 2013 | SÖ, nätverksmetaanalys med totalt 198 RCT och | I majoritet vuxna diagnostiserade med egentlig | I: PDT K1: Sedvanlig vård | Symtomreduktion mätt med självskattade eller klinikerskattade skalor | | Måttlig | Hög heterogenitet för jämförelsen mot placebo (I ² = 73.6%) |

| | | | | | | | | |
|---|-----------------------|--|--|--|--|---|--|---|
| | | 15118 patienter. För de enskilda jämförelserna användes de RCT och patienter som var tillgängligt för varje behandlingsgrupp. | depression (MDD) eller med höga värden på validerade depressions-skalar (totalt 97 RCT motsvarande 47% av alla 198 RCT) Översikten inkluderade även, äldre, somatisk komorbiditet, post partum depression, och andra specifika grupper. | (3 RCT, n=334) K2: Placebo, innefattar både piller-placebo och psykologisk placebo (3 RCT, n=187). K3: KBT (9 RCT, n=410) (definierad som psykologisk behandling innehållande kognitiv omstrukturering som en del av behandlingen) | I vs K1: SMD=0.32 (-0.45 till 1.13), ej påvisbar skillnad. I vs K2: SMD=0.80 (-0.98 till 2.82), ej påvisbar skillnad. I vs K3: SMD=-0.22 (-0.59 till 0.06), ej påvisbar skillnad | | Medelålder eller könsfördelning framgår inte i översikten. Moderatoranalyser visade liknande behandlingseffekt oavsett subpopulationer. De moderatorer som föll ut signifikanta är studiekvalitet och studiernas storlek (lägre behandlingseffekt observerades i medelstora och stora studier samt i studier med låg bias i effektmåttet). 98 av 198 studier genomfördes som individuell, face-to-face terapi. | |
| 2 | Driessen et al., 2015 | SÖ med 4-13 studier på psykodynamisk korttidsterapi (STPP; i snitt ca 18 sessioner, merparten av studierna utgick från manual), jämfört med andra psykoterapiformer eller antidepressiv medicinering (fluoxetin) Sökningen gjord t.o.m. mars 2014 | Vuxna patienter (>18 år) med diagnosticerad depression I hela översikten (54 studier) ingick totalt 3 946 patienter (74.7% kvinnor) | I: Individuell STPP K1: Andra psykoterapiformer (manualiserad stödterapi, KBT) K2: Antidepressiv medicinering | Sammanlagda depressionsmått I vs K1, 13 studier, n=1082 SMD = -0.14 [-0.34, 0.06], p = .183 I vs K2, 4 studier, n=369 SMD = 0.05 [-0.40, 0.51], p = .587 | Sammanlagda depressionsmått I vs K1, 11 studier, n= 968 SMD = -0.06 [-0.31, 0.19], p = .652 | Låg | Moderatoranalyser indikerade positiva effekter av studiekvaliteten på primärstudier I vissa studier ingick även patienter med svår, kronisk och/eller återkommande depression. Merparten av patienterna hade dock milda till måttliga besvär. STPP i individuell och gruppformat, 15 studier d=-0.25; 95% CI:-0.49 to-0.02; NNT=7.14, måttlig heterogenitet Endast gruppformat, 2 studier: d=-1,19 (95%KI -1,9 till -0,49) |
| 3 | Beutel et al., 2013 | RCT som jämförde STPP (max 20 sessioner, i snitt 18) med sedvanlig behandling (TAU). Ca 10% i bögge grupperna erhöll antide- | Totalt ingick 157 patienter Vuxna kvinnor (< 18 år; snitt 51.8 år) med depression och diagnose- | I: Individuell STPP K1: Sedvanlig behandling (TAU) | Effekt på depressions-symptom (HADS-D) I vs K1: SMD = 0.83 [95% KI 0,43, 1,23], p < .001 | | Låg | Andel patienter som uppnådde remission: I vs K1 OR = 7.64, [2.32, 25.11] p < .001 |

| | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|---|---|--|--|--|-------|---|
| | | pressiv medicinering | rad bröstcancer | | | | | |
| | | 33% av patienterna i TAU erhöll också någon annan form av psykoterapi. | | | | | | |
| 4 | Connolly Gibbons et al., 2012 | RCT som jämförde manualiserad STPP (12 sessioner) mot sedvanlig behandling (TAU) i psykiatrisk rutinvård. Patienterna i TAU erhöll psykoterapi i samma utsträckning som STPP, dock ej efter någon specifik manual. | Vuxna patienter (<18 år) med diagnosticerad måttlig till svår depression <i>n</i> = 40 Medelålder 41 år 90% kvinnor | I: Individuell STPP K1: Sedvanlig behandling (TAU) | Depression HAMD I vs K1: <i>d</i> = -0.13 [-0.86, 0.61], <i>p</i> = .74 | | Medel | Noteras att patienterna i TAU-gruppen erhöll lika mycket psykoterapi som i interventionsgruppen Bägge grupperna förbättrades signifikant prepost med tendens till fler responders i STPP (<i>p</i> = .10) |
| 5 | Connolly-Gibbons et al., 2016 | RCT som jämförde Supportive-Expressive Dynamic Therapy (SEDТ) mot standard-CT med fokus på beteendeaktivering. | Totalt ingick 237 patienter, varav 75% var kvinnor och med en medelålder på 36år. 118 randomiserades till SEDТ medan 119 randomiserades till CT. Studiegruppen är sannolikt att betrakta som särskilt socialt utsatt, färre än 30% hade antingen arbete eller studerade. 56% hade diagnostiserat alkohol- eller drogmissbruk. Patienter i studien uppfyllde kraven för MDD enligt DSM-IV. | I: Individuell Supportive-Expressive Dynamic Therapy (SEDТ). 16 sessioner över 5 månader. K1: Individuell KBT. 16 sessioner över 5 månader. | Effekt på depressionssymptom efter 5 månader (HDRS-17). I vs K1: <i>d</i> = -0.11 (-0.31 - 0.09). | | Medel | I absoluta tal är förändringen i depressionssymtom synnerligen liten, särskilt för fem månaders uppföljning. SEDТ-gruppen förbättrades endast ca 4 poäng på hamiltonskalan jämfört med KBT-gruppens 5 poäng. Huruvida detta förklaras av att en särskilt utsatt patientgrupp undersöktes är oklart. En majoritet av patienterna (79%) fullgjorde 11 eller färre sessioner av de 16 planerade och drygt en fjärdedel (26.6%) fullgjorde högst en session. Non-inferiority för SEDТ jämfört med KBT observerades för det sekundära utfallsmåttet SF-36 PCS (Medical Outcomes Study 36 item short form, |

Physical Component Score) men kunde inte visas för de sekundära utfallsmåtten BASIS-24 (Behaviour and Symptom Identification Scale), QOLI (Quality of Life Inventory) samt SF-36 MCS (Medical Outcomes Study 36 item short form, Mental Component Score). Med undantag för SF-36 PCS var tendenserna i riktning till fördel för KBT, gruppskillnaden var signifikant för SF-36 MCS och trendsignifikant för QOLI.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-21
Ämne: Depression – Psykodynamisk terapi

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1 | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive neuros*[tiab] or endogenous depression*[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or neurotic depression*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholia[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or mild depression[tiab] or depress*[ti] | 191676 |
| 2 | | "Psychotherapy, Psychodynamic"[Mesh] OR "Psychoanalytic Therapy"[Mesh] OR psychodynamic[tiab] OR psychoanaly*[tiab] OR dynamic therap*[tiab] OR relational therap*[tiab] | 25150 |
| 3 | | dynamic[ti] AND (psychother*[ti] OR interpersonal[ti] OR therap*[ti]) | 969 |
| 4 | | 2 OR 3 | 25892 |
| 5 | | 1 AND 4 | 1726 |
| 6 | | /Filters: Systematic Reviews | 73 |
| 7 | | Filters activated: Randomized Controlled Trial | 108 |

Uppdaterad litteratursökning 2016-12-20

| | | | |
|--|--|--|----|
| | | /Filters: Systematic Reviews, Publication date from 2015/01/01 | 12 |
| | | Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2015/01/01 | 10 |

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-02-05

Ämne: Depression – Psykodynamisk terapi

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1 | | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "moderate depress*" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression":ti,ab,kw or depression or depressive:ti (Word variations have been searched) | 19156 |
| 2 | | "Psychoanalytic Therapy" OR "Play Therap*" OR psychodynamic OR psychoanaly* | 883 |
| 3 | | 1 AND 2 | 228 |
| 4 | | CDSR | 39 |
| 5 | | DARE | 27 |
| 6 | | HTA | 4 |

Uppdaterad litteratursökning 2016-12-20

| | | | |
|--|--|----------------------------------|----|
| | | CDSR, Publication Year from 2015 | 13 |
| | | DARE, Publication Year from 2015 | 0 |
| | | HTA, Publication Year from 2015 | 0 |

Rad: 73

Tillstånd: Vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression

Åtgärd: Antidepressiva läkemedel

Rekommendation

| Bör erbjudas | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|---|-------------------|-----------|-----------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med antidepressiva läkemedel till vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden ger stor effekt på diagnosfrihet (remission) och andel som svarar på behandling (respons) jämfört med placebo, men ger preparatberoende biverkningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En egentlig depression ska ha varat minst två veckor. Den karakteriseras framförallt av nedstämdhet och minskat intresse samt aptitstörning med vikt-förändring, sömnsvårigheter, agitation eller hämning, brist på energi, skuld-känslor, försämrad koncentrationsförmåga och suicidtankar. Det finns diagnostiska kriterier enligt såväl ICD 10 som DSM 5. De är likartade men inte identiska.

Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår) definieras utifrån antalet diagnostiska kriterier som är uppfyllda samt utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

Vid lindrig till medelsvår depression är symtomen få och lindriga till flera och varaktiga. Vidare kan livskvalitén vara lindrigt till kraftigt nedsatt. Även en funktionsnedsättning kan förekomma utan att det påverkar vardagslivet eller förmågan att arbeta, men det kan också innebära stora svårigheter att klara av vardagsliv och arbete. Lindrig egentlig depression medför risk för utveckling av medelsvår eller svår egentlig depression.

Vid egentlig depression finns alltid en risk för suicidhandling och successiv försämring med ytterligare funktionsnedsättning med lång varaktighet. Vid samsjuklighet kan riskerna öka ytterligare för respektive tillstånd.

Åtgärden är behandling med antidepressiva läkemedel.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid lindrig till medelsvår egentlig depression hos vuxna ger antidepressiva läkemedel

- högre andel som uppnår respons (17–18 procentenheter) jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag)
- högre andel som uppnår remission (14 procentenheter) jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag)
- liten minskning av depressionssymtom (SMD 0,31) jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag)
- liten minskning av nedstämdhet (SMD 0,40) jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Fluoxetin har jämförts med TCA och uppvisade liknande effekter, men de som fick fluoxetin hade färre avhopp på grund av biverkningar [1]. Fluoxetin hade också färre avhopp på grund av biverkningar jämfört med venlafaxin. Däremot skiljde sig inte fluoxetin från övriga SSRI preparat.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 4 systematiska översikter [2-5]. Slutsatserna baseras på 19 233 personer för total symtomreduktion, 6 669 personer för minskad nedstämdhet 34 644 personer för respons, och 7 517 personer för remission.

Metaanalyserna är baserade på randomiserade, dubbelblindade, placebo-kontrollerade korttidsstudier (6–8 veckor) av antidepressiva läkemedel för personer med lindrig till medelsvår egentlig depression enligt DSM eller ICD.

Att bedöma den kliniska relevansen av en behandlingseffekt på kort sikt utifrån rapporterade effektstorlekar är problematiskt, inom psykiatrin såväl som inom andra medicinska områden. Rapporterad SMD från metaanalyser är generellt betydligt lägre än vad man kan förvänta sig i den beskrivna kliniska användbarheten [6]. En generell trend till lägre effektstorlekar har också noterats i senare RCT:er och orsakerna har diskuterats i en rad översikter (se t.ex. [4, 7]). Rapporterade medianer för SMD ligger vanligtvis inom intervallet 0,3–0,4; både inom det psykiatriska fältet och generellt [6, 8]. Metaanalyser av läkemedelsbehandling för depression har rapporterade SMD runt 0,30–0,35 [5, 9, 10]. I absoluta tal har behandling med ett antidepressivt läkemedel i metaanalyser rapporterats ge en minskning av totalpoäng på en depressionsskattningsskala mellan 1,8 och 2,7 poäng (raw mean difference; RMD). I Kirsch och medarbetares studie från 2008 (som diskuteras mer nedan) rapporteras det lägsta RMD på 1,8 [9], men har kritiserats ur ett metodologiskt perspektiv. Horder och medarbetares re-analys av datan resulterade i ett RMD på 2,7, dock med en väsentligen oförändrad SMD [10].

Utöver faktorer som berör studiedesign och inkluderade patienter har också användandet av totalpoäng på HDRS-17 (den vanligaste utfallsvariabeln) på senare tid kritiserats [2, 10, 11]. Den multidimensionella HDRS-17 inkluderar en rad ospecifika frågor om exempelvis sömn och gastrointes-

tinala symtom och skiljer sig därmed från DSM genom att inte gruppera frågorna hierarkiskt. Ett läkemedel eller annan behandling som inte orsakar någon signifikant effekt på stämningsläget kan således ge en signifikant sänkning av totalpoäng på HDRS-17 genom att påverka sömn och aptit (exempelvis effekten av olanzapin på MADRS vid bipolär depression [12]). Likaså kan en effekt på stämningsläget förminska eller maskeras, särskilt om biverkningar av läkemedlet påverkar ospecifika frågor negativt. I Hieronymos och medarbetares studie från 2015 används data från 32 RCT:er på SSRI-preparat och visade en sammanvägd effektstorlek (SMD) för nedstämdhet på 0,4 medan effektstorleken avseende gastrointestinala symtom låg på 0,02 och totalpoängen på HDRS-17, på 0,27 [2]. Andelen studier med signifikant effekt jämfört med placebo ändrades från 44 procent (mätt med HDRS-17 totalpoäng) till 91 procent när effekten endast mättes för nedstämdhet.

Genom att använda den dikotoma utfallsvariabeln respons (50 procent minskning av depressionssymtom på använd skattningsskala) ligger NNT på 5 och motsvarande siffra för remission (< 8 HDRS-17) runt 6 [3], vilka båda talar för en högst relevant klinisk effekt.

Ett flertal studier har genomförts med syfte att jämföra effekten mellan olika antidepressiva läkemedel. Cipriani och medarbetares metaanalys från 2009 visade på effektskillnader mellan nyare antidepressiva, och när hänsyn också togs till tolerans (avhopp) skiljer även sertralin ut sig från övriga preparat [13]. Trots att studien innehåller en rad svagheter (se diskussion i Lancet) är den sammanvägda bedömningen att antidepressiva läkemedel rimligen kan betraktas som en grupp (även om skillnader i effekt sannolikt finns). Det inkluderar även TCA där de ofta rapporterade högre effektmått till stor del kan förklaras av lägre placeborespons [4].

Initialt depressionsdjup har föreslagits ha en effektmodererande roll. I Kirsch och medarbetares studie ifrågasattes effekten av antidepressiva läkemedel vid lindrig depression [9]). Förutom metodologiska svagheter och tveksamma tolkningar av resultaten (se [10]), bygger slutsatserna på observationer från ett initialt medelvärde på depressionsdjup och hur denna relaterar till behandlingsrespons i varje studie. Ett mer korrekt sätt att analysera effektmoderering av initialt depressionsdjup gjordes av Gibbons och medarbetare där resultaten bygger på data från varje enskild patient [3]. I denna studie såg man ingen signifikant moderering av behandlingsresponsen jämfört med placebo i relation till depressionsdjupet. Således saknas det i nuläget tillförlitliga data som stödjer att effekten av antidepressiva läkemedel skulle ha en sämre effekt på patienter som endast uppfyller kriterier för lindrig depression jämfört med patienter med medelsvår depression. Sammanvägt kan antidepressiva läkemedel anses ha en kliniskt relevant effekt på depressionssyndrom (oberoende av depressionsdjup).

Jakobsen och medförfattare, som har jämfört SSRI med placebo hos patienter med egentlig depression i en metaanalys, ifrågasätter den kliniska relevansen av SSRI [14]. Framförallt bedömer de att alla studier på området har hög risk för bias eftersom studierna antingen är finansierade av läkemedelsföretag eller har problem med bortfall, vilket är ett generellt problem med läkemedelsstudier. Författarna uppger att de evidensgraderat underlaget med GRADE, men det finns brister i deras tillämpning. Till exempel har de inte

angett skälen till avdragen i GRADE. Författarna har också analyserat skillnader i effekt beroende på om studierna är finansierade av läkemedelsföretag eller inte. Subgruppsanalysen rapporterades däremot inte i studieprotokollet [15]. Det finns också andra metodologiska brister i metaanalysen som sammanfattats av Hieronymus och medförfattare [16]. Bland annat inkluderades patienter som behandlats med suboptimala läkemedelsdoser och det saknas flera centrala studier.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas detaljerad information kring studiedeltagarna i många av de inkluderade RCT-studierna. Studien av Hieronymus använde bara HDRS-17, men RMD borde också ha redovisats [2].

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Magni, LR, Purgato, M, Gastaldon, C, Papola, D, Furukawa, TA, Cipriani, A, et al. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 7:CD004185.
2. Hieronymus, F, Emilsson, JF, Nilsson, S, Eriksson, E. Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression. *Molecular psychiatry.* 2015.
3. Gibbons, RD, Hur, K, Brown, CH, Davis, JM, Mann, JJ. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry.* 2012; 69(6):572-9.
4. Undurraga, J, Baldessarini, RJ. Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology.* 2012; 37(4):851-64.
5. Turner, EH, Matthews, AM, Linardatos, E, Tell, RA, Rosenthal, R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med.* 2008; 358(3):252-60.
6. Leucht, S, Hierl, S, Kissling, W, Dold, M, Davis, JM. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry.* 2012; 200(2):97-106.
7. Walsh, BT, Seidman, SN, Sysko, R, Gould, M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA.* 2002; 287(14):1840-7.
8. Furukawa, TA, Watanabe, N, Omori, IM, Montori, VM, Guyatt, GH. Association between unreported outcomes and effect size estimates in Cochrane meta-analyses. *JAMA.* 2007; 297(5):468-70.
9. Kirsch, I, Deacon, BJ, Huedo-Medina, TB, Scoboria, A, Moore, TJ, Johnson, BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med.* 2008; 5(2):e45.
10. Horder, J, Matthews, P, Waldmann, R. Placebo, prozac and PLoS: significant lessons for psychopharmacology. *Journal of psychopharmacology.* 2011; 25(10):1277-88.

11. Bech, P. Is the antidepressive effect of second-generation antidepressants a myth? *Psychological medicine*. 2010; 40(2):181-6.
12. Tohen, M, Vieta, E, Calabrese, J, Ketter, TA, Sachs, G, Bowden, C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60(11):1079-88.
13. Cipriani, A, Furukawa, TA, Salanti, G, Geddes, JR, Higgins, JP, Churchill, R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373(9665):746-58.
14. Jakobsen, JC, Katakam, KK, Schou, A, Hellmuth, SG, Stallknecht, SE, Leth-Moller, K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry*. 2017; 17(1):58.
15. Jakobsen JC, Lindschou J, Hellmuth S, Schou A, Krogh J, Gluud C. The effects of selective serotonin reuptake inhibitors versus no intervention, placebo, or 'active' placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. PROSPERO 2013:CRD42013004420. Hämtad 2017-09-20 från http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004420.
16. Hieronymus, F, Lisinski, A, Naslund, J, Eriksson, E. Multiple possible inaccuracies cast doubt on a recent report suggesting selective serotonin reuptake inhibitors to be toxic and ineffective. *Acta neuropsychiatrica*. 2017:1-7.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|-------------------------------|---------------------------|--|---------------------------------------|---------------------|-----------|
| A – Symtom (totalpoäng) | 19 233 (106 RCT) #1, 2 | | SMD = 0,27- 0,31 | | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | |
| B – Nedstämdhet (poäng enskilt item) | 6 669 (32 RCT) #2 | | SMD=0.40 (p < .001) | | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | |
| C – Respons (>50% reduktion i initial helskattningspoäng) | 34 644 (139 RCT) #3, 4 | 37-40% | 17-18% | RR=1.42 (1.38-1.42), #3 OR = 2.00 (1.83–2.19), NNT=5.82 | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | |
| D – Remission (HDRS-17<8) | 7 517 (32 RCT) #4 | 29% | 14% | OR = 1.82 (1.66-2.00), NNT=7.39 | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Symtom (totalpoäng HDRS-17 eller MADRS) | Effektmått B – Nedstämdhet (enskilt item HDRS-17) | Effektmått C – Respons (≥50% reduktion i initial totalpoäng HDRS, MADRS, eller CGI) | Effektmått D – Remission (HDRS-17<8) | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|--|-------------------------|--|---|--|---|---|--------------------------------------|----------------------------------|---|
| 1 | Turner et al 2008 | Metaanalys inkl. 74 RCT | 12 564 patienter med egentlig depressions-episod. Behandlingstid 6-8 veckor. | K: Placebo I: Antidepressivum ¹ | SMD=0.31 (0.27-0.35) | | | | Låg | Respekterar randomisering. Inkluderar även ej publicerade studier (FDA). SMD om endast publicerade 0.41 (0.36-0.45) |
| 2 | Hieronymos et al., <i>Mol Psych</i> , 2015 | Metaanalys inkl. 32 RCT | 6 669 patienter med egentlig depressionsepisod. Andel kvinnor: 35- | K: Placebo I: Antidepressivum ² Behandlingstid 6-8 veckor. | SMD=0.27 (P<0.001) | SMD = 0.40 (p < .001) | | | Låg till medelhög | Effektmått B: SMD = 0.44 om exklusion av <i>post-markering trials</i> . Ej utvär- |

| | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|---|--|---|--|--|---|---|-----|--|
| | | | 80%. Ålder: angivet "≥ 60 Years" för 3 RCT. Totalpoäng HDRS-17 vid baslinje: 23.1 (SD=3.7) Poäng HDRS-17 item nedstämdhet: 2.8 (0.6) | | | | | | | derat ev. publikationsbias. Ej exakta p-värden. |
| 3 | Undurraga et al 2012 | Metaanalys inkl. 107 RCT (142 jämförelser). | 27 127 patienter. Studier som inkluderade patienter med bipolär depression (<10%) accepterades. Initial skattning: 45.3±6.4 av totalpoäng på använd skala (HDRS, MADRS, eller CGI). Andel kvinnor: 62±9.9%. Medelålder 40 år. Behandlingstid 6-8 veckor. | K: Placebo I: Antidepressivum ³ | | | K: 37% I: 54% RR=1.42 (1.38-1.42) | | Låg | TCA bättre effekt. Förklaras sannolikt till stor del av högre respons i placebogrupperna i nyare studier. Analyser justerade för ålder, kön och baslinjeskattningspoäng. |
| 4 | Gibbons et al. 2012 | Metaanalys av data på individnivå (32 RCT) | 7 517 patienter med egentlig depressionsepisod. Endast studier med deltagare 18-65 år inkluderade. Behandlingstid 6-8 veckor. | K: Placebo I: Antidepressivum ⁴ | | | K: 40% I: 58% OR = 2.00 (1.83-2.19), NNT=5.82 | K: 29% I: 43% OR = 1.82 (1.66-2.00), NNT = 7.39 | Låg | Justerade analyser för ålder, kön, och baslinjeskattningspoäng. |

¹Bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, mirtazapin, nefazodon, paroxetin, sertraline, venlafaxin

²Citalopram, paroxetin, sertraline

³Phenelzine, clomipramin, amitriptylin, mirtazapin, imipramin, citalopram, desipramin, venlafaxin, paroxetin, desvenlafaxin, escitalopram, sertalin, selegilin, fluoxetine, duloxetine, nortryptilin, bupropion, tranylcypromin, trazodon

⁴Fluoxetine, venlafaxin IR (immediate release)/ER (extended release)

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-19 | | | |
|---|------------|--|----------------------------|
| Ämne: Lindrig/medelsvår depressionsepisod Läkemedelsbehandling. Vuxna | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Majr] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR depressive disorder*[ti] or major depression*[ti] or MDD[ti] or major depressive[ti] or depressive syndrome*[ti] or unipolar depression*[ti] or melancholic depression[ti] or moderate depression[ti] or depressive episode*[ti] or mild depression[ti] or mild-to-moderate depression[ti] | 76222 |
| 2 | Mesh/FT | "Antidepressive Agents"[Majr] or antidepressive agent*[tiab] or antidepressant*[tiab] or "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh] or tricyclic antidepress*[tiab] or Nortriptyline[Mesh] or Nortriptyline[tiab] or "Monoamine Oxidase Inhibitors"[Mesh] or MAO inhibitor*[tiab] or monoamine oxidase inhibitor*[tiab] or monoamine reuptake inhibitor*[tiab] | 83839 |
| 3 | Mesh/FT | "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Melatonin/agonists"[Mesh] or melatonin agonist*[tiab] or antidepress*[tiab] OR alaproclate [Supplementary Concept] or alaproclate[tiab] or Citalopram[MeSH Term] or Clomipramine[MeSH Term] or duloxetine [Supplementary Concept] or femoxetine[Supplementary Concept] or Fenfluramine[MeSH Term] or Trazodone[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept] or vortioxetine [Supplementary Concept] or Zimeldine [MeSH Term] or Amoxapine [MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[tiab] or Clomipramine [tiab] or duloxetine[tiab] or femoxetine[tiab] or Fenfluramine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or indalpine[tiab] or milnacipran[tiab] or Norfenfluramine[tiab] or olanzapine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or Trazodone[tiab] or venlafaxine[tiab] or vortioxetine[tiab] or Zimeldine[tiab] or agomelatine[tiab] or escitalopram[tiab] OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] or "Amitriptyline"[Mesh] or amitriptyline[tiab] or "mirtazapine" [Supplementary Concept] or mirtazapine[tiab] | 88618 |
| 4 | | 2 OR 3 | 118939 |
| 5 | | 1 AND 4 NOT (child*[ti] or adolescent*[ti]) Systematic Reviews; English; Publication date from 2008/01/01 to 2014/12/31 | 487 |
| 6 | | 1 AND 4 NOT (child*[ti] or adolescent*[ti]) Randomized Controlled Trial, Publication date from 2008/01/01 to 2014/12/31 | 921 |

Rad: 76

Tillstånd: Vuxna med egentlig depression, lindrig till medelsvår

Åtgärd: Antidepressiva läkemedel och kognitiv beteendeterapi (KBT), interpersonell psykoterapi (IPT) eller psykodynamisk korttidsterapi (korttids-PDT) som kombinationsbehandling

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och psykologisk behandling till vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden är framförallt ett alternativ vid medelsvår egentlig depression och ger liten till måttlig effekt på andelen som svarar på behandling (respons) och på depressionssymtom jämfört med enbart antidepressiva läkemedel. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma åtgärdens effekt jämfört med enbart psykologisk behandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En egentlig depression ska ha varat minst två veckor. Den karakteriseras framförallt av nedstämdhet och minskat intresse samt aptitstörning med viktförändring, sömnsvårigheter, agitation eller hämning, brist på energi, skuld-känslor, försämrad koncentrationsförmåga och suicidtankar. Det finns diagnostiska kriterier enligt såväl ICD 10 som DSM 5. De är likartade men inte identiska.

Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår) definieras utifrån antalet diagnostiska kriterier som är uppfyllda samt utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

Vid lindrig till medelsvår depression är symtomen få och lindriga till flera och varaktiga. Vidare kan livskvaliten vara lindrigt till kraftigt nedsatt. Även en funktionsnedsättning kan förekomma utan att det påverkar vardagslivet eller förmågan att arbeta, men det kan också innebära stora svårigheter att klara av vardagsliv och arbete. Lindrig egentlig depression medför risk för utveckling av medelsvår eller svår egentlig depression.

Vid egentlig depression finns alltid en risk för suicidhandling och successiv försämring med ytterligare funktionsnedsättning med lång varaktighet. Vid samsjuklighet kan riskerna öka ytterligare för respektive tillstånd.

Åtgärden är antidepressiva läkemedel och psykologisk behandling som kombinationsbehandling.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionell analys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid. Vid egentlig depression är det viktigt att behandlingen fokuserar på beteendeaktivering och att personen får lära sig att utmana negativa förväntningar, tankemönster och känslor, samt att behandlingen är inriktad på att förbättra funktionsförmågan.

Interpersonell psykoterapi (IPT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om psykisk ohälsa, anknytning och sociala relationer. IPT bygger bland annat på forskning om sambandet mellan depression och det sociala sammanhang en individ befinner sig i. Stress, konflikter och förluster leder till depression och omvänt gör depression det svårare att behålla och utveckla goda relationer. Genom att aktivt arbeta med att förbättra relationer eller sörja förluster kommer individen vidare i livet och depressionen hävs. Behandlingen består vanligtvis av 12–16 samtal.

Korttidsbehandling med psykodynamisk terapi (korttids-PDT) fokuserar på affekter och patientens känslouttryck i terapin. Man arbetar bland annat med så kallat motstånd, tolkar mönster i patientens agerande, lyfter fram det som händer i terapirelationen och ger utrymme för patientens önskningar, drömmar och fantasier. I PDT läggs stor vikt vid relationen som utvecklas mellan terapeut och klient, och hur klientens problematik manifesterar sig i den relationen. Korttidsterapi innebär att terapeuten och patienten träffas en till två gånger i veckan med totalt 10–30 möten. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på manualbaserad KBT, IPT och PDT.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Hos vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression ger kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och psykologisk behandling (KBT, IPT eller PDT)

- liten minskning av depressionssymtom (SMD 0,43, 95 % KI 0,29 - 0,57, NNT=4,2) jämfört med antidepressiva läkemedel som monoterapi på kort sikt (12 veckor efter behandlingsstart) (begränsat vetenskapligt underlag).
- högre andel som uppnår respons (OR=2.93, 95 % KI 2.15–3.99) jämfört med antidepressiva läkemedel som monoterapi, på lång sikt (≥ 6 månader efter behandlingsstart) (begränsat vetenskapligt underlag)

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av KBT+antidepressiva läkemedel jämfört med KBT+placeboläkemedel för vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av IPT+antidepressiva läkemedel jämfört med IPT+placeboläkemedel för vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av korttids-PDT)+ antidepressiva läkemedel jämfört med antidepressiva läkemedel som monoterapi för vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av antidepressiva läkemedel i kombination med psykologisk behandling jämfört med psykologisk behandling som monoterapi för vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression.

Annan psykologisk behandling innehåller lösningsfokuserad terapi, kombination av olika terapier (t.ex. KBT och IPT), social färdighetsträning samt andra icke-specifika interventioner.

Tilläggs effekten av KBT, IPT eller annan psykologisk behandling, inklusive PDT är kliniskt relevant jämfört med enbart antidepressiva läkemedel (SSRI, SNRI, TCA eller annat). I meta-analysen av Cuijpers et al., 2014 redovisas inte subgruppsanalyser av respektive kombinationsbehandling jämfört med antidepressiva läkemedel. Skillnad mellan de olika psykologiska behandlingarna kunde inte påvisas. Korttids-PDT analyserades inte oberoende av andra psykologiska behandlingar (med annan teoretisk inriktning) varför det inte går att uttala sig om en eventuell effekt av enbart korttids-PDT. De tre studierna av PDT som ingår i analysen är inte entydiga och visar på effekt såväl som ingen effekt och har vida konfidensintervall. En av studierna innehåller även personer med tvångssyndrom (OCD). I studien av Karyotaki et al. 2016 kunde inte någon signifikant skillnad mellan KBT, IPT eller korttids-PDT. Denna subgruppsanalys hade dock låg power. Inga skillnader kunde heller påvisas mellan olika typer av antidepressiva läkemedel.

Trots otvetydigt stöd för kombinationsbehandling jämfört med placeboläkemedel kan det stora antalet RCT med antidepressiva läkemedel som kontroll, med påvisade symtomreducerande effekter, tala för en tilläggs effekt av kombinationsbehandling jämfört med läkemedelsbehandling som monoterapi, både på kort såväl som på lång sikt.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Överlag saknas det information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen kring korttidseffekter ingår en metaanalys av Cuijpers et al., 2014 [1]. Slutsatserna baseras på 1726 deltagare från 22 RCT för effektmåttet minskning av depressionssymtom. Interventionsgruppen fick kombinationsbehandling med psykoterapi och olika former av läkemedel, medan kontrollgruppen enbart erhöll läkemedelsbehandling eller placebo.

I tre av de nämnda studierna i metaanalysen jämförs kombinationsbehandling med en kontrollgrupp som erhållit placeboläkemedel, Blom et al., 2007 [3], Reynolds III et al., 1999 [2] (IPT) och Murphy et al., 1984 [4] (KBT). Inga publicerade placebokontrollerade studier har identifierats efter den senast inkluderade studien i meta-analysen av Cuijpers et al., 2014.

I studien av Blom et al. och Reynold går resultaten isär: i Blom påvisades ingen skillnad i andel patienter i remission mellan patienter som behandlats med kombinationsbehandling och de som fått IPT+placebo medan det i studien av Reynolds rapporteras en minskning av depressiva symtom (HAM-D) i kombinationsgruppen.

En placebokontrollerad IPT-studie exkluderades eftersom de inkluderade personerna hade kranskärtsjukdom och depression [5].

Det finns överlag få studier med PDT+ antidepressiva läkemedel mot depression och studierna ifråga saknar placebokontroll.

För att undersöka långtidsutfall vid kombinationsbehandling användes metaanalysen av Karyotaki et al. 2016 [6] där 922 personer inkluderades i jämförelsen mot olika former av läkemedelsbehandling som monoterapi. I jämförelsen kombinationsbehandling versus psykologisk behandling som monoterapi inkluderades 537 personer. Resultaten i denna metaanalys pekar på en signifikant tilläggseffekt av kombinationsbehandlingen jämfört med läkemedel som monoterapi (OR 2,93). Typ av psykologisk behandling eller läkemedel predicerade inte behandlingsutfall.

Saknas någon information i studierna?

Utfall på funktionsnivå saknas och data på långtidsutfall för kombinationsbehandling mot depression anges ej.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Cuijpers, P, Sijbrandij, M, Koole, SL, Andersson, G, Beekman, AT, Reynolds, CF, 3rd. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry*. 2014; 13(1):56-67.
2. Reynolds, CF, 3rd, Miller, MD, Pasternak, RE, Frank, E, Perel, JM, Cornes, C, et al. Treatment of bereavement-related major depressive episodes in later life: a controlled study of acute and continuation treatment with nortriptyline and interpersonal psychotherapy. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(2):202-8.
3. Blom, MB, Jonker, K, Dusseldorp, E, Spinhoven, P, Hoencamp, E, Haffmans, J, et al. Combination treatment for acute depression is superior only when psychotherapy is added to medication. *Psychother Psychosom*. 2007; 76(5):289-97.
4. Murphy, GE, Simons, AD, Wetzel, RD, Lustman, PJ. Cognitive therapy and pharmacotherapy. Singly and together in the treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1984; 41(1):33-41.
5. Lesperance, F, Frasere-Smith, N, Koszycki, D, Laliberte, MA, van Zyl, LT, Baker, B, et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease:

- the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA*. 2007; 297(4):367-79.
6. Karyotaki, E, Smit, Y, Holdt Henningsen, K, Huibers, MJ, Robays, J, de Beurs, D, et al. Combining pharmacotherapy and psychotherapy or monotherapy for major depression? A meta-analysis on the long-term effects. *J Affect Disord*. 2016; 194:144-52.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1 | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|---|-------------------------------|--|---|--|---|---|
| A – Symtom efter genomgången behandling, kombinationsbehandling med KBT/IPT/annan, inklusive PDT | 1726 (22) #1 Jämfört med antidepressivt läkemedel (monoterapi) | | Hedges g 0,43, p<0,05, (95 % KI 0,29–0,57), NNT=4,2. | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överförbarhet (-1) Studiekvalitet (-1) | Avdrag för heterogenitet, avdrag för att effekten av respektive psykoterapiform inte redovisas enskilt. Endast tre av de inkluderade studierna är placebokontrollerade (två studier med IPT och en studie med KBT). |
| A – Symtom efter genomgången behandling, kombinationsbehandling med PDT (extraktion av studier gjorda på PDT) | 292 (3) #1 Jämfört med antidepressivt läkemedel (monoterapi) | | g= 0,11 (95% KI - 0,35 till 0,57) g= 0,55 (95% KI 0,24 till 0,86) g= 0,21 (95% KI - 0,32 till 0,74) | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överförbarhet (-1) Överensstämmelse (-1) Precision (-1) | Ingen metaanalys av dessa studier, Hedges g redovisat per studie. Ena studien blandad med OCD. |
| A – Symtom efter genomgången behandling, kombinationsbehandling med IPT | 47+49+17+16 (2) #1, 2 Jämfört med IPT + placebo | | Studie #2, HAM-D: K1 vs I: -0,5, p=0,583 MADRS: K1 vs I: -1,67, p=0,175 Studie #3, HAM-D: K2-I: -40 % i remission (p=0,02). | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överförbarhet (-1) Studiekvalitet/Precision (-1) Överensstämmelse (-1) Studierna går isär | Kombination inte bättre än placebo, p>0,05, #2. Kombination bättre än placebo #3. Lägre andel bortfall med I jämfört med kontrollgrupper (χ ² =5,11, p=0,02) #3. |
| A – Symtom efter genomgången behandling, kombinationsbehandling med KBT | 17+22 (#4) Jämfört med KBT + placebo | | Ingen signifikant skillnad i effekt mellan de jämförda grupperna (F=0,4, p=0,88) | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överförbarhet (-2) Studiekvalitet/Precision (-1) | |

| | | | | | | | |
|---|----------------|--|--|--|--|--|--|
| B – Andel med klinisk respons A ≥ 6 månader efter randomisering, jämfört med antidepressiva läkemedel | 922 (13) #5 | | | OR=2.93, (95% KI 2.15–3.99, p<0.001) till fördel för I | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) | Kontrollerar ej för psykologisk placebo. Knapphändig information om sampel. Olika utfallsmått används i de olika studierna. |
| B – Andel med klinisk respons A ≥ 6 månader efter randomisering, jämfört med psykologisk behandling | 537 (7) #5 | | | OR=1.42, (95% KI 0.97–2.07) ej sign | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Överensstämmelse (-1) | Kontrollerar ej för medicinsk placebo. Knapphändig information om sampel. Olika utfallsmått används i de olika studierna. Mycket vida konfidensintervall. Vissa tecken på publikationsbias. |

A: Klinisk respons definierades som "every positive outcome achieved, such as whether a patient met criteria for remission".

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Symtom | Effektmått B ^A - Andel med klinisk respons ≥ 6 månader efter behandlingsstart | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|
| 1 | Cuijpers et al., 2014 | SÖ med 22 RCT på egentlig depression, 1726 deltagare, sammanvägt för KBT/IPT/annan psykologisk behandling (inklusive PDT). | Patienter med depressiv episod, 18 år eller äldre. Antal män resp kvinnor ej specificerat. | K: Antidepressivt läkemedel (SSRI, SNRI, TCA eller annat) I: Antidepressivt läkemedel + psykoterapi (KBT, IPT eller annat, inklusive PDT) Antal psykoterapisessioner: 5 till 56. I flertalet studier erhåller patienterna med kombinationsbehandling 10-20 sessioner psykoterapi. Studietid varierade. | Minskning av symtom enligt skattningsskalor för egentlig depression. Hedges g 0,43, p<0,05, (95 % KI 0,29–0,57), NNT=4,2. | | Översikten har låg bias och de ingående primärstudierna har måttlig bias | Fördelning av psykologisk behandling bland de 22 studierna: KBT: 9 RCT, 484 deltagare IPT: 6 RCT, 378 deltagare Annan: 7 RCT av vilken 3 RCT med 292 deltagare på PDT och övriga 4 RCT med 572 deltagare. |
| 2 | Blom et al., 2007 | RCT, 47+49 som jämför kombinationsbehandling mot placebo | 138 patienter med egentlig depression (MDD), rekryterade från psykiatrisk öppenvård, genomsnittlig | K1: IPT+placebo (n=47) K2: IPT(n=50) K3: Antidepressivt läkemedel (nefadozone) (n=47) | HAM-D (primärt utfall): K1 vs I: -0,5, p=0,583 | | | HAM-D: Kombinationsbehandling ej signifikant skilt från placebo K1=K2=K3=I |

| | | | | | | | | |
|---|---------------------------|---|--|--|--|--|--|--|
| | | | ålder 37,7-41 år, könsfördelning 55,3-74 % kvinnor | I: Antidepressivt läkemedel +IPT(n=49). Studietid: 12-16 veckor. | K2 vs I: -0,8, p>0,1. MADRS (sekundärt utfall): K1 vs I: -1,67, p=0,175 K2 vs I: -2,4, p>0.1 | | | MADRS: Kombinationsbehandling ej signifikant skilt från placebo I>K3, I=K2, I=K1 |
| 3 | Reynolds III et al., 1999 | RCT, 17+14 som jämför kombinationsbehandling mot placebo | 80 patienter med egentlig depression med debut minst 6 mån innan eller 12 mån efter förlust av nära anhörig, genomsnittlig ålder 63,2-69,5 år. Majoriteten av patienterna var kvinnor. | K1: Placebo (läkemedel)(n=22) K2: IPT+placebo (n=17) K3: Antidepressivt läkemedel (nortriptylin) I: Antidepressivt läkemedel +IPT(n=16). Studietid 16 veckor. | HAM-D K1 vs I: -24 % patienter i remission, (p ej angivet) K2 vs I: -40 % i remission (p=0.02). | | | Kombinationsbehandling bättre än placebo K3>K1 p<0.03 för högre andel patienter i remission med Nortriptylin jämfört med kontrollgrupper utan Nortriptylin |
| 4 | Murphy et al., 1984 | RCT, 87 patienter | 87 patienter med egentlig depression enligt Feighner-kriterierna (som DSM -III-kriterierna för MDD, men med strängare krav på duration, minst en månad), rekryterade från psykiatrisk öppenvård. Genomsnittlig ålder 32,4-35,8. 52 kvinnor och 18 män. | K1: KBT+placebo(n=17) K2: KBT(n=24), I: antidepressivt läkemedel+KBT(n=22). Studietid 12 veckor. | BDI, HAM-D ingen signifikant skillnad i effekt mellan de jämförda grupperna (F=0.4, p=0,88) | | | Kombinationsbehandling ej signifikant skilt från placebo |
| 5 | Karyotaki et al. 2016 | SÖ, MA, 13 RCT, 922 patienter. Uppföljning 6-48 månader efter randomisering | Oklar demografi. De flesta studier rekryterade patienter från klinik (primärvård, psykiatri). Två studier inkluderade även slutenvårdspatienter. | K: Antidepressiva läkemedel I: Psykologisk behandling + antidepressiva läkemedel | OR=2.93, (95% KI 2.15-3.99, p<0.001) till fördel för I K | Översikten har låg bias och de ingående primärstudierna har måttlig bias | Kontrollerar ej för psykologisk placebo. Knapphängig information om samspel. Olika utfallsmått används i de olika studierna. | |
| | | SÖ, MA, 7 RCT 537 patienter. Uppföljning 6-48 månader efter randomisering | De flesta studier rekryterade patienter från klinik (primärvård, psykiatri). | K: Psykologisk behandling I: Psykologisk behandling + antidepressiva läkemedel | OR=1.42, (95% KI 0.97-2.07) ej sign. | Översikten har låg bias och de ingående primärstudierna har hög bias | Kontrollerar ej för medicinsk placebo. Knapphängig information om samspel. Olika utfallsmått används i de olika studierna. Mycket vida konfidensintervall. Kombinationsbehandling ej | |



signifikant skilt från placebo. Vissa tecken på publikationsbias.

MDD=Major Depressive Disorder, enligt kriterier angivna i DSM, från version III till version 5, MADRS=Montgomer-Åsberg Depression Rating Scale, HAM-D=Hamilton Depression rating scale, BDI=Becks Depression Inventory, NNT=Number Needed to Treat. A: Klinisk respons definierades som "every positive outcome achieved, such as whether a patient met criteria for remission".

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-17 | | | |
|---|------------|--|----------------------------|
| Ämne: Lindrig/medelsvår depressionsepisod Kombinationsbehandling. Vuxna | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or treatment-resistant depression[tiab] or depressive episode*[tiab] or mild depression[tiab] or mild-to-moderate depression[tiab] | 95033 |
| | Mesh/FT | "Psychotherapy, Psychodynamic"[Mesh] OR "Psychotherapy"[Mesh:NoExp] OR "Cognitive Therapy"[Mesh] OR CBT[tiab] OR cognitive therap*[tiab] OR cognition therap*[tiab] OR cognitive behavior*[tiab] OR psychotherap*[tiab] or psychological therap*[tiab] or psychological treatment[tiab] or psychological intervention*[tiab] OR Interpersonal psychotherapy[tiab] or IPT[tiab] or Interpersonal relations[Mesh] or behavior therap*[tiab] or behavior therapy[Mesh:NoExp] | 353497 |
| | Mesh/FT | drug therap*[tiab] or drug intervention*[tiab] or Drug treatment*[tiab] or medication[tiab] or Pharmacotherap*[tiab] or Pharmacological intervention*[tiab] or Pharmacological treatment*[tiab] or pharmacological therap*[tiab] OR "Antidepressive Agents"[Mesh] or antidepressive agent*[tiab] or antidepressant*[tiab] | 292070 |
| | Mesh/FT | "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Melatonin/agonists"[Mesh] or melatonin agonist*[tiab] or antidepress*[tiab] OR alaproclate [Supplementary Concept] or alaproclate[tiab] or Amoxapin[MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[MeSH Term] or Clomipramine[MeSH Term] or duloxetine [Supplementary Concept] or femoxetine[Supplementary Concept] or Fenfluramine[MeSH Term] or Trazodone[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept] or vortioxetine [Supplementary Concept] or Zimeldine [MeSH Term] or Amoxapine [MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[tiab] or Clomipramine [tiab] or duloxetine[tiab] or femoxetine[tiab] or Fenfluramine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or indalpine[tiab] or milnacipran[tiab] or Norfenfluramine[tiab] or olanzapine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or Trazodone[tiab] or venlafaxine[tiab] or vortioxetine[tiab] or Zimeldine[tiab] or agomelatine[tiab] or escitalopram[tiab] OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] or "Amitriptyline"[Mesh] or amitriptyline[tiab] or "mirtazapine" [Supplementary Concept] or mirtazapine[tiab] | 88572 |
| | | 3 OR 4 | 320386 |
| | Mesh/FT | "Combined Modality Therapy"[Mesh] or multimodal[tiab] or combined[tiab] or combination[tiab] | 1408102 |

| | | | |
|---|--|---|------|
| | | or integration[tiab] or integrated[tiab] or add-on[tiab] or adjuvant[tiab] | |
| | | 1 AND 2 AND 5 AND 6 | 1616 |
| | | 7 NOT (child*[ti] or adolescent*[ti]) Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31; English | 77 |
| | | 7 NOT (child*[ti] or adolescent*[ti]) Filters: Randomized Controlled Trials; Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31; English | 119 |
| | | 7 NOT (child*[ti] or adolescent*[ti]) NOT medline[sb] | 38 |
| Uppdaterad litteratursökning 2016-12-22, publication date from 2014-06-01 | | | |
| | | 7 NOT (child*[ti] or adolescent*[ti]) Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2014/06/01; English | 33 |
| | | 7 NOT (child*[ti] or adolescent*[ti]) Filters: Randomized Controlled Trials; Publication date from 2014-06-01; English | 43 |
| | | 7 NOT (child*[ti] or adolescent*[ti]) NOT medline[sb] | 27 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-12-30
Ämne: Lindrig/medelsvår depressionsepisod Kombinationsbehandling. Vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------------|---|-------------------------------------|
| | FT/ti, ab, kw | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "moderate depress*" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" | 11398 |
| | FT/ti, ab, kw | CBT or "cognitive therap*" or "cognitive behavio*" or psychotherap* or "psychological therap*" or "psychological treatment" or "psychological interven-tion*" or IPT or Interpersonal or "behavior therap*" or psychodynamic | 21098 |
| | FT/ti, ab, kw | "drug therap*" or "drug intervention*" or "drug treat-ment*" or medication or Pharmacotherap* or "Phar-macological intervention*" or "Pharmacological treatment*" or Antidepressive or antidepressant* or "tricyclic antidepress*" or Nortriptyline or "Monoamine Oxidase Inhibitors" or "MAO inhibitor*" or "monoamine oxidase inhibitor*" or "monoamine reuptake inhib-itor*" or "melatonin agonist*" or alaproclate or Cital-opram or Clomipramine or duloxetine or femoxetine or Fenfluramine or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or Amoxapine or indalpine or milnacipran or Norfenfluramine or olanzapine or Par-oxetine or Sertraline or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or agomelatine or escital-opram or "Serotonin Uptake Inhibitor*" or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or SSRI* or "5-HT Uptake Inhibi-tor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" or amitriptyline or mirtazapine | 117319 |
| | FT/ti, ab, kw | multimodal or combined or combination or integra-tion or integrated or add-on or adjuvant | 143324 |
| | | 1 AND 2 AND 3 AND 4 Publication date from 2008 to 2014 | 286 |
| | | 5 NOT (child* or adolesc* or bipolar or postpartum or postnatal or pregnancy):fi | 234 CDSR 18 (inga rele-vanta) |

| | | |
|---|--|---|
| | | DARE 14 CENTRAL 200 |
| Uppdaterad litteratursökning 2016-12-22, publication date from 2014-06-01 | | |
| | 5 NOT (child* or adolesc* or bipolar or postpartum or postnatal or pregnancy):ti | 98 CDSR 7(inga relevanta) DARE 0 CENTRAL89 |

Rad: 77a

Tillstånd: Vuxna med årstidsrelaterad lindrig till medelsvår egentlig depression

Åtgärd: Ljusterapi med vitt morgonljus

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU | |

Hälso- och sjukvården bör inte erbjuda ljusterapi med vitt morgonljus till vuxna med årstidsrelaterad och lindrig till medelsvår egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt. Det finns andra effektiva behandlingsmetoder.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En egentlig depression ska ha varat minst två veckor. Den karakteriseras av nedstämdhet, minskat intresse, aptitstörning med viktförändring, sömnsvårigheter, agitation eller hämning, brist på energi, skuld känslor, försämrad koncentrationsförmåga och suicidtankar. Det finns diagnostiska kriterier enligt såväl ICD 10 som DSM 5. De är likartade men inte identiska.

Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår) definieras utifrån antalet diagnostiska kriterier som är uppfyllda samt utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

Årstidsrelaterad egentlig depression karakteriseras av återkommande episoder av egentlig depression där det regelbundet finns ett tidssamband mellan debuten och en viss tid på året. Även fullständig remission brukar inträffa vid en viss tid på året.

Åtgärden är Ljusterapi med vitt morgonljus som ges i en ljusbox. Vanligen används vitt ljus med intensiteter upp till 10 000 lux. Exponeringstiden brukar vara en halvtimme per dag i 2–4 veckor.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av ljusterapi med vitt morgonljus vid årstidsrelaterad lindrig till medelsvår egentlig depression.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt som inkluderade åtta randomiserade kontrollerade studier [1]. Slutsatserna baseras på 374 personer med årstidsrelaterad lindrig till medelsvår egentlig depression för effektmåttet depressionssymtom. Ljusterapi med vitt ljus jämfördes med placebo, vilket antingen var rött ljus inte överstigande 500 lux eller annan kontrollbehandling; gryningsljus, ett flöde av negativa joner på cirka $1,7 \times 10^{11}$ joner per sekund eller en avslagen jongenerator. Många av studierna hade komplexa designar med flera jämförelsegrupper eller överkorsningsdesign. För de med överkorsningsdesign hämtades endast data från det första behandlingstillfället. I studier där negativ joniseringsteknik användes hämtades data från den jämförelsegrupp, som hade det lägsta flödet av joner. Där det fanns flera jämförelsegrupper som uppfyllde dessa kriterier användes data från den jämförelsegrupp som var mest fördelaktig för ljusterapi. Behandlingstiden i studierna var 2–6 veckor. Uppföljningstiderna är bristfälligt redovisade, men är som mest 6 veckor.

Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) publicerade 2007 en systematisk översikt av ljusterapi vid årstidsrelaterad depression [2]. Slutsatsen då var att vid tidpunkterna två och tre veckor finns en liten effekt av vitt morgonljus jämfört med placebo, $SMD = -0,42$ vid två veckor och $SMD = -0,30$ vid tre veckor. Efter fyra veckor kunde ingen skillnad konstateras. I den nu aktuella meta-analysen har två studier tillkommit. Båda dessa visar enskilt på måttligt till stora effekter på depressionssymtom jämfört med rött ljus alternativt lågt flöde av negativa joner. I den förnyade meta-analysen ses fortfarande en signifikant effekt på depressionssymtom med vitt morgonljus jämfört med placebo vid 2 veckor ($SMD = -0,50$ KI $-0,94; -0,05$) och vid 3 veckor ($SMD = -0,31, -0,59; -0,03$), men inte vid 4 veckor ($SMD (SMD - 0,29, KI -1,03; 0,31)$). Det är endast en studie som följt upp deltagarna längre än 4 veckor.

Saknas någon information i studierna?

Rapporteringen av uppföljningstid och karaktäristika på deltagarna i de inkluderade studierna är något bristfällig i den systematiska översikten.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Martensson, B, Pettersson, A, Berglund, L, Ekselius, L. Bright white light therapy in depression: A critical review of the evidence. *J Affect Disord.* 2015; 182:1-7.
2. Ljusterapi vid depression samt övrig behandling av årstidsbunden depression. En systematisk litteraturoversikt. Uppdatering av Kapitel 9 i SBU-rapporten Behandling av depressionssjukdomar (2004), nr 166/2. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; juni 2007. Rapport nr 186.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|-------------------|--|-------------------------------|---------------------------|---|--|---|-----------|
| Depressionssymtom | 374 (8) #1 | | | SMD -0,54 KI 95% -0,95; -0,13 | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Depressionssymtom | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|-----------------|---------------|---|--|--|---|--|
| 1 | Mårtensson 2014 | SÖ av 8 RCT | 374 patienter med årstidsrelaterad egentlig depressionsepisod diagnostiserad enligt DSM och med antingen SIGH-SAD eller SIGH-SAD-SR | I: Ljusterapi med vitt morgonljus administrerad av en ljusbox K: Placebo (ex. rött ljus vid högst 500 lux) eller kontrollbehandling (gryningsljus, negativa joner med flödhastighet $1,7 \times 10^{11}$ joner/s, eller avslagen jongenerator) Behandlingsduration ca 2–6 veckor | Mätt med SIGH/SAD eller HDRS SMD -0,54 KI 95% -0,95; -0,13 | Medelhög risk för SÖ Medelhög risk i de ingående studierna | Vissa brister i rapportering av dataextraktion, litteratursökning, exkluderade och inkluderade studier och intressekonflikter. |

Rad: 77b

Tillstånd: Vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression

Åtgärd: Ljusterapi med vitt morgonljus

| Rekommendation | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|--|
| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | | |

Hälso- och sjukvården bör inte erbjuda ljusterapi med vitt morgonljus till vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression.

Motivering till rekommendation
Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt. Det finns andra effektiva behandlingsmetoder.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En egentlig depression ska ha varat minst två veckor. Den karakteriseras framförallt av nedstämdhet och minskat intresse samt aptitstörning med vikt-förändring, sömnsvårigheter, agitation eller hämning, brist på energi, skuld-känslor, försämrad koncentrationsförmåga och suicidtankar. Det finns dia-gnostiska kriterier enligt såväl ICD 10 som DSM 5. De är likartade men inte identiska.

Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår) definieras utifrån antalet diagnostiska kriterier som är uppfyllda samt utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

Vid lindrig till medelsvår depression är symtomen få och lindriga till flera och varaktiga. Vidare kan livskvaliteten vara lindrigt till kraftigt nedsatt. Även en funktionsnedsättning kan förekomma utan att det påverkar vardagslivet eller förmågan att arbeta, men det kan också innebära stora svårigheter att klara av vardagsliv och arbete. Lindrig egentlig depression medför risk för utveckling av medelsvår eller svår egentlig depression.

Vid egentlig depression finns alltid en risk för suicidhandling och succes-siv försämring med ytterligare funktionsnedsättning med lång varaktighet. Vid samsjuklighet kan riskerna öka ytterligare för respektive tillstånd.

Åtgärden är Ljusterapi med vitt morgonljus som ges i en ljusbox. Vanligen används vitt ljus med intensiteter upp till 10 000 lux. Exponeringstiden brukar vara en halvtimme per dag i 2–4 veckor.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av ljusterapi med vitt morgonljus hos vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt som inkluderade två randomiserade kontrollerade studier (RCT) [1], samt en enskild RCT [2]. Slutsatserna baseras på 124 personer med lindrig till medelsvår egentlig depression för effektmåttet depressionssymtom. Ljusterapi med vitt morgonljus jämfördes med placebo, vilket antingen var rött ljus eller annan kontrollbehandling; ett flöde av negativa joner på cirka $1,7 \times 10^{11}$ joner per sekund eller en avslagen jongenerator. Två av studierna hade flera jämförelsegrupper, bland annat negativa joner med högre flöde och fluoxetin. Behandlingstiden i studierna varierade mellan 1–8 veckor.

Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) publicerade 2007 en systematisk översikt av ljusterapi vid egentlig depression [3]. Slutsatsen då var att underlaget var bristfälligt och populationerna för heterogena för att kunna dra slutsatser om ljusterapins effekt hos vuxna med egentlig depression. Sedan dess har endast en studie tillkommit [2].

I en av studierna som ingår i den systematiska översikten jämfördes vitt ljus, 10 000 lux, med ett lågt flöde av negativa joner. De 32 deltagarna uppfyllde kriterierna för egentlig depression av kronisk typ, det vill säga en varaktighet på minst två år. En stor andel hade dock drag av årstidsrelaterad egentlig depression. Behandlingen pågick i fem veckor. Som primärt effektmått användes förändring i poäng på SIGH-SAD. Förändringen på Hamilton depression rating scale (HDRS) var likvärdig. Det vill säga en minskning med cirka 50 procent jämfört med cirka 20 procent i placebogruppen. Studien är väl genomförd men har endast 10 deltagare i varje studiearm.

I den andra studien från översikten jämfördes vitt ljus med 2 500 lux, med rött ljus med 50 lux. Studien inkluderade 50 deltagare med egentlig depression enligt Research Diagnostic Criteria, RDC som fick ljusterapi i en ljusbox under 1 vecka. Depressionssymtom mättes med HDRS, men skiljde sig inte åt mellan ljusterapi och placebo. Den uteblivna effekten kan möjligtvis bero på att intensiteten hos det vita ljuset var för lågt. Studien utfördes på sjukhus vilket dock gjorde det möjligt att kontrollera följsamheten till behandlingen.

I en RCT med fyra armar jämfördes ljusterapi med vitt morgonljus 10 000 lux med placebo, vilket var avslagen jongenerator [2]. Dessutom jämfördes dessa behandlingar med fluoxetin och en kombinationsbehandling av ljusterapi och fluoxetin. Studien inkluderade deltagare diagnostiserade enligt DSM-IV-TR för egentlig depression och skulle även ha en poäng på 20 eller högre på HDRS. Personer med årstidsrelaterad egentlig depression exkluderas, men det finns ingen uppgift på hur man identifierade dessa personer. Studien är generellt välgjord, men har bristande rapportering avseende bortfall och följsamhet. Ljusterapi gav en stark effekt på depressionssymtom

enligt Montgomery-Åsberg depression scale (MADRS) jämfört med placebo. HDRS var initialt planerat att användas som utfallsmått, men byttes till MADRS efter att man i en pilot funnit att HDRS inte hade tillräckligt hög interbedömarreliabilitet. En modifierad ITT-analys användes där alla randomiserade deltagare som hade minst en uppföljning inkluderades.

Saknas någon information i studierna?

Det finns något bristfällig rapportering i den systematiska översikten vad gäller uppföljningstid och karaktäristika på deltagare i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Martensson, B, Pettersson, A, Berglund, L, Ekselius, L. Bright white light therapy in depression: A critical review of the evidence. *J Affect Disord.* 2015; 182:1-7.
2. Lam, RW, Levitt, AJ, Levitan, RD, Michalak, EE, Morehouse, R, Ramasubbu, R, et al. Efficacy of Bright Light Treatment, Fluoxetine, and the Combination in Patients With Nonseasonal Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2015:1-9.
3. Ljusterapi vid depression samt övrig behandling av årstidsbunden depression. En systematisk litteraturöversikt. Uppdatering av Kapitel 9 i SBU-rapporten *Behandling av depressionssjukdomar (2004)*, nr 166/2. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; juni 2007. Rapport nr 186.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|-------------------|--|-------------------------------|---------------------------|--|--|--|-----------|
| Depressionssymtom | 124 (3) #1,2 | | | Cohens d= 0,36–1,00 | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Överensstämmelse/Precision (-1) | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patient-population | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Depressionssymtom | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|-----------------|---------------|--|--|---|---|---|
| 1 | Mårtensson 2014 | SÖ av 2 RCT | 62 patienter med icke-årstidsrelaterad egentlig depression diagnostiserad enl. DSM, RDC eller ICD-9 Goel 2005 och Mackert1991 | I: Ljusterapi med vitt morgonljus administrerad av en ljusbox K: placebo (ex. rött ljus vid minst 500 lux) eller kontrollbehandling (negativa joner med flödes hastighet 1,7x10 ¹¹ joner/s) Behandlingsduration ca 1–5 veckor | Förändring i SIGH/SAD eller HDRS Goel: HDRS, % förbättring I: 54,0% (SD=33,3) K: 25,8 % (SD=25,0) d=1,00 Mackert: HDRS I: 15,3, SD=5,0 K: 17,3, SD=6,2 F=0,29, p=ns d=0,36 | Medelhög risk för SÖ Medelhög risk i de ingående studierna | Vissa brister i rapportering av dataextraktion, litteratursökning, exkluderade och inkluderade studier och intressekonflikter. |
| 2 | Lam 2015 | 1 RCT | 62 patienter med egentlig depression diagnostiserad enligt DSM-IV-TR och 20 eller högre på HDRS. | I: Ljusterapi med vitt morgonljus administrerad av en ljusbox K: kontrollbehandling (avslagen jongenerator) Behandlingsduration 8 veckor | Förändring i MADRS. I:13,4 (SD=7,5) K: 6,5 (SD=9,6) d=0,80 (KI 95% 0,28–1,31) Respons I: 50% K: 33,3% Remission I: 43,8% K: 30,0% | Medelhög risk | Följsamheten till behandlingen är bristfälligt redovisat, modifierad ITT def. randomiserade patienter med minst en uppföljning av 6 möjliga. Bytt primärt effektmått från HDRS till MADRS, För låg power i studien. Bortfallet och orsaker till bortfallet är bristfälligt rapporterat. |

Rad: 78

Tillstånd: Egentlig depression, medelsvår till svår, vuxna

Åtgärd: Repetitiv transkraniell magnetstimulering (rTMS)

Rekommendation

| Bör erbjudas | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|---|-------------------|-----------------------------------|-----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | lcke-göra | FoU |

Hälsa- och sjukvården bör erbjuda behandling med rTMS till vuxna med medelsvår till svår egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden ger stor effekt på diagnosfrihet (remission) och andelen som svarar på behandling (respons) jämfört med skenbehandling. En stor andel svarar också på behandlingen (det vill säga responsen är hög). Högfrekvent stimulering har likvärdig effekt på respons eller remission jämfört med det snabbare theta-burststimuleringsprotokollet. Åtgärden ger dock troligen sämre effekt än ECT, men lindrigare biverkningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Egentlig depression karakteriseras av nedstämdhet, minskat intresse, aptitstörning med viktförändring, sömnsvårigheter, agitation eller hämning, brist på energi, skuld känslor, försämrad koncentrationsförmåga och självmordstankar. Funktionsförmågan är alltid nedsatt.

Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår depression) definieras utifrån antalet diagnostiska kriterier som är uppfyllda samt utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

Åtgärden är högfrekvent ($\geq 5\text{Hz}$) repetitiv transkraniell magnetstimulering (rTMS) över vänstra dorsolaterala prefrontala cortex (DLPFC) eller lågfrekvent ($\leq 1\text{Hz}$) rTMS över högra DLPFC, givet i ≥ 10 sessioner. Vid rTMS alstrar en elektromagnetisk spole ett magnetiskt fält över skalpen, vilket skapar en ström i de kortikala hjärnceller som befinner sig nära spolen och som leder till att dessa celler aktiveras eller hämmas. Eftersom hjärnan är organiserad i nätverk kan även djupare strukturer i hjärnan moduleras med rTMS.

rTMS ges med olika magnetiska spolar (t.ex. rak eller vinklad 8-formad), olika frekvenser (10-20Hz eller 1Hz), varianter av pulståg (kontinuerliga eller intermittenta), antal pulser/behandling (1 200 - 90 000), styrka (80 - 120% av motortröskeln) samt behandlingar/serie (från två till sex veckor långa).

En särskild form av spolkonfigurering är den så kallade H-spolen, som stimulerar stora delar av båda pannloberna samtidigt vilken undersöktes i en SBU rapport från 2015 [1]. En annan utveckling av rTMS-fältet är införandet av så kallad intermittent theta-burst stimulering (iTBS), som innebär att mycket högfrekventa stimuleringar (50Hz) grupperas i korta stimuleringskuror med tre pulser som kommer i 5Hz.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid medelsvår till svår egentlig depression hos vuxna ger rTMS

- högre andel som uppnår respons (19–23 procentenheter fler) jämfört med skenbehandling vid avslutad behandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- högre andel som uppnår remission (14–25 procentenheter fler) jämfört med skenbehandling vid avslutad behandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som avbryter behandling jämfört med skenbehandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- lägre andel som uppnår respons (20 procentenheter färre) jämfört med ECT vid avslutad behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- lägre andel som uppnår remission (21 procentenheter färre) jämfört med ECT vid avslutad behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som avbryter behandling jämfört med ECT (begränsat vetenskapligt underlag).
- inte sämre än iTBS med avseende på andelen som når respons, remission eller avbryter behandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

Effektstorlekarna (omräknat till ”numbers needed to treat” (NNT= 1/absolut riskreduktion) visar att högfrekvent rTMS har NNT på 5 och 7 för respons respektive remission medan NNT är 4 för såväl respons som remission för lågfrekvent rTMS jämfört med skenbehandling. Detta är en högst kliniskt relevant effekt på kliniskt relevanta utfallsmått. I jämförelsen av sedvanlig 10-Hz rTMS och iTBS bedöms effekten likvärdig, men iTBS-behandling tar bara drygt tre minuter per dag och 10-Hz protokollet drygt 37 minuter per dag. Denna kortare behandlingstid bedöms ha en stor patientnytta.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Vanliga biverkningar är lokal skalpsmärta under behandlingen som minskar under behandlingsseriens gång. Övergående huvudvärk är en vanlig biverkning. Yrsel och svimning sker ibland. Epileptiska kramper är ovanliga (cirka 1 per 10 000 behandlingar), dock har det aldrig rapporterats något förlängt epileptiskt anfall, så kallat status epilepticus [2]. Tidigare har det funnits farhågor för kognitiva biverkningar i analogi med elektrokonvulsiv behandling (ECT). En metaanalys har utvärderat effekter på kognition i randomiserade kontrollerade studier där rTMS jämförts med skenbehandling. Två studier rapporterade förbättrat verbalt minne; sex studier rapporterade förbättring inom andra kognitiva domäner såsom exekutiv förmåga,

processhastighet, ansiktigenkänning och ökad kognitiv flexibilitet; och åtta studier rapporterade ingen signifikant förändring av kognitiva utfall efter rTMS [3].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre systematiska översikter [4-6] och en randomiserad kontrollerad studie [15]. Slutsatserna baseras på 2110 personer för respons, 1363 personer för remission och 2156 för avbrytande av behandling.

Interventionsgruppen fick rTMS (högfrekvent över vänster DLPFC eller lågfrekvent över höger DLPFC) i minst 10 sessioner. Kontrollgruppen fick skenbehandling som består av att man antingen vrider spolen 45 grader från skalpen och således riktar den fokuserade magnetpuls ut i luften, men med en försumbar kvarvarande magnetisk stimulering med denna metod, eller skenbehandlingsspole som ger en liten svag elektrisk stöt och avger ett knäppande ljud för att efterhärma den aktiva magnetstimuleringen. I en systematisk översikt ansågs blindningen tillfredsställande i de studier som rapporterade blindningsintegritet: 52 procent av de som hade aktiv behandling gissade rätt och 59 procent av de som hade skenbehandling gissade rätt. Skillnaden var inte signifikant [7]. Ytterligare kontrollgrupper bestod av patienter som fick unilateral eller bilateral ECT [6] och iTBS [15].

I subgruppsanalyser av patienter med behandlingsresistent depression (≥ 2 tidigare behandlingsförsök med antidepressiva läkemedel) jämfört med icke behandlingsresistent depression (< 2 tidigare behandlingsförsök) har likvärdiga effektstorlekar noterats vid jämförelse av högfrekvent rTMS och skenbehandling. Med avseende på respons var odds kvot, OR, 3,9 (95 % konfidensintervall 2,4–6,6) jämfört med OR 2,8 (KI 1,7–4,5) för patienter med behandlingsresistent respektive icke-behandlingsresistent depression. För remission var motsvarande siffror OR 4,1 (KI 1,7–9,9) och OR 2,9 (1,6–5,3). Även avbrytande av behandling var motsvarande i dessa två grupper. När det gäller lågfrekvent rTMS innefattar studierna nästan uteslutande resultat på patienter med behandlingsresistent depression. Likvärdiga resultat noterades oberoende av om studierna även innefattat patienter med bipolär depression [4, 5]. Det var ingen skillnad i depressionsgrad vid studiestart mellan aktiv och skenbehandling. I meta-analysen som jämförde rTMS med ECT fann man att ECT var överlägset rTMS endast i den grupp av patienter som hade psykotisk depression [6].

I en nyare meta-analys av studier med uppföljning av behandlingseffekten 1–16 veckor efter rTMS utan underhållsbehandling med rTMS visades en liten men bestående behandlingseffekt över tid (Cohen's $d = -0,48$) [8].

Tre meta-analyser exkluderades eftersom de var äldre än de inkluderade meta-analyserna eller inte tillförde någon ytterligare information [9-11]. Ytterligare en meta-analys exkluderades eftersom den undersökte rTMS i kombination med antidepressiva läkemedel [12].

En uppdaterad litteratursökning genomfördes på Socialstyrelsen 2016-12. Det ledde till att referenslistan uppdaterades med två publikationer [13, 14] som inte ändrar effekt eller evidens men stödjer det nuvarande kunskapsunderlaget. Ytterligare en ny litteratursökning genomfördes på Socialstyrelsen 2020-02 som ledde till att referenslistan uppdaterades med två publikationer [15, 16]. Den ena studien som är den hittills största rTMS

studien i världen (n=414) jämfördes iTBS som tar drygt tre minuter per behandling mot det konventionella 10Hz protokollet som tar knappt 38 minuter per behandling i en non-inferiority design, och de bedömdes jämbördiga med avseende på effekt och biverkningar [15]. Den andra studien är relativt stor (n=212) som i sin då ännu opublicerade form granskades av SBU 2015 [1]. Det är i dagsläget den enda RCT studien som inkluderar H-spole. I den studien jämförs högfrekvent (18Hz) rTMS med H-spole mot en skenbehandling [16], men exkluderades på grund av hög risk för bias. Ingen studie med H-spole ingick således i bedömningsunderlaget.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas information om eventuella kognitiva biverkningar och kramper. Det saknas även studie som jämfört rTMS med psykologisk behandling och studier på långtidseffekter. De översikter som studerat dessa områden, psykologisk behandling undantaget, uppfyller inte inklusionskriterierna [2, 3, 8, 9].

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. SBU. Effekter av djup transkraniell magnetstimulering med H-spole vid depression. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2015. SBU Alert-rapport nr 2015-05. ISSN 1652-7151. <http://www.sbu.se>.
2. Rossi, S, Hallett, M, Rossini, PM, Pascual-Leone, A, Safety of, TMSCG. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol. 2009; 120(12):2008-39.
3. Tortella, G, Selingardi, PM, Moreno, ML, Veronezi, BP, Brunoni, AR. Does non-invasive brain stimulation improve cognition in major depressive disorder? A systematic review. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2014; 13(10):1759-69.
4. Berlim, MT, Van den Eynde, F, Jeff Daskalakis, Z. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. Neuropsychopharmacology. 2013; 38(4):543-51.
5. Berlim, MT, van den Eynde, F, Tovar-Perdomo, S, Daskalakis, ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. Psychological medicine. 2014; 44(2):225-39.
6. Ren, J, Li, H, Palaniyappan, L, Liu, H, Wang, J, Li, C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2014; 51:181-9.
7. Berlim, MT, Broadbent, HJ, Van den Eynde, F. Blinding integrity in randomized sham-controlled trials of repetitive transcranial magnetic

- stimulation for major depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013; 16(5):1173-81.
8. Kedzior, KK, Reitz, SK, Azorina, V, Loo, C. Durability of the antidepressant effect of the high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the absence of maintenance treatment in major depression: a systematic review and meta-analysis of 16 double-blind, randomized, sham-controlled trials. *Depress Anxiety*. 2015; 32(3):193-203.
 9. Berlim, MT, Van den Eynde, F, Daskalakis, ZJ. Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Depress Anxiety*. 2013; 30(7):614-23.
 10. Gaynes, BN, Lloyd, SW, Lux, L, Gartlehner, G, Hansen, RA, Brode, S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2014; 75(5):477-89; quiz 89.
 11. Liu, B, Zhang, Y, Zhang, L, Li, L. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression, a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled study. *BMC Psychiatry*. 2014; 14:342.
 12. Berlim, MT, Van den Eynde, F, Daskalakis, ZJ. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74(2):e122-9.
 13. Chen, JJ, Zhao, LB, Liu, YY, Fan, SH, Xie, P. Comparative efficacy and acceptability of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: A systematic review and multiple-treatments meta-analysis. *Behav Brain Res*. 2017; 320:30-6.
 14. Health Quality, O. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016; 16(5):1-66.
 15. Blumberger, DM, Vila-Rodriguez, F, Thorpe, KE, Feffer, K. Effectiveness of theta burst versus high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10131):1683-1692.
 16. Levkovitz, Y, Isserles, M, Padberg, F, Lisanby SH. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry*. 2015; 14(1):64-73.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|-------------------------------|--------------------------------|---|--|---|-----------------------------|
| A - Respons (högfrekvent rTMS vänster DLPFC) | 1184 (22), #1 | 10,2 % | 18,8 %-enheter högre | OR 3,3 (95 % KI 2,4-6,6) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕■ | Studiekvalitet/Överförbarhet/Precision (-1) | |
| A - Respons (lågfrekvent rTMS höger DLPFC) | 263 (8), #2 | 15,2 % | 23,0 %-enheter högre | OR 3,4 (95 % KI 1,4-8,0) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕■ | Studiekvalitet/Överförbarhet/Precision (-1) | |
| A - Respons (rTMS vs ECT) | 278 (7), #3 | 57,2 % | 19,9 %-enheter lägre | RR 1,52 (95 % KI 1,18-2,83) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕■■■ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | RR uträknat för ECT vs rTMS |
| A - Respons (högfrekvent rTMS vs iTBS) | 385 (1) #4 | 49 % | 2 %-enheter lägre p= 0,0005 | Relativ riskreduktion 2/49= 4% | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕■ | Överensstämmelse (-1) | Endast en studie |
| B - Remission (högfrekvent rTMS vänster DLPFC) | 499 (12), #1 | 5,4 % | 14,0 %-enheter högre | OR 3,2 (95 % KI 2,0-5,3) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕■ | Studiekvalitet/Överförbarhet/Precision (-1) | |
| B - Remission (lågfrekvent rTMS höger DLPFC) | 204 (6), #2 | 9,7 % | 25 %-enheter högre | OR 4,8 (95 % KI 2,1-10,6) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕■ | Studiekvalitet/Överförbarhet/Precision (-1) | |
| B - Remission (rTMS vs ECT) | 275 (7), #3 | 67,8% | 20,8 %-enheter lägre | RR 1,42 (95 % KI 1,16-1,75) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕■■■ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet/Precision (-1) | RR uträknat för ECT vs rTMS |
| B - Remission (högfrekvent rTMS vs iTBS) | 385 (1) #4 | 32 % | 5 %-enheter lägre p= 0,0005 | Relativ riskreduktion 5/32= 16% | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕■ | Överensstämmelse (-1) | Endast en studie |
| C - Avhopp (högfrekvent rTMS vänster DLPFC) | 1191 (22), #1 | 7,6% | 0,1 %-enheter färre avhopp | OR 1,0 (95 % KI 0,6-1,5) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕■ | Studiekvalitet/Överförbarhet (-1) | |
| C - Avhopp (lågfrekvent rTMS höger DLPFC) | 265 (8), #2 | 11,3% | 6,0 %-enheter färre avhopp | OR 0,5 (95 % KI 0,2-1,5) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕■ | Studiekvalitet/Överförbarhet (-1) | |

| | | | | | | | |
|---------------------------------------|-------------|-------|--------------------------------------|-----------------------------------|--|---------------------------------------|-----------------------------|
| C - Avhopp (rTMS vs ECT) | 286 (7), #3 | 14,3% | 2,1 %-enheter färre avhopp | RR 1,17 (95 % KI 0,66-2,08) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕■ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | RR uträknat för ECT vs rTMS |
| C - Avhopp (högfrekvent rTMS vs iTBS) | 414 (1) #4 | 8 % | 2 %-enheter färre avhopp p=0,6004 | Relativ riskreduktion 2/8= 25% | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕■ | Överensstämmelse (-1) | Endast en studie |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare , år | Studie design | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A - Respons efter behandling | Effektmått B - Remission efter behandling | Effektmått C - Avhopp efter behandling | Risk för systematisk a fel (bias) | Kommentar |
|---|-----------------|-----------------|--|---|---|---|---|-----------------------------------|--|
| 1 | Berlim, 2014 | SÖ, inkl 22 RCT | 1184 patienter med depression (MDD), varav 11 studier med mix av uni- o bipolär depression (totalt n=73 patienter med bipolär depression) och cirka hälften av alla patienterna hade behandlingsrefraktär depression (n=595 patienter) | K: Skenbehandling I: rTMS (Högfrekvent över vänster DLPFC) Behandlingen pågick under 2-6 veckor med 10-30 behandlingar | K: 10,2 % I: 28,8 % OR 3,3 (95 % KI 2,4-6,6) | K: 5,4 % I: 19,4 % OR 3,2 (95 % KI 2,0-5,3) | K: 7,6 % I: 7,5 % OR 1,0 (95 % KI 0,6-1,5) | låg | Dock oklart om två oberoende granskare. |
| 2 | Berlim, 2013 | SÖ, inkl 8 RCT | 263 patienter med depression MDD varav en studie med mix av av uni- o bipolär depression (totalt n=13 pat) De inkluderade patienterna var behandlingsrefraktära mot antidepressiva läkemedel | K: Skenbehandling I: rTMS (Lågfrekvent över höger DLPFC) Behandlingen pågick under 2-6 veckor med 10-20 behandlingar | K: 15,2 % I: 38,2 % OR 3,4 (95 % KI 1,4-8,0) | K: 9,7 % I: 34,7 % OR 4,8 (95 % KI 2,1-10,6) | K: 11,3 % I: 5,3 % OR 0,5 (95 % KI 0,2-1,5) | låg | Dock oklart om två oberoende granskare. |
| 3 | Ren, 2014 | SÖ, inkl 7 RCT | 286 patienter med depression varav 3 studier med mix av uni- o bipolär depression (n=20 patienter med bipolär depression). | K: ECT I: rTMS (Högfrekvent över vänster DLPFC eller lågfrekvent över höger DLPFC) Behandlingen pågick under 1-4 veckor med 5-20 behandlingar | K: 57,2 % I: 37,3 % RR 1,52 (95 % KI 1,18-2,83) | K: 67,8% I: 47,0% RR 1,42 (95 % KI 1,16-1,75) | K: 14,3% I: 12,2% RR 1,17 (95 % KI 0,66-2,08) | medelhög | Oftillräcklig blindning, medför bias. RR är uträknat för ECT vs rTMS |

| | | | | | | | | | |
|---|----------------------|-----|--|---|--------------------|-------------------|------------------|-----|-------------------|
| 4 | Blumberg er, 2018 | RCT | 414 patienter med unipolär depression, som inte svarat på minst ett antidepressivt läkemedel | K: iTBS (över vänster DLPFC) I: rTMS (Högfrekvent över vänster DLPFC) Behandlingen pågick under 4-6 veckor med 20-30 behandlingar | K: 49 % I: 47 % | K:32 % I: 27 % | K: 8 % I: 6 % | låg | Endast en studie. |
|---|----------------------|-----|--|---|--------------------|-------------------|------------------|-----|-------------------|

MDD=major depressive disorder, 1Respons: definierad som (≥50% reduktion av depressionssymtom mätt med HAMD eller MADRS efter 2-6 veckor, 2Remission: definierad som (≤7 respektive ≤8 på HAMD 17- respektive 21-itemsvarianten, ≤6 på MADRS efter 2-6 veckor

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-07 Ämne: Rad Egentlig depressionsepisod medelsvår till svår, behandling med rTMS (repetitiv transkraniell magnetstimulering) | | | |
|---|------------|--|----------------------------|
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Majr] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or depressive episode*[tiab] or severe depression[tiab] or severely depressed[tiab] or (severe[tiab] AND depression[tiab]) | 106620 |
| 2 | Mesh/FT | "Transcranial Magnetic Stimulation"[Mesh] or transcranial magnetic stimulation[tiab] or rTMS[tiab] | 10475 |
| 3 | | 1 AND 2 | 848 |
| 4 | Mesh/FT | "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Melatonin/agonists"[Mesh] or melatonin agonist*[tiab] or antidepress*[tiab] OR alaproclate [Supplementary Concept] or alaproclate[tiab] or Citalopram[MeSH Term] or Clomipramine[MeSH Term] or duloxetine [Supplementary Concept] or femoxetine[Supplementary Concept] or Fenfluramine[MeSH Term] or Trazodone[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept] or vortioxetine [Supplementary Concept] or Zimeldine [MeSH Term] or Amoxapine [MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[tiab] or Clomipramine [tiab] or duloxetine[tiab] or femoxetine[tiab] or Fenfluramine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or indalpine[tiab] or milnacipran[tiab] or Norfenfluramine[tiab] or olanzapine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or Trazodone[tiab] or venlafaxine[tiab] or vortioxetine[tiab] or Zimeldine[tiab] or agomelatine[tiab] or escitalopram[tiab] OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] or "Amitriptyline"[Mesh] or amitriptyline[tiab] or "mirtazapine" [Supplementary Concept] or mirtazapine[tiab] | 88663 |
| 5 | | drug therap*[tiab] or drug intervention*[tiab] or Drug treatment*[tiab] or medication[tiab] or Pharmacotherap*[tiab] or Pharmacological intervention*[tiab] or Pharmacological treatment*[tiab] or pharmacological therap*[tiab] OR "Antidepressive Agents"[Mesh] or antidepressive agent*[tiab] or antidepressant*[tiab] or "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh] or tricyclic antidepress*[tiab] or Nortriptyline[Mesh] or Nortriptyline[tiab] | 305824 |
| 6 | | 4 OR 5 | 329390 |

| | | | |
|-----------------------|---------|--|------------|
| 7 | Mesh/FT | "Combined Modality Therapy"[Mesh] or multimodal[tiab] or combined[tiab] or combination[tiab] or integration[tiab] or integrated[tiab] or add-on[tiab] or adjuvant[tiab] or augment*[tiab] or adjunct*[tiab] or addition[tiab] or added[tiab] | 2810230 |
| 8 | | 3 AND 6 AND 7 | 177 |
| 9 | | 3 NOT 8 | 671 |
| 10 | | Filters: Systematic Reviews | 58 |
| 11 | | PublicationDate Filters: Randomized Controlled Trial; English | 117 |
| 12 | | 9 NOT medline[sb] AND (random*[tiab] or control*[tiab] or sham*[tiab]) | 25 |
| Uppdaterad 2016-12-22 | | | |
| | | Filters: Systematic Reviews Publication date from 2014/06/01 | 30 |
| | | Publication Date Filters: Randomized Controlled Trial; English Publication date from 2014/06/01 | 9 |
| | | 9 NOT medline[sb] AND (random*[tiab] or control*[tiab] or sham*[tiab]) | 29 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-01-08

Ämne: Svår-medelsvår depressionsepisod behandling med rTMS.

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|----------------------------|--|----------------------------|
| 1 | FT/ti, ab, kw FT/ti | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "moderate depress*" or "depressive episode*" or "severe depression*" or "severely depress*" or (severe* and depress*) | 11812 |
| 2 | FT/ti, ab, kw | "transcranial magnetic stimulation" or rTMS | 1071 |
| 3 | FT/ti, ab, kw | "drug therap*" or "drug intervention*" or "drug treatment*" or medication or Pharmacotherap* or "Pharmacological intervention*" or "Pharmacological treatment*" or Antidepressive or antidepressant* or "tricyclic antidepress*" or Nortriptyline or "Monoamine Oxidase Inhibitors" or "MAO inhibitor*" or "monoamine oxidase inhibitor*" or "monoamine reuptake inhibitor*" or "melatonin agonist*" or alaproclate or Citalopram or Clomipramine or duloxetine or femoxetine or Fenfluramine or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or Amoxapine or indalpine or milnacipran or Norfenfluramine or olanzapine or Paroxetine or Sertraline or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or agomelatine or escitalopram or "Serotonin Uptake Inhibitor*" or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or SSRI* or "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" or amitriptyline or mirtazapine | 117319 |
| 4 | FT/ti, ab, kw | multimodal or combined or combination or integration or integrated or add-on or adjuvant or augment* or adjunct* or addition or added | 195652 |
| 5 | | 1 AND 2 AND 3 AND 4 Publication date from 2008 to 2014 | 34 |

| | | | |
|-----------------------|--|---|--|
| 6 | | 1 AND 2 | 303 |
| 7 | | 6 NOT 5 | 269 DARE 24 CENTRAL 230 HTA 11 |
| Uppdaterad 2016-12-22 | | | |
| | | 1 AND 2 AND 3 AND 4 Publication date from 2014 | 93 |
| | | 1 AND 2 | 405 |
| | | 6 NOT 5 Publication Year from 2014 | 83 DARE 8 CENTRAL 65 HTA 0 |

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2020-02-04 (uppdaterad sökning med H-coil)
Ämne: Tillstånd: Egentlig depression, medelsvår till svår, vuxna
Åtgärd: Repetitiv transkraniell magnetstimulering (rTMS)

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|-------------------------------|
| 1. | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Majr] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR depressive disorder*[tiab] OR major depression*[tiab] OR MDD[tiab] OR major depressive[tiab] OR unipolar depression*[tiab] OR melancholic depression[tiab] OR moderate depression[tiab] OR depressive episode*[tiab] OR severe depression[tiab] OR severely depressed[tiab] OR (severe[tiab] AND depression[tiab]) | 144398 |
| 2. | Mesh/FT | "Transcranial Magnetic Stimulation"[Mesh] OR transcranial magnetic stimulation[tiab] OR rTMS[tiab] OR theta burst stimulation[tiab] OR H-coil[tiab] | 17063 |
| 3. | | 1 AND 2 | 1370 |
| 4. | | 3 AND Filters activated: publication date from 2016-12-01, English, Systematic Reviews, Meta-analysis | 30 |
| 5. | | 3 AND Filters activated: publication date from 2016-12-01, English, Randomized Controlled Trial | 31 |
| 6. | | | |
| 7. | | | |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2020-02-04 (uppdaterad sökning med H-coil)
Ämne: Tillstånd: Egentlig depression, medelsvår till svår, vuxna
Åtgärd: Repetitiv transkraniell magnetstimulering (rTMS)

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|---------------------------|---|-------------------------------|
| 1. | Mesh/ FT/TI, AB, KW | MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] this term only OR MeSH descriptor: [Depressive Disorder] this term only OR ("depressive disorder*" or "major depression*" or MDD or "major depressive" or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "moderate depression" or "depressive episode*" or "severe depression" or "severely depressed"):ti,ab,kw OR (severe and depression):ti,ab,kw | 35107 |
| 2. | Mesh/ FT/TI, AB, KW | MeSH descriptor: [Transcranial Magnetic Stimulation] explode all trees OR ("transcranial magnetic | 5063 |

| | | | |
|----|--|---|------------|
| | | stimulation" or rTMS or "theta burst stimulation" or "H-coil");ti,ab,kw | |
| 3. | | 1 AND 2 | 907 |
| 4. | | 3 AND CDSR AND Filters activated: publication date from 2016-12-01 | 1 |
| 5. | | 3 AND Central AND Filters activated: publication date from 2016-12-01 | 348 |
| 6. | | | |
| 7. | | | |

Rad: 79

Tillstånd: Egentlig depression, medelsvår till svår, behandlingsresistent, vuxna

Åtgärd: Esketamin som tillägg till antidepressiva läkemedel

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda esketamin som tillägg till andra antidepressiva läkemedel till vuxna med behandlingsresistent medelsvår till svår egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Avgörande för rekommendationen är att åtgärden troligen har en liten effekt på depressionens svårighetsgrad.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En egentlig depression ska ha varat minst två veckor. Den karakteriseras av nedstämdhet, minskat intresse, aptitstörning med viktförändring, sömnsvårigheter, agitation eller hämning, brist på energi, skuld känslor, försämrad koncentrationsförmåga och suicidtankar. Det finns diagnostiska kriterier enligt såväl ICD 10 som DSM 5. De är likartade men inte identiska.

Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår depression) definieras utifrån antalet diagnostiska kriterier som är uppfyllda samt utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

Vid en medelsvår eller svår behandlingsresistent egentlig depression har man prövat två olika klasser av antidepressiva läkemedel i adekvat dos under adekvat tid, och där man förväntat sig om att patienten verkligen tagit läkemedlen, men där man ändå inte fått full effekt. Åtgärden är esketamin som tilläggsbehandling till antidepressivt läkemedel (AD) vid behandlingsresistent depression. Esketamin är ett narkosmedel som länge använts för generell anestesi och smärtlindring i intravenös och intramuskulär beredning. Esketamin är en n-metyl-d-aspartat (NMDA) receptor antagonist som bland annat påverkar glutamaterg signalering i hjärnan. Den antidepressiva effekten av racematet Ketamin och enantiomererna s-ketamin ("esketamin") och r-ketamin har studerats under de senaste åren. Den uppkommer vid subanestetiska doser, men dess verkningsmekanism är inte känd i detalj. 2019 godkände U.S. Food and Drug Administration (FDA) och European Medicines Agency (EMA) intranasalt administrerad esketamin som

tilläggsbehandling till antidepressivt läkemedel vid behandlingsresistent depression.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid behandlingsresistent depression hos vuxna har kombinationsbehandling med esketamin och peroralt antidepressivum jämfört med kombinationen placebo och peroralt antidepressivum efter 28 dagar

- troligen en liten effekt på depressionens svårighetsgrad, mätt med MADRS, i genomsnitt 4 poängs skillnad mellan grupperna (MD -4,08, 95 % KI -6,17;-1,99) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en högre andel patienter med antidepressiv respons, definierat som > 50 procents reduktion av MADRS, 15 procentenheter (RR 1,38, 95 % KI 1,16;1,63) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en högre andel patienter som går i remission, definierat som MADRS ≤12 poäng, 12 procentenheter (RR 1,50, 95 % KI 1,10; 2,04) (måttlig tillförlitlighet).

Behandlingsresistent depression är ett allvarligt tillstånd med relativt få evidensbaserade behandlingar så varje möjlighet till remission är viktig för patientgruppen. I förhållande till kända evidensbaserade behandlingar är det inte visat att effektstorleken av esketamin+AD jämfört med placebo+AD skiljer sig väsentligt från den för repetitiv Transkraniell magnetstimulering (rTMS) jämfört med skenbehandling vid behandlingsresistent depression (19-23 procentenheter för respons och 14-25 procentenheter för remission), eller tilläggsbehandling med litium jämfört med tillägg av placebo (27 procentenheter för respons). Studier på behandling med elektrokonvulsiv terapi (ECT) jämfört med skenbehandling har inte identifierats vid behandlingsresistent depression men vid svår egentlig depression finner man stor effekt på symtomreduktion jämfört med enbart sövning (9,7 poängs skillnad mätt med HAM-D). Direkta jämförelser mellan esketamin och de andra behandlingsalternativen saknas dock.

Vid bedömning av den kliniska relevansen är det viktigt att ha i åtanke att de inkluderade studiernas generaliserbarhet till en klinisk population begränsas av att patienter med psykiatrisk samsjuklighet (t.ex. neuropsykiatriska funktionshinder, missbruk och beroendetillstånd, personlighetssyndrom, tvångssyndrom) exkluderats. Dessa patienter utgör en stor andel av populationen med behandlingsresistent depression. Likaså har patienter som inte haft effekt av ECT exkluderats, så det går inte att utvärdera effekten av esketamin+AD för denna svårt behandlingsresistenta subgrupp.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

De vanligaste biverkningarna, med en prevalens på ca 20-25% i interventionsgruppen är illamående, ostadighetskänsla, dissociation och yrsel. Prevalensen i placebogruppen är signifikant lägre, ca 3-10%. De flesta biverkningarna avklingade inom ett dygn efter behandling.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre studier, varav samtliga är randomiserade kontrollerade studier [1-3]. Slutsatserna baseras på 707 inkluderade försökspersoner varav 641 analyserats för samtliga effektmått. Alla tre studier är genomförda av Janssen Research and Development och majoriteten av artikelförfattarna är anställda i bolaget.

I alla tre studierna behandlades alla patienter med ett peroralt antidepressivt läkemedel. Därutöver behandlades interventionsgruppen med esketamin i nässpray och kontrollgruppen med placebo (denatoniumbensoat) i nässpray. Behandling gavs två gånger per vecka. I studie 1 och 3 användes en flexibel dosering medan i studie 2 randomiserades patienterna till antingen 56 mg eller 84 mg esketamin. Det primära utfallsmåttet (symtomförändring) mättes med MADRS efter 28 dagar via telefonintervju, men det gjordes även tidigare mätningar som analyserades som sekundära utfallsmått.

För utfallsmåtten symtomförändring, respons och remission sammanvägde Socialstyrelsen effekterna (se metaanalys nedan). Uppmätta data efter 28 dagars behandling användes utan att kompensera för bortfall av mätpunkter (n=641). Som statistisk metod användes Generic Inverse Variance (symtomförändring), Mantel-Haenszel (övriga) och Random effects.

En känslighetsanalys utfördes på det primära utfallsmåttet. I denna användes publicerade data från alla deltagare som hade randomiserats och fått minst en dos av läkemedlet (n=707). Saknade data hade kompletterats med den statistiska analysmetoden MMRM (mixed model repeated measurements). Generic Inverse Variance och Random effects användes i metaanalyserna. Medelskillnaden i förändring av MADRS jämfört med placebo var 3,81 poäng (95 % KI -5,74; -1,89, se metaanalys). Detta ska jämföras med 4,08 poäng i metaanalysen baserad på (icke imputerade) verkliga händelser.

Ytterligare en känslighetsanalys genomfördes på det primära utfallsmåttet. I denna exkluderades data från behandlingsarmen 56 mg esketamin i studien av Fedgchin med kollegor [2] eftersom dessa data inte skulle ha analyserats enligt studieprotokollet. Medelskillnaden i förändring av MADRS jämfört med placebo var 4,05 poäng (95 % KI -6,25; -1,85, se metaanalys).

Fem publikationer [4-8] exkluderades efter läsning i fulltext eftersom tre av studierna hade ett studieupplägg som inte uppfyllde kriterierna för vår frågeställning [5, 6, 8], en studie var en översikt av redan granskade studier [7] och den femte studien [4] inkluderade en liten studiepopulation med kort dubbelblindad uppföljningstid.

I Clinical Trials databas (clinicaltrials.gov) identifierades tre relevanta studier:

NCT0343404, samma studiedesign som i Popova et al [1] med flexibel dosering av intranasalt esketamin+AD jämförs med placebo+AD på utfallsmåttet förändring av MADRS efter fyra veckor. 234 försökspersoner ska inkluderas. Studien förväntas avslutas i april 2021.

NCT02918318, samma studiedesign som i Fedgchin et al [2] med fast dosering av esketamin + AD jämförs med placebo + AD på utfallsmåttet förändring av MADRS efter fyra veckor. 183 försökspersoner. Planerat avslut i januari 2020.

NCT03852160, behandlingsresistent depression, ålder 18-74 år. Flexibel dos av esketamin + AD jämförs med placebo + AD på utfallsmåttet remission efter åtta veckors behandling. Behandlingstid upp till 36 veckor. 580 försökspersoner. Studien förväntas avslutas i juli 2021.

Saknas någon information i studierna?

I studierna saknas direkta jämförelser med nu tillgänglig behandling av behandlingsresistent depression. Studierna mäter endast symtomförändring inom ett kort tidsintervall och inte långtidseffekter.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning Datum: 2019-12-18

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Studier som granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 56 |
| Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 8 |
| Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 3 |

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Symtomförändring (mätt med MADRS) | Respons (>50% reduktion av MADRS) | Remission (MADRS ≤12 poäng) | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|------------------|--|---|---|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------|
| Popova, 2019, [1] | RCT, dubbelblind | Behandlingsresistent depression, IDS-C > 34, 18-64 år, ingen samsjuklighet eller suicidalitet. | I: Nyinsatt peroralt antidepressivum + intranasal esketamin 2ggr/vecka, flexibel dosering 56 mg eller 84 mg. (n= 114) K: Nyinsatt peroralt antidepressivum+ intranasal placebo 2ggr/vecka. (n=109) | I: -21,4 (SD=12,32) K: -17,0 (SD=13,88) LS medelskillnad i poäng från baslinjen mellan I och K, analyserat med MMRM* -4,0 (95% KI -7,31;-0,64) p=0,02 | I: 69,3 % K: 52 % NNT=6 | I: 52,5 % K: 31 % NNT=5 | Medelhög | |

| Författare, år, referens | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Symtomförändring (mätt med MADRS) | Respons (>50% reduktion av MADRS) | Remission (MADRS ≤12 poäng) | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|------------------|--|---|--|--|---|----------------------------------|-----------|
| Fedgchin, 2019, [2] | RCT, dubbelblind | Behandlingsresistent depression, IDS-C>34, MADRS>28, 18-64 år, ingen samsjuklighet eller suicidalitet. | I1: Nyinsatt peroralt antidepressivum + intranasal esketamin, 56 mg 2ggr/vecka. (n=117) I2: Nyinsatt peroralt antidepressivum + intranasal esketamin, 84 mg 2ggr/vecka. (n=116) K: Nyinsatt peroralt antidepressivum + intranasal placebo 2ggr/vecka. (n=113) | I1: -19,0 (SD=13,86) I2: -18,8 (SD=14,12) K: -14,8 (SD=15,07) LS medelskillnad i poäng från baslinjen mellan I och K, analyserat med MMRM* I1: -4,1 (95 % KI -7,67; -0,49) p=0,027 I2: -3,2 (95 % KI -6,88; 0,45) p=0,088 | I1: 54,1 % I2: 53,1 % K: 38,9 %. I1: NNT=7 I2: NNT=7 | I1: 36 % I2: 38,8 % K: 30,6 %. I1: NNT=18 I2: NNT= 12 | Medelhög | |
| Ochs-Ross, 2019, [3] | RCT, dubbelblind | Behandlingsresistent depression, IDS-C>31. >64 år. Ingen samsjuklighet. | I: Nyinsatt peroralt antidepressivum + intranasal esketamin 2ggr/vecka, flexibel dosering 28 mg, 56 mg eller 84 mg. (n=72) K: Nyinsatt peroralt antidepressivum + intranasal placebo 2ggr/vecka. (n=66) | I: -10,0 (SD=12,74) K: -6,3 (SD=8,86) LS medelskillnad i poäng från baslinjen mellan I och K, analyserat med MMRM* -3,6 (95% KI -7,2; 0,07) p=0,059 | I: 27 % K: 13,3 % NNT=8 | I:17,5 % K: 6,7 % NNT=10 | Medelhög | |

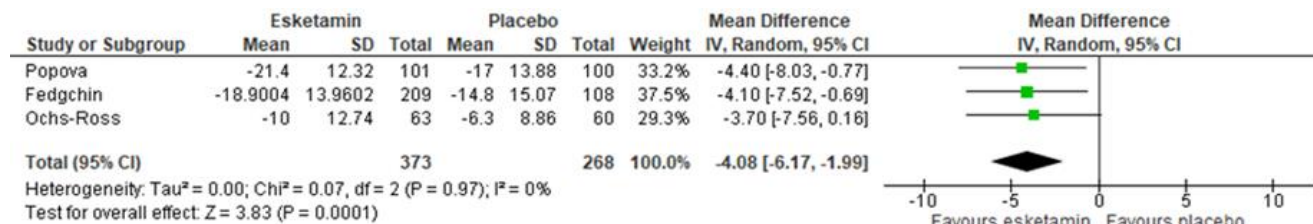
**MMRM, mixed model repeated measurements, statistisk analysmetod för att hantera bortfall av mätpunkter (missing data)

Summering av effekt och evidensstyrka

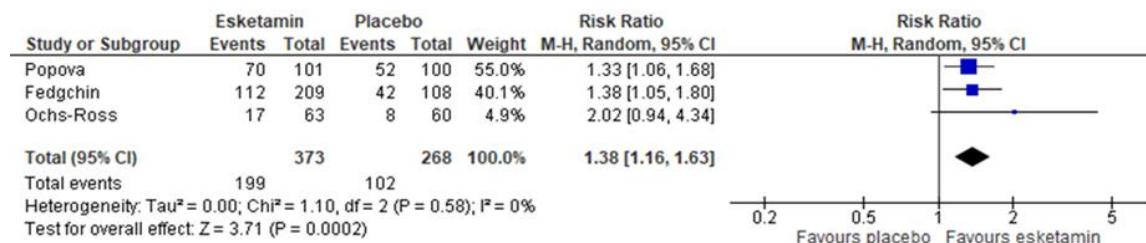
| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|------------------------------|--|-------------------------------|-----------------------------------|---|----------------------------------|---------------------|---|
| Symtomförändring 28 dagar | 641 (3), [1-3] | | MD -4,08 (95 % KI -6,17;-1,99) | | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕□ | | -1 vissa brister i överförbarhet, studiernas tillförlitlighet |
| Respons 28 dagar | 641 (3), [1-3] | 38 % | | RR 1,38 (95 % KI 1,16;1,63) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕□ | | -1 vissa brister i överförbarhet, studiernas tillförlitlighet |
| Remission 28 dagar | 641 (3), [1-3] | 26 % | | RR 1,50 (95 % KI 1,10; 2,04) | Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕□ | | -1 vissa brister i överförbarhet, studiernas tillförlitlighet |

Metaanalys

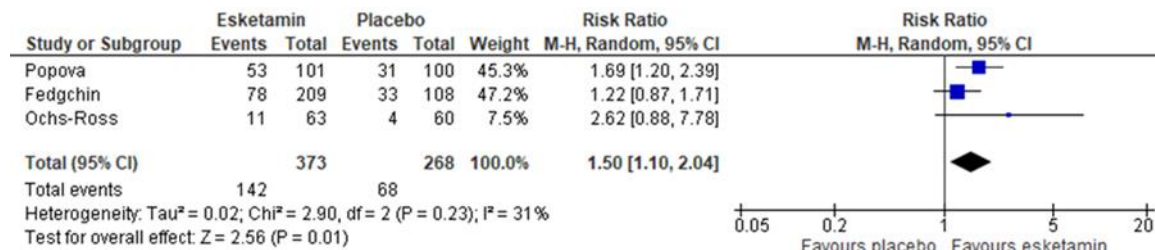
A. Symtomförändring mätt med MADRS



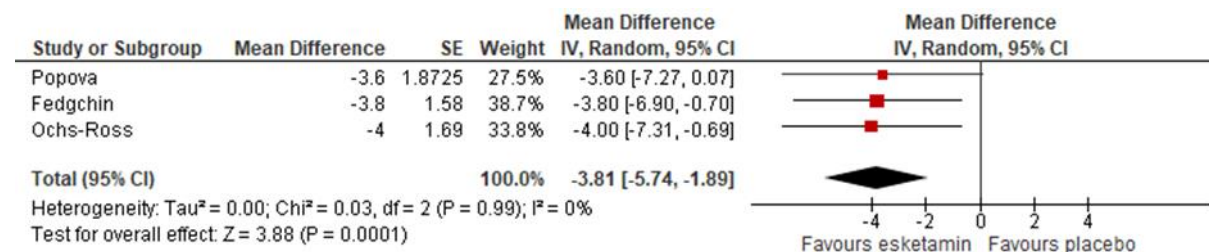
B. Respons definierat som MADRS >50% reduktion



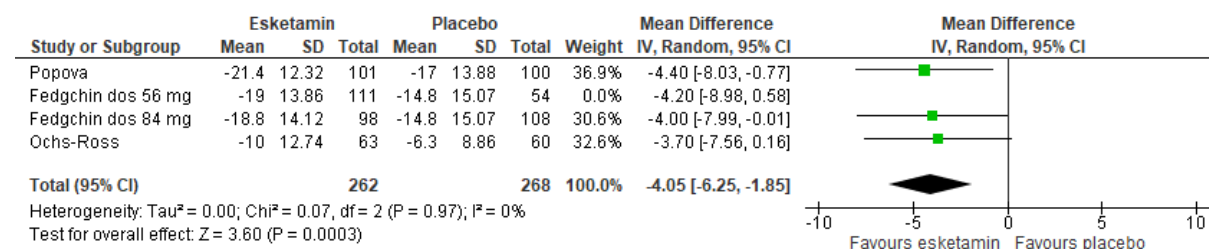
C. Remission definierat som MADRS ≤12 poäng



Känslighetsanalys med imputerade data från samtliga studier för effektmåttet symptomförändring mätt med MADRS



Känslighetsanalys med dosen 56 mg esketamin exkluderad från Fedgchin et al, 2019, för effektmåttet symptomförändring mätt med MADRS



Referenser

1. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2019;176(6);428-438.
2. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018; 22(10);616-630.
3. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J of Geriatric Psychiatry*. 2020; 28(2); 121–141.
4. Daly EJ, Jaskaran B, Sing MD, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression. *JAMA Psych*. 2018;75(2):139-148. Inkluderades inte i meta-analys pga kort dubbelblind uppföljningstid och liten population.
5. Canuso CM, Jaskaran B, Fedgchin M, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 2018; 175:620–630. Inkluderades inte pga att försökspersonerna inte hade terapistresistent depression.
6. Daly EJ, Trivedi M, Janik A, et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(9):893-903. Inkluderades inte pga att den inte studerar de, för utvärderingen, aktuella effektmått.
7. Kaur U, Pathak BU, Singh A, Chakrabarti S. Esketamine: a glimmer of hope in treatment-resistant depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Nov 19 Epub ahead of print. Inkluderades inte pga att det är en översikt av redan granskade publikationer.
8. Mathew S, Shah A, Lapidus K, et al. Ketamine for Treatment-Resistant Unipolar Depression, Current Evidence. *CNS Drugs* 2012; 26 (3): 189-204. Inkluderades inte pga att den inte utvärderade kombinationen esketamin+AD.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-12-18

Ämne: Tillstånd: Vuxna med behandlingsresistent egentlig depression

Åtgärd: Esketamin som tillägg till antidepressiva läkemedel

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1. | | "Depressive Disorder, Major"[Majr] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR major depression*[tiab] OR MDD[tiab] OR major depressive[tiab] OR unipolar depression*[tiab] OR severe depression[tiab] OR severely depressed[tiab] OR moderate depression[tiab] or mild depression[tiab] or depress*[ti] OR treatment-resistant depression*[tiab] OR treatment resistant depression*[tiab] OR TRD[tiab] OR treatment-refractory depression*[tiab] OR treatment-resistant depressive disorder*[tiab] OR treatment resistant depressive disorder*[tiab] OR (severe[tiab] AND depression[tiab]) | 183092 |
| 2. | | "Esketamine" [Supplementary Concept] OR S-ketamine[tiab] OR esketamine[tiab] OR spravato[tiab] | 606 |
| 3. | | "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Melatonin/agonists"[Mesh] or melatonin agonist*[tiab] or antidepress*[tiab] OR alaproclate [Supplementary Concept] or alaproclate[tiab] or Citalopram[MeSH Term] or Clomipramine[MeSH Term] or duloxetine [Supplementary Concept] or femoxetine[Supplementary Concept] or Fenfluramine[MeSH Term] or Trazodone[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept] or vortioxetine [Supplementary Concept] or Zimeldine [MeSH Term] or Amoxapine [MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[tiab] or Clomipramine [tiab] or duloxetine[tiab] or femoxetine[tiab] or Fenfluramine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or indalpine[tiab] or milnacipran[tiab] or Norfenfluramine[tiab] or olanzapine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or Trazodone[tiab] or venlafaxine[tiab] or vortioxetine[tiab] or Zimeldine[tiab] or agomelatine[tiab] or escitalopram[tiab] OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] or "Amitriptyline"[Mesh] or amitriptyline[tiab] or "mirtazapine" [Supplementary Concept] or mirtazapine[tiab] | 112 610 |
| 4. | | drug therap*[tiab] or drug intervention*[tiab] or Drug treatment*[tiab] or medication[tiab] or Pharmacotherap*[tiab] or Pharmacological intervention*[tiab] or Pharmacological treatment*[tiab] or pharmacological therap*[tiab] OR "Antidepressive Agents"[Mesh] or antidepressive agent*[tiab] or antidepressant*[tiab] or "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh] | 430431 |

| | | |
|-----|--|----------------|
| | or tricyclic antidepress*[tiab] or Nortriptyline[Mesh] or Nortriptyline[tiab] | |
| 5. | 3 OR 4 | 459527 |
| 6. | "Combined Modality Therapy"[Mesh] or multimodal[tiab] or combined[tiab] or combination[tiab] or integration[tiab] or integrated[tiab] or add-on[tiab] or adjuvant[tiab] or augment*[tiab] or adjunct*[tiab] or addition[tiab] or added[tiab] | 3863692 |
| 7. | 1 AND 2 AND 5 AND 6 | 28 (24) |
| 8. | 1 AND 2 | 60 |
| 9. | 7 AND Filters activated: English, Systematic Reviews, Meta-analysis | 0 |
| 10. | 7 AND Filters activated: English, Randomized Controlled Trial | 4 |
| 11. | | |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2020-01-08

Ämne: Tillstånd: Vuxna med behandlingsresistent egentlig depression

Åtgärd: Esketamin som tillägg till antidepressiva läkemedel

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1. | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] explode all trees OR MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Treatment-Resistant] explode all trees OR ("major depression*" or MDD or "major depressive" or "unipolar depression*" or "severe depression" or "severely depressed" or "moderate depression" or "mild depression" "treatment-resistant depression*" or "treatment resistant depression*" or TRD or "treatment-refractory depression*" or "treatment-resistant depressive disorder*" or "treatment resistant depressive disorder*"):ti,ab,kw OR (depress*):ti OR (severe and depression):ti,ab,kw | 44 000 |
| 2. | | ("Esketamine [Supplementary Concept]" or "S-ketamine" or esketamine or spravato):ti,ab,kw | 143 |
| 3. | | MeSH descriptor: [Antidepressive Agents, Second-Generation] explode all trees OR MeSH descriptor: [Melatonin] explode all trees and with qualifier(s): [agonists - AG] OR MeSH descriptor: [Citalopram] explode all trees OR MeSH descriptor: [Clomipramine] explode all trees OR MeSH descriptor: [Fenfluramine] explode all trees OR MeSH descriptor: [Trazodone] explode all trees OR MeSH descriptor: [Zimeldine] explode all trees OR MeSH descriptor: [Amoxapine] explode all trees OR MeSH descriptor: [Serotonin Uptake Inhibitors] explode all trees OR MeSH descriptor: [Amitriptyline] explode all trees OR ("melatonin agonist*" or antidepress* or "alaproclate [Supplementary Concept]" or alaproclate or "duloxetine [Supplementary Concept]" or "femoxetine [Supplementary Concept]" or "venlafaxine [Supplementary Concept]" or "vortioxetine [Supplementary Concept]" or Amoxapine or Citalopram or | 982546 |

Clomipramine or duloxetine or femoxetine or Fenfluramine or Fluoxetine or Fluvoxamine or indalpine or milnacipran or Norfenfluramine or olanzapine or Paroxetine or Sertraline or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or agomelatine or escitalopram):fi,ab,kw OR (amitriptyline or "mirtazapine [Supplementary Concept]" or mirtazapine or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or "Serotonin uptake Inhibitor*" or SSRI* or "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*"):fi,ab,kw

| | | |
|-----|---|---------|
| 4. | MeSH descriptor: [Antidepressive Agents] explode all trees OR MeSH descriptor: [Antidepressive Agents, Tricyclic] explode all trees and with qualifier(s): [pharmacology - PD] OR MeSH descriptor: [Antidepressive Agents, Tricyclic] explode all trees OR MeSH descriptor: [Nortriptyline] explode all trees OR ("drug therap*" or "drug intervention*" or "Drug treatment*" or medication or Pharmacotherap* or "Pharmacological intervention*" or "Pharmacological treatment*" or "pharmacological therap*" or "antidepressive agent*" or antidepressant* or "tricyclic antidepress*" or Nortriptyline):fi,ab,kw | 228969 |
| 5. | 3 OR 4 | 1045687 |
| 6. | MeSH descriptor: [Combined Modality Therapy] explode all trees OR (multimodal or combined or combination or integration or integrated or "add-on" or adjuvant or augment* or adjunct* or addition or added):fi,ab,kw | 472377 |
| 7. | 1 AND 2 AND 5 AND 6 | 41 |
| 8. | 7 AND CDSR | 0 |
| 9. | 7 AND Central | 41 |
| 10. | | |
| 11. | | |

Rad: 80

Tillstånd: Vuxna med svår egentlig depression

Åtgärd: Antidepressiva läkemedel

Rekommendation

| Bör erbjudas | Kan erbjudas | Kan erbjudas i undantagsfall | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|--------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| 1 2 3 | 4 5 6 7 | 8 9 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med antidepressiva läkemedel till vuxna med svår egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden ger stor effekt på diagnosfrihet (remission) och andel som svarar på behandling (respons). Det vetenskapliga underlaget är starkt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En egentlig depression ska ha varat minst två veckor. Den karakteriseras av nedstämdhet, minskat intresse, aptitstörning med viktförändring, sömn-svårigheter, agitation eller hämning, brist på energi, skuld känslor, försämrad koncentrationsförmåga och suicidtankar. Det finns diagnostiska kriterier enligt såväl ICD 10 som DSM 5. De är likartade men inte identiska.

Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår) definieras utifrån antalet diagnostiska kriterier som är uppfyllda samt utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

Vid svår egentlig depression orsakar symtomen ett betydande lidande och symtomen är mycket svåra att hantera. Symtomen medför också en tydlig nedsättning av den sociala funktionsförmågan och förmågan att fungera i arbetslivet. Vidare finns en ökad risk för suicidhandling och successiv försämring med ytterligare funktionsnedsättning med lång varaktighet. Vid sam-sjuklighet kan riskerna öka ytterligare.

Åtgärden är antidepressiva läkemedel.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med svår egentlig depression ger antidepressiva läkemedel, på kort sikt

- högre andel som uppnår remission (14 procentenheter fler) jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag)
- högre andel som uppnår respons (16–18 procentenheter fler) jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag)

- minskning av depressionssymtom med 27 procent jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag).

De observerade effekterna av antidepressiv läkemedelsbehandling (SSRI/SNRI) vid svår egentlig depression är kliniskt relevanta.

Vad gäller behandling med tricykliska antidepressiva (TCA) finns det många äldre studier som visar på behandlingseffekt, dock är dessa studier oftast ofullständiga med avseende på upplägg och rapportering. I samband med införandet av nya antidepressiva har dock TCA-preparat frekvent använts som referenssubstans och fortlöpande testats. På så sätt har TCA-preparaten kommit att bli mycket väldokumenterade, både i jämförelse med placebo och med alla andra på marknaden förekommande aktiva substanser. Således finns det stöd för att amitriptylin och klomipramin har en något större effekt än övriga antidepressiva vid behandling av djupa depressioner på sjukhusvårdade patienter (Evidensstyrka 2). Den kliniska betydelsen av denna skillnad är dock osäker [1].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

De biverkningar som förekommer vid behandling med antidepressiva läkemedel varierar mellan preparat och är väl kända.

Biverkningars natur och svårighetsgrad skiljer sig mellan läkemedel med olika verkningsmekanismer. Andelen patienter som avbryter behandlingen med SSRI-preparat på grund av biverkningar är cirka 10 procent lägre än för de som behandlas med tricykliska antidepressiva (Evidensstyrka 1) [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 2 systematiska översikter [2, 3]. Slutsatserna baseras på 8 477 personer för depressionssymtom, 13 788 personer för respons och 8 477 personer för remission.

Interventionsgruppen har fått behandling med SSRI eller SNRI medan kontrollgruppen har behandlats med placebo. Det finns flera studier och översikter där man har haft ambitionen att specifikt undersöka effekten av läkemedel hos vuxna med djupare depressioner. Flera av dessa har exkluderats eftersom placebokontroll saknades (Schmitt 2009 [4], Auquier 2003 [5] och Barbui 2004 [6]) eller på grund av studiernas relativt låga patientantal (Dunner 2005 [7] och Llorca 2005 [8]). Resultaten från Dunner och Lorca visade dock på signifikanta och kliniskt relevanta effekter vid behandling av svår depression (HDRS-17 \geq 25 eller MADRS \geq 30) för paroxetin respektive escitalopram.

Melander 2008 [3], Kirsch 2008 [9], Fournier 2010 [10] samt Gibbons 2012 [2] undersökte effekten av initialt depressionsdjup på behandlingsutfall. Fournier 2010 och Kirsch 2008 fann bättre effekt på depressionssymtom av läkemedelsbehandling vid ökat depressionsdjup mätt med HDRS-17, medan Melander 2008 (effektmaß respons) samt Gibbons 2012 (effektmaß depressionssymtom, respons och remission) såg jämförbara effekter över hela det studerade depressionsspektret, mätt med samma instrument (HRSD-17). I samtliga fyra studier sågs dock signifikanta och kliniskt relevanta effekter vid svår depression, och i tre av dessa handlar det om stora, väldefinierade databaser utan risk för publikationsbias [2, 3, 9].

Det finns många äldre studier på behandlingseffekten av TCA-preparat, men dessa studier har brister i studieupplägg och rapportering och motsvarar inte kvalitén hos nutida RCT-studier. Dock finns det senare publicerade studier i vilka TCA-preparaten har undersökts som referenssubstans till nyare antidepressiva läkemedel och genom vilka TCA-preparatens behandlingseffekt har kommit att bli väl dokumenterad. Eftersom det ännu inte har gjorts en systematisk översikt av dessa senare välgjorda RCT-studier samt för att studierna inte specifikt adresserar vuxna med svår egentlig depression har den narrativa sammanfattning av TCA-preparatens effekt återanvänts från SBU-rapporten som publicerades 2004 [1].

Det saknas överlag prospektiva studier specifikt riktade mot patienter som uppfyller kriteriediagnosen svår egentlig depression. Den evidens som finns utgår istället från en bedömning av depressionens svårighetsgrad utifrån initialpoäng på de depressionsskattningsskalor som används för att följa behandlingseffekten. Detta klassifikationssystem är inte optimalt, dock är resultaten tillräckligt samstämmiga för att bedöma evidensläget för behandling med antidepressiva läkemedel vid svår egentlig depression som starkt. Att fokusera på behandlingseffekt hos ineliggande deprimerade patienter är en alternativ strategi för att undersöka behandlingseffekten vid svår egentlig depression. Dock är ineliggande vård för depression i sig inte ett kvitto på tillståndets svårighetsgrad utan kan ha andra förklaringar [1].

Jakobsen och medförfattare, som har jämfört SSRI med placebo hos patienter med egentlig depression i en metaanalys, ifrågasätter den kliniska relevansen av SSRI [11]. Framförallt bedömer de att alla studier på området har hög risk för bias eftersom studierna antingen är finansierade av läkemedelsföretag eller har problem med bortfall, vilket är ett generellt problem med läkemedelsstudier. Författarna uppger att de evidensgraderat underlaget med GRADE, men det finns brister i deras tillämpning. Till exempel har de inte angett skälen till avdragen i GRADE. Författarna har också analyserat skillnader i effekt beroende på om studierna är finansierade av läkemedelsföretag eller inte. Subgruppsanalysen rapporterades däremot inte i studieprotokollet [12]. Det finns också andra metodologiska brister i metaanalysen som sammanfattats av Hieronymus och medförfattare [13]. Bland annat inkluderades patienter som behandlats med suboptimala läkemedelsdoser och det saknas flera centrala studier.

Saknas någon information i studierna?

Populationernas överensstämmelse med kriteriediagnosen för svår egentlig depression, alternativt subgrupper utifrån denna uppdelning redovisas inte. Vidare hade det varit önskvärt med fler direkta jämförelser mellan preparatgrupper då det föreligger indikationer på bättre effekt av exempelvis de tricykliska preparaten amitriptylin [6] och klomipramin [14-16] för ineliggande patienter vilka, i viss mån, kan antas lida av svår egentlig depression i större utsträckning.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Stein, BD, Jaycox, LH, Kataoka, SH, Wong, M, Tu, W, Elliott, MN, et al. A mental health intervention for schoolchildren exposed to violence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290(5):603-11.
2. Gibbons, RD, Hur, K, Brown, CH, Davis, JM, Mann, JJ. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69(6):572-9.
3. 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. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008; 18(9):623-7.
4. Schmitt, AB, Bauer, M, Volz, HP, Moeller, HJ, Jiang, Q, Ninan, PT, et al. Differential effects of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder according to baseline severity. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2009; 259(6):329-39.
5. Auquier, P, Robitail, S, Llorca, PM, Rive, B. Comparison of escitalopram and citalopram efficacy: A meta-analysis. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2003; 7(4):259-68.
6. Barbui, C, Guaiana, G, Hotopf, M. Amitriptyline for inpatients and SSRIs for outpatients with depression? Systematic review and meta-regression analysis. *Pharmacopsychiatry*. 2004; 37(3):93-7.
7. Dunner, DL, Lipschitz, A, Pitts, CD, Davies, JT. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine in the treatment of severe depression: post hoc analysis of pooled data from a subset of subjects in four double-blind clinical trials. *Clinical therapeutics*. 2005; 27(12):1901-11.
8. Llorca, PM, Azorin, JM, Despiegel, N, Verpillat, P. Efficacy of escitalopram in patients with severe depression: a pooled analysis. *International journal of clinical practice*. 2005; 59(3):268-75.
9. Kirsch, I, Deacon, BJ, Huedo-Medina, TB, Scoboria, A, Moore, TJ, Johnson, BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*. 2008; 5(2):e45.
10. Fournier, JC, DeRubeis, RJ, Hollon, SD, Dimidjian, S, Amsterdam, JD, Shelton, RC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *Jama*. 2010; 303(1):47-53.
11. Jakobsen, JC, Katakam, KK, Schou, A, Hellmuth, SG, Stallknecht, SE, Leth-Moller, K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry*. 2017; 17(1):58.
12. Jakobsen JC, Lindschou J, Hellmuth S, Schou A, Krogh J, Gluud C. The effects of selective serotonin reuptake inhibitors versus no intervention, placebo, or 'active' placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. PROSPERO 2013:CRD42013004420. Hämtad 2017-09-20 från http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004420.
13. Hieronymus, F, Lisinski, A, Naslund, J, Eriksson, E. Multiple possible inaccuracies cast doubt on a recent report suggesting selective serotonin

- reuptake inhibitors to be toxic and ineffective. *Acta neuropsychiatrica*. 2017;1-7.
14. DUAG. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. Danish University Antidepressant Group. *Psychopharmacology (Berl)*. 1986; 90(1):131-8.
 15. DUAG. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. Danish University Antidepressant Group. *J Affect Disord*. 1990; 18(4):289-99.
 16. DUAG. Moclobemide: a reversible MAO-A-inhibitor showing weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. Danish University Antidepressant Group. *J Affect Disord*. 1993; 28(2):105-16.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektåtgärder | Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1 | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-risk-reduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|------------------------------------|---|-------------------------------|---|--|---------------------------------------|---------------------|--|
| Depressionssymtom efter behandling | 8477 (37) #1 | | Differens I vs K: 2.55, SE = 0.20, p < .001 | | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | Resultat anges för hela populationen eftersom effekt inte är beroende av depressionsdjup. |
| Respons efter behandling | 8477+7374 (37+56) #1, 2 Sannolikt överlapp för venlafaxin och fluoxetin mellan #1 och #2. Se kommentar. Med korrigering blir antal patienter 13788 | | | OR 2.11 (95% KI 1.93- 2.31); p<0,001; NNT 5.41 (#1) Differens I vs K: 16.0%, 95% KI 12.0 – 20.0) #2 | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | Resultat anges för hela populationen eftersom effekt inte är beroende av depressionsdjup #1. Sannolik dubbelrapportering för fluoxetin och venlafaxin då de 570 respektive 1493 patienter som ingår i #2 också bör ingå i #1. Dubbelrapporteringen bedöms inte påverka resultaten nämnvärt. |
| Remission efter behandling | 8477 (37) #1 | | | OR 1.82 (95% KI 1.66 – 2.00); p<0,001; NNT = 7.30 (Abs diff: 13.7%) | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | Resultat anges för hela populationen eftersom effekt inte är beroende av depressionsdjup. |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Symtom efter behandling (HDRS-17) | Respons (50% minskning i HDRS-17) | Remission (HDRS-17 ≤ 7) | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|---|---|---|---|--|--|--|--|
| 1 | Gibbons, 2012 | Poolad analys av 37 RCT. Fluoxetinstudier: 12 vuxna, 4 geriatriska. Venlafaxinstudier: 19 vuxna, 2 geriatriska. | 3595 patienter, av vilka 960 geriatriska, 60.9% kvinnor, medelålder 48.4år, behandlade med fluoxetin eller pillerplacebo 4882 patienter, av vilka 291 geriatriska, | K: Pillerplacebo I: SSRI och SNRI (Fluoxetin (10-80mg/dag) | Mätt som förändring på skalan efter 6 veckor: Alla: I: -11.82 K: -9.26 | Mätt efter 6 veckors behandling Alla: I: 58.4% K: 39.9% OR 2.11; 95% KI 1.93- 2.31; p < .001; NNT 5.41 | Mätt efter 6 veckors behandling Alla: I: 43.0% K: 29.3% OR 1.82; 95% KI 1.66 – 2.00; p < | Samtliga industrisponsrade studier på depression för dessa läkemedel är inkluderade, med undantag för en studie som exkluderades eftersom den inte | Artikeln undersökte huruvida depressionsdjup vid behandlingsstart var en signifikant prediktor för symtomförändring, respons och/eller remission på patientnivå. |

| | | | | | | | | |
|---|-----------------|--|--|---|--|---|------------------------------------|---|
| | | 61,5%-kvinnor, medelålder: 42.5, behandlade med venlafaxin eller pillerplacebo | eller venlafaxin (25-375mg/dag). | Differens I vs K: 2.55, SE = 0.20, p < .001 HDRS-17 ≥ 21: I: -12.85 K: -10.07 Differens I vs K: 2.78, 95% KI 2.26-3.29). HDRS-17 < 21: I: -9.40 K: -7.20 Differens I vs K: 2.20, 95% KI 1.65-2.76 | HDRS-17 ≥ 21: I: 57.7% K: 40.5% (Diff: 17.2%) HDRS-17 < 21: I: 54.8% K: 37.3% (Diff : 17.5%) | .001; NNT = 7.30 HDRS-17 ≥ 21: I: 37.8% K: 25.1% (Diff: 12.7%) HDRS-17 < 21: I: 49.9% K: 36.6% (Diff 13.3%) | använde HDRS som skattnings-skala. | Varken dikotoma- eller kontinuerliga mått av depressionsdjup vid studiestart visade sig ha signifikant prediktivt värde för påföljande behandlingseffekt. Signifikansnivåer eller konfidensintervall rapporterades inte för subgruppsanalyser av dikotoma utfallsmått (remission/respons). |
| 2 | Melan-der, 2008 | Poolad analys av samtliga randomiserade, dubbelblindade och placebokontrollerade akutfasstudier som skickats in till LMV för 6 SSRI-preparat (fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, citalopram, sertralín, escitalopram) samt 2 SNRI-preparat (venlafaxin, duloxetin), ≥ 4 veckors behandling, 56 RCT. | Totalt 7374 patienter. Artikeln presenterar inte demografiska data såsom könsfördelning och medelålder. Eftersom det handlar om den kompletta dokumentationen som skickats in till LMV i registrerings syfte för dessa läkemedel så är det rimligt att anta att studierna överlag är representativa för typpopulationen i dessa studier, dvs. ca 2:1 kvinnor och medelålder omkring 40 år. | I: SSRI eller SNRI i godkänd dosering. K: Pillerplacebo | I: 48% K: 32% Differens I vs K: 16.0%, 95% KI 12.0 – 20.0 Depressionsdjup var inte en signifikant prediktor för respons varför data baserat på hela populationen presenteras. | | | Inga subgruppsanalyser, endast en helpopulationsanalys där depressionsdjup vid baslinje inte var signifikant associerat med sannolikhet för respons på studienivå (tittar på medel-depressionsdjupet på studienivå och korrelerar det med medelsvaret i motsvarande studier). |

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-19 Ämne: Svår depressionsepisod Läkemedelsbehandling. Uppdateringssökning: 2016-03-03 | | | |
|---|------------|--|----------------------------|
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | severe depression[tiab] or severely depressed[tiab] or (severe[tiab] AND depression[tiab]) | 20087 |
| 2 | Mesh/FT | "Antidepressive Agents"[Mesh] or antidepressive agent*[tiab] or antidepressant*[tiab] or "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh] or tricyclic antidepress*[tiab] or Nortriptyline[Mesh] or Nortriptyline[tiab] or "Monoamine Oxidase Inhibitors"[Mesh] or MAO inhibitor*[tiab] or monoamine oxidase inhibitor*[tiab] or monoamine reuptake inhibitor*[tiab] | 91797 |
| 3 | Mesh/FT | "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Melatonin/agonists"[Mesh] or melatonin agonist*[tiab] or antidepress*[tiab] OR alaproclate [Supplementary Concept] or alaproclate[tiab] or Citalopram[MeSH Term] or Clomipramine[MeSH Term] or duloxetine [Supplementary Concept]1 or femoxetine[Supplementary Concept] or Fenfluramine[MeSH Term] or Trazodone[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept]2 or vortioxetine [Supplementary Concept] or Zimeldine [MeSH Term] or Amoxapine [MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[tiab] or Clomipramine [tiab] or duloxetine[tiab] or femoxetine[tiab] or Fenfluramine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or indalpine[tiab] or milnacipran[tiab] or Norfenfluramine[tiab] or olanzapine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or Trazodone[tiab] or venlafaxine[tiab] or vortioxetine[tiab] or Zimeldine[tiab] or agomelatine[tiab] or escitalopram[tiab] OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] or "Amitriptyline"[Mesh] or amitriptyline[tiab] or "mirtazapine" [Supplementary Concept] or mirtazapine[tiab] | 88618 |
| 4 | | 2 OR 3 | 118939 |
| 5 | | 1 AND 4 | 3046 |
| 6 | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 1995/01/01 to 2014/12/31, English | 197 |
| 7 | | Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1995/01/01 to 2014/12/31 | 397 |
| 8 | | 5 NOT Medline[sb] AND (random*[tiab] or suicid*[tiab]) Publication date from 2014/01/01 to 2014/12/31 | 40 |
| 9 | | 5 AND ("Suicide"[Majr] or suicid*[ti]); Filters: Publication date from 1995/01/01 to 2014/12/31; English | 58 |
| Uppdateringssökning 2016-03-03 | | | |
| | | 5 | 17 |

| | | | |
|--|--|---|----|
| | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2014/12/01, English | |
| | | 5 Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2014/12/01 | 20 |
| | | 5 NOT Medline[sb] AND random*[tiab] Publication date from 2014/12/01 | 25 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-12-22
Ämne: Svår depressionsepisod Läkemedelsbehandling.
Uppdateringssökning: 2016-03-03

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|---------------------------------------|------------------|---|---------------------------------|
| 1 | FT/ti, ab, kw | "severe depression" or "severely depressed" | 590 |
| 2 | FT/ti | Severe* depress* | 249 |
| 3 | FT/ti, ab, kw | Antidepressive or antidepressant* or "tricyclic antidepress*" or Nortriptyline or "Monoamine Oxidase Inhibitors" or "MAO inhibitor*" or "monoamine oxidase inhibitor*" or "monoamine reuptake inhibitor*" or "melatonin agonist*" or alaproclate or Citalopram or Clomipramine or duloxetine or femoxetine or Fenfluramine or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or Amoxapine or indalpine or milnacipran or Norfenfluramine or olanzapine or Paroxetine or Sertraline or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or agomelatine or escitalopram OR "Serotonin Uptake Inhibitor*" or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or SSRI* or "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" or amitriptyline or mirtazapine | 18936 |
| 4 | | 1 OR 2 | 689 |
| 5 | | 3 AND 4 | 386 |
| 6 | | | CDSR 9 DARE 4 CENTRAL 365 |
| Uppdateringssökning 2016-03-03 | | | |
| | | 5 Publication Year from 2014 | CDSR 4 DARE 0 CENTRAL 48 |

Rad: 81

Tillstånd: Vuxna med behandlingsresistent svår egentlig depression

Åtgärd: Litium som tillägg till antidepressiva läkemedel

Rekommendation

| Bör erbjudas | Kan erbjudas | Kan erbjudas i undantagsfall | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|--------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| 1 2 3 | 4 5 6 7 | 8 9 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med litium som tillägg till antidepressiva läkemedel till vuxna med svår, behandlingsresistent egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad och åtgärden ger stor effekt på andel som svarar på behandling (respons) och har dessutom antisuicidal effekt.

Kommentar: Behandlingen kräver regelbunden provtagning och det finns risk för biverkningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En egentlig depression ska ha varat minst två veckor. Den karakteriseras av nedstämdhet, minskat intresse, aptitstörning med viktförändring, sömnsvårigheter, agitation eller hämning, brist på energi, skuld känslor, försämrad koncentrationsförmåga och suicidtankar. Det finns diagnostiska kriterier enligt såväl ICD 10 som DSM 5. De är likartade men inte identiska.

Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår) definieras utifrån antalet diagnostiska kriterier som är uppfyllda samt utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

Vid en svår behandlingsresistent egentlig depression har man prövat två olika klasser av antidepressiva läkemedel i adekvat dos under adekvat tid, och där man förväntat sig om att patienten verkligen tagit läkemedlen, men där man ändå inte fått full effekt.

Åtgärden är litium som tillägg till antidepressiva läkemedel. Litium är väldokumenterad som behandling vid bipolär affektiv sjukdom och vid mani. Litium som enda behandling har också en svag antidepressiv effekt. Litium har dock såväl akuta biverkningar som biverkningar som uppkommer först efter lång tids behandling. Litium i blodet behöver hållas inom ett smalt intervall för att effekten skall vara optimal utan att biverkningarna blir för påtagliga. Behandlingen kräver därför regelbundna kontroller av plasmanivåer-

na. Plasmanivåerna kan snabbt förändras vid förändrad vätskebalans, t.ex. vid intorkning. Litium ges i form av olika salter i perorala beredningar en eller två gånger dagligen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid behandlingsresistent svår egentlig depression hos vuxna ger litium som tillägg till antidepressiva läkemedel

- högre andel som uppnår respons (oddskvot OR 3,11 (95% konfidensintervall, KI 1,80 – 5,37; absolutskillnad 27 procentenheter) jämfört med placebo som tillägg till antidepressiva läkemedel (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i respons och remission jämfört med quetiapin som tillägg till antidepressiva läkemedel (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av litium som tillägg till antidepressiva läkemedel på remission jämfört med trijodtyronin.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Jämfört med quetiapin hade litium en lägre risk för biverkningar n.u.d. (51,5% vs 67,1%), en lägre risk för allvarliga biverkningar n.u.d. (0,4% vs 2,2%) och en lägre risk för avhopp till följd av biverkningar (7,9% vs 10,0%) [1]. I de studier som jämförde avhopp till följd av biverkningar relativt placebo var skillnaden inte signifikant [2]. Biverkningsrapporteringen var i de flesta studier otillräcklig, dock är det sedan tidigare känt att litium som monobehandling ökar risken för överfunktion av bisköldkörteln samt underfunktion av sköldkörteln och ger dosberoende viktuppgång och nedsatt urin-koncentrationsförmåga. Njurens filtrationsförmåga påverkas i de flesta fall i liten grad och risken vid långtidsbehandling är ökat behov av dialys hos cirka 0,5 procent hos litiumbehandlade jämfört med 0,2 procent i befolkningen [3].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre studier [1, 4, 5], varav en är en systematisk översikt inkluderande 10 randomiserade kontrollerade studier och två är randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 269 personer för remission jämfört med placebo, 452 personer för respons och remission jämfört med quetiapin och 142 personer för remission jämfört med trijodtyronin.

I metaanalysen som jämförde litium som tillägg till antidepressiva mot placebo som tillägg förbättrades ungefär tre gånger så många av deltagarna (41 % jämfört med 14 %) [4]. Andelen som uppnådde remission redovisades inte. Flertalet prövningar är av äldre datum och gjorda med ett tricykliskt antidepressivt läkemedel (TCA), men en meta-analys antyder att tilläggsvärdet av litium är ungefär lika stort till SSRI som till TCA [2].

En relativt stor jämförelse av quetiapin och litium i tillägg till antidepressiva läkemedel (SSRI/SNRI), inte dubbelblindad, visade att litium och quetiapin hade jämförbara resultat för remission och respons, men tendensen var att litium tolererades bättre [5]. Noterbart är att samma studie fann en signifikant skillnad mellan patienter med (0.6 – 1.2mmol/L) och utan adekvata (< 0.6mmol/L eller > 1.2mmol/L) serumkoncentrationer.

En studie (STAR*D) redovisade en låg andel symptomfria med tillägg av litium efter att ha provat minst två antidepressiva läkemedel först. Tendensen var att färre förbättrades och fler avbröt av de som fick litium jämfört med de som fick läkemedlet trijodtyronin. Skillnaden var dock inte statistiskt säkerställd [5].

När man väljer mellan olika behandlingar kan man också väga in att litium har visat sig värdefullt i långtidsbehandling av personer med svår egentlig depression för att minska risken för återinsjuknande och suicid (se Återfallsförebyggande behandling med litium vid recidiverande egentlig depression i remission) och att litium också är verksamt vid bipolär sjukdom, eftersom distinktionen mellan bipolär sjukdom och återkommande depression ibland kan vara svår i klinisk vardag. Det är tänkbart att behandlingen är särskilt värdefull för personer med svårare depression, flera tidigare depressiva episoder och ärftlighet för depression [6].

Vad gäller tillägg av atypiska antipsykotiska vid behandlingsresistent depression finns tendenser till att merparten av effekten utövas på sömnrelaterade symtom och inte på depressiva kärnsymtom [7]. Motsvarande symtomnivådata finns dessvärre inte för litiumtillägg.

Saknas någon information i studierna?

Biverkningsrapporteringen är bristfällig. Få studier har utvärderat vilka patienter som har störst nytta av behandlingen och de exakta indikationerna är därför svåra att fastställa. Med undantag för den jämförande studien mot quetiapin har relativt få patienter inkluderats i varje enskild studie. Kombinationer av litium och SSRI eller SNRI preparat har utvärderats i få studier.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Bauer, M, Dell'osso, L, Kasper, S, Pitchot, W, Dencker Vansvik, E, Kohler, J, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2013; 151(1):209-19.
2. Nelson, JC, Baumann, P, Delucchi, K, Joffe, R, Katona, C. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *J Affect Disord.* 2014; 168:269-75.

3. McKnight, RF, Adida, M, Budge, K, Stockton, S, Goodwin, GM, Geddes, JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379(9817):721-8.
4. Crossley, NA, Bauer, M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68(6):935-40.
5. Nierenberg, AA, Fava, M, Trivedi, MH, Wisniewski, SR, Thase, ME, McGrath, PJ, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(9):1519-30; quiz 665.
6. Bauer, M, Adli, M, Ricken, R, Severus, E, Pilhatsch, M. Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2014; 28(4):331-42.
7. Bauer, M, El-Khalili, N, Datto, C, Szamosi, J, Eriksson, H. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2010; 127(1-3):19-30.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--------------------------------------|--|-------------------------------|---------------------------|---|--|--|--|
| Respons, jämfört med placebo | 269 (10) #1 | 14% | 27 %-enheter | OR 3,11 KI 1,80–5,37 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överförbarhet (-1) Studiekvalitet/precision/publikationsbias (-1) | Fördel litium Flera studier med TCA som kontroll |
| Remission, jämfört med quetiapin | 452 (1) #3 | 32% | -5 %-enheter | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet/Precision (-1) | Ingen skillnad mellan litium och quetiapin |
| Respons, jämfört med quetiapin | 452 (1) #3 | 52% | -6 %-enheter | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet/Precision (-1) | Ingen skillnad mellan litium och quetiapin |
| Remission, jämfört med trijodtyronin | 142 (1) #2 | 25% | -9 %-enheter | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överförbarhet (-1) Precision (-2) | Tendens mot att trijodtyronin var bättre än litium Kliniskt relevant skillnad i effekt kan inte uteslutas |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Respons | Remission | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|---------------|--|---|-------------------|-----------|----------------------------------|-----------|
| 1 | Crossley 2007 | SÖ av 10 RCT | 269 patienter med Unipolär depression + totalt 14 patienter med bipolär depression | I: Antidepressiva (AD) (TCA i 9 studier SSRI i 2 studier) +litium K: AD (TCA i 9 studier SSRI i 2 studier) + placebo behandlingsduration 2–42 dagar | I: 41% K: 14 % | | Måttlig | |

| | | | | | | | | |
|---|------------------|-----|--|---|---|--|------------------|---|
| 2 | Nierenberg, 2006 | RCT | 142 unipolär icke psykotisk depression öppenvård efter minst 2 adekvata läkemedelsförsök | I: Antidepressiva+litium K: Antidepressiva+ trijodtyronin | | I:16% K: 25% ej signifikant skillnad | Måttlig | |
| 3 | Bauer 2013 | RCT | 452 patienter med Egentlig depression, minst ett adekvat läkemedelsförsök | I: SSRI / venlafaxin+litium 6 veckor K1: SSRI /venlafaxin+Quetiapin, K2:Quetiapin ensamt 6 veckor | I: 46% K1:52% K2: 51% ej signifikant | I: 27% K1: 32% K2: 24% ej signifikant | Måttlig till hög | Endast de som utförde symtomskattningen var blindade. |

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-11
Ämne: Tillägg av litium vid svår egentlig depressionsepisod där adekvat läkemedelsbehandling inte gett effekt

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| | Mesh/FT | "Lithium"[Mesh] OR "Lithium Carbonate"[Mesh] OR "Lithium Compounds"[Mesh:NoExp] or lithium*[tiab] | 40071 |
| | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depress*[ti] or depressive neuros*[tiab] or endogenous depression*[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or neurotic depression*[tiab] or psychotic depression*[tiab] or non-psychotic depression[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholia[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or severe depression[tiab] or severely depressed[tiab] or treatment-resistant depression[tiab] or medication-resistant depression[tiab] or chronic depression[tiab] or refractory depression[tiab] or depressive episode*[tiab] | 193049 |
| | | 1 AND 2 | 3523 |
| | | 3 AND Filters activated: Systematic Reviews, English, Danish, Norwegian, Swedish | 135 (11 valda) |
| | | 3 AND Filters: Randomized Controlled Trial; published in the last 5 years | 27 |
| | | 3 NOT Medline[sb] Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2015/12/31 | 58 |
| | | 6 AND (RCT[tiab] or randomized[tiab] or randomised[tiab] or control*[tiab]) | 23 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-12-11
Ämne: Tillägg av litium vid svår egentlig depressionsepisod där adekvat läkemedelsbehandling inte gett effekt

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|---------------|---|----------------------------|
| 1. | FT/ti, ab, kw | Lithium* | 517 |
| 2. | FT/ti, ab, kw | "depressive disorder*" or "major depression*" or MDD or "major depressive" or "depressive neuros*" or "endogenous depression*" or "depressive syndrome*" or "neurotic depression*" or "unipolar depression*" or "psychotic depression" or "non-psychotic depression" or melancholia or "melancholic depression" or "moderate depression" or "severe depression" or "severely depressed" or "treatment-resistant depression" or "medication-resistant depression" or "chronic depression" or "refractory depression" or "depressive episode*" Publication Year from 2000 to 2014 | 7788 |
| 3. | FT/ti | depression not bipolar Publication Year from 2000 to 2014 | 7425 |
| 4. | | 2 OR 3 | 11505 |
| 5. | | 1 AND 4 | CDSR 5 (1 vald) DARE 10 |

| | | | |
|----|------------------|---|------------|
| | | | HTA 1 |
| 6. | FT/ti, ab, kw | lithium* Publication Year from 2009 to 2014 | 357 |
| 7. | | 4 AND 6 | 65 CENTRAL |

Rad: 82

Tillstånd: Vuxna med svår behandlingsresistent egentlig depression

Åtgärd: Aripiprazol, olanzapin, quetiapin eller risperidon som tillägg till antidepressiva läkemedel

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|------------------------------|---|---|-------------------|-----------------------------------|-----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda aripiprazol, olanzapin, quetiapin eller risperidon som tillägg till antidepressiva läkemedel till vuxna med behandlingsresistent svår egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har en måttlig till stor effekt på andelen som svarar på behandling (respons), men har biverkningar såsom viktuppgång, metabola syndrom och trötthet.

Kommentar: Åtgärden kan vara ett alternativ till personer som inte tolererar litium eller har psykotiska symtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En egentlig depression ska ha varat minst två veckor. Den karakteriseras av nedstämdhet, minskat intresse, aptitstörning med viktförändring, sömnsvårigheter, agitation eller hämning, brist på energi, skuld känslor, försämrad koncentrationsförmåga och suicidtankar. Det finns diagnostiska kriterier enligt såväl ICD 10 som DSM 5. De är likartade men inte identiska.

Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår) definieras utifrån antalet diagnostiska kriterier som är uppfyllda samt utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

Vid en svår behandlingsresistent egentlig depression har man prövat två olika klasser av antidepressiva läkemedel i adekvat dos under adekvat tid, och där man förväntat sig om att patienten verkligen tagit läkemedlen, men där man ändå inte fått full effekt.

Åtgärden är aripiprazol, olanzapin, quetiapin eller risperidon som tillägg till antidepressiva läkemedel.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid svår behandlingsresistent egentlig depression hos vuxna ger behandling med aripiprazol, olanzapin, quetiapin eller risperidon som tillägg till antidepressiva läkemedel

- minskning av depressionssymtomen (medelvärdeskillnad, MD -3,0 till -1,8) jämfört med placebo som tillägg till antidepressiva läkemedel (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- högre andel som uppnår respons (oddskvot, OR 1,37–2,08) jämfört med placebo som tillägg till antidepressiva läkemedel (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- högre andel som uppnår remission (OR 1,68–2,57) jämfört med placebo som tillägg till antidepressiva läkemedel (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Resultatet tyder på en modest och tveksamt kliniskt betydelsefull effekt jämfört med placebo. Oddskvoterna har inverterats från sannolikhet för icke-respons till sannolikhet för respons i syfte att underlätta jämförelser med andra rader.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Alla preparaten var förknippade med en ökad viktuppgång jämfört med placebo [1]. Olanzapin uppvisade också en signifikant större viktuppgång än de övriga preparaten. Olanzapin och quetiapin var också förknippade med avvikande metabola laboratorieprover. Trötthet var mest uttalat hos patienterna som erhöll quetiapin, men även aripiprazol samt olanzapin skiljde sig signifikant mot placebo. En signifikant prolaktinstegring noterades också för risperidon och olanzapin jämfört med placebo. Risperidon var det enda preparatet som inte var förknippat med ökad frekvens av spontant rapporterade biverkningar. På grund av färre antal deltagare i dessa studier, tillsammans med metodologiska svagheter, är resultaten dock inte helt tillförlitliga. Gemensamt för alla studierna är att de, med undantag för extrapyramidala biverkningar, saknade en strukturerad checklista för att utvärdera rapporterade biverkningar. Avsaknad av långtidsdata (>6 månader) tillsammans med att flertalet av studierna inte rapporterade oftare förekommande biverkningar (fler än 5 %) begränsar ytterligare säkerhetsdata. Den ökade risken för potentiellt allvarliga biverkningar där långtidsdata saknas gör att det är viktigt att preparaten används efter noggrant övervägande av risk/nytta för den enskilda patienten.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt med 28 randomiserade kontrollerade studier (RCT) av vilka 13 RCT är relevanta för denna frågeställning. Slutsatserna baseras på 3 083 personer för depressionssymtom, 3 193 personer för respons och 3 251 personer för remission.

Interventionsgruppen fick antidepressiva läkemedel (SSRI eller SNRI) med tillägg av andra generationens antipsykotika (aripiprazol, olanzapin, quetiapin eller risperidon) och kontrollgruppen fick motsvarande antidepressiva läkemedel med tillägg av placebo [2].

De i metaanalysen ingående studierna inkluderade patienter med HAM-D över 20 vid baslinjen, vilket oftast även anses omfatta patienter med medelsvår depression [3]. I en senare re-analys av aripiprazolstudierna, i vilken deltagarna grupperades efter lindrig (MADRS ≤ 24), medelsvår (MADRS 25-30) och svår depression (MADRS ≥ 31) fann man signifikanta skillnader i samtliga grupper jämfört med bara läkemedel, men med lägre effektstorlekar för lindrig och medelsvår depression. Effekten på depressionssymtom på svår depression var -4,5 i totalpoäng (n=265) [4]. Liknande re-analys saknas för de övriga preparaten (olanzapin, quetiapin, och risperidon) men det är rimligt att anta att effektstorleken ökar för patienter med mer uttalad symtomatologi. De olika antipsykotika har också jämförts, men utan att kunna påvisa skillnader i effekt mellan preparaten på depressionssymtom [1, 5]. Av vikt påpekar också Spielmans och medarbetare en betydande risk för att de rapporterade effekterna på totalpoäng avspeglar en mer modest effekt på kärnsymptomen i depressionssyndromet. Till skillnad från de selektiva serotoninåterupptagshämmarna, där effekter på stämningsläget är de mest uttalade jämfört med placebo [6], så var för de tre studierna med quetiapin effekten avseende sömnrelaterade symptom cirka 3 gånger så stora som för nedstämdhet.

Saknas någon information i studierna?

Rapporteringen av biverkningar var bristfällig. Förutom två RCT med aripiprazol som aktiv substans saknas data gällande suicid eller suicidbeteende eller -tankar. Dessa studier rapporterade inga suicid och ingen skillnad i suicidbeteende eller -tankar jämfört med placebo.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Spielmans, GI, Berman, MI, Linardatos, E, Rosenlicht, NZ, Perry, A, Tsai, AC. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med.* 2013; 10(3):e1001403.
2. Komossa, K, Depping, AM, Gaudchau, A, Kissling, W, Leucht, S. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (12):CD008121.
3. Zimmerman, M, Martinez, JH, Young, D, Chelminski, I, Dalrymple, K. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord.* 2013; 150(2):384-8.
4. Stewart, TD, Hatch, A, Largay, K, Sheehan, JJ, Marler, SV, Berman, RM, et al. Effect of symptom severity on efficacy and safety of aripiprazole adjunctive to antidepressant monotherapy in major depressive disorder: a pooled analysis. *J Affect Disord.* 2014; 162:20-5.
5. Zhou, XP, Keitner, GIP, Qin, BM, Ravindran, AVP, Bauer, MP, Del Giovane, CP, et al. Atypical Antipsychotic Augmentation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015; 18(11).
6. Hieronymus, F, Emilsson, JF, Nilsson, S, Eriksson, E. Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in

reducing depressed mood in patients with major depression. *Mol Psychiatry*. 2016; 21(4):523-30.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---------------------|---|-------------------------------|---|--|--|---------------------|--|
| A – Symtomreduktion | 3083 (12 RCT) #1 Aripiprazol: 1092 (3 RCT) Olanzapin: n = 808 (5 RCT) Quetiapin: n=919 (2 RCT) Risperidon: n=264 (2 RCT) | | Aripiprazol: MD -3.04 (-4.09 till -2.00) Olanzapin: MD -2.84 (-5.48 till -0.20) Quetiapin: MD -2.67 (-4.00 till -1.43) Risperidon: MD-1.85 (-9.17 till 5.47) | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Smärre brister (-1) | Risperidon ej signifikant |
| B – Respons | 3193 (11 RCT) #1 Aripiprazol: n=1092 (3 RCT) Olanzapin: n = 793 (4 RCT) Quetiapin: n=937 (2 RCT) Risperidon: n=371 (2 RCT) | | | Aripiprazol: OR 2.08 (1.59-2.73) Olanzapin: OR 1.37; (0.96-1.97) Quetiapin: OR 1.46 (1.11-1.92) Risperidon: OR 1.77 (1.13-2.77) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Smärre brister (-1) | Olanzapin ej signifikant, övriga måttlig till stor effekt. |
| C – Remission | 3251 (12 RCT) #1 Aripiprazol: n =1092 (3 RCT) Olanzapin: n = 793 (4 RCT) Quetiapin: n=995 (3 RCT) Risperidon: n=371 (2 RCT) | | | Aripiprazol: OR 2.09 (1.56-2.81) Olanzapin: OR 1.68 (1.08-2.59) Quetiapin: OR 1.93 (1.40-2.64) Risperidon: OR 2.57 (1.45-4.57) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Smärre brister (-1) | Måttlig till stor effekt för samtliga |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Symtomreduktion ³ | Effektmått B – Respons ⁴ | Effektmått C – Remission ⁵ | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|-----------------|-----------------|---------------------------------------|---|---|--|---------------------------------------|----------------------------------|-----------|
| 1 | Komossa et al., | SÖ med metaana- | Vuxna med behandlingsrefraktär egent- | I: Andra generationens antipsy- | Aripiprazol: MD -3.04 | Aripiprazol: OR 2.08 (1.59-2.73) | Aripiprazol: OR 2.09 (1.56- | Måttlig till hög | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|--|---|--|--|--|--|
| Cochrane Data- base Syst Rev., 2010 | lyser inkl. 28 RCT av vilka 13 RCT och 3266 del- tagare är aktuella och redo- visas | lig depressionsepi- sod. Aripiprazol: n=1092 (3 RCT) Olanzapin: n = 808 (5 RCT) Quetiapin: n=995 (3 RCT) Risperidon: n=371 (2 RCT) | kosmedel ¹ + Antidepressiva läkemedel ² K: Antidepressiva läkemedel ² + placebo Studielängd <12 veckor Medelålder: 42 – 46 år Andel kvinnor: 54 – 76 % | (-4.09 till -2.00) Olanzapin: MD -2.84 (-5.48 till -0.20) Quetiapin: MD -2.67 (-4.00 till -1.43) Risperidon: MD -1.85 (-9.17 till 5.47) | Olanzapin: OR 1.37; (0.96-1.97) Quetiapin: OR 1.46 (1.11-1.92) Risperidon: OR 1.77 (1.13-2.77) | 2.81) Olanzapin: OR 1.68 (1.08- 2.59) Quetiapin: OR 1.93 (1.40- 2.64) Risperidon: OR 2.57 (1.45- 4.57) | | |
|---|---|---|--|---|--|--|--|--|

¹ Andra-generationens antipsykosmedel. Studerade preparat: Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin samt Risperidon

² Antidepressivt läkemedel (SSRI eller SNRI)

³ MADRS eller HAM-D. Kontinuerlig utfallsvariabel

⁴ Minst 50% reduktion av initial MADRS eller HAM-D poäng

⁵ MADRS ≤10, HAM-D-17 ≤ 7, eller HAM-D-24 ≤8

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-19
Ämne: Svår depressionsepisod Tillägg av 2:a generationens antipsykotikum till antidepressivum

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1 | Mesh/FT | severe depression[tiab] or severely depressed[tiab] or (severe[tiab] AND depression[tiab]) | 20087 |
| 2 | | "Antidepressive Agents"[Mesh] or antidepressive agent*[tiab] or antidepressant*[tiab] or "Antidepressive Agents" [Pharmacological Action] | 141880 |
| 3 | Mesh/FT | "Antipsychotic Agents"[Mesh] OR "Antipsychotic Agents" [Pharmacological Action] OR "quetiapine" [Supplementary Concept] OR "olanzapine" [Supplementary Concept] or olanzapine[tiab] or quetiapine[tiab] or antipsychotic*[tiab] or neuroleptic*[tiab] or lurasidone[tiab] | 12011 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 | 312 |
| 5 | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2003/01/01 to 2014/12/31 | 15 |
| 6 | | Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1995/01/01 to 2014/12/31 | 17 |
| 7 | | NOT Medline[sb] | 33 (2 valda) |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-12-19
Ämne: Svår depressionsepisod Tillägg av 2:a generationens antipsykotikum till antidepressivum

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|---------------|---|----------------------------|
| 1 | FT/ti, ab, kw | "severe depression" or "severely depressed" | 590 |
| 2 | FT/ti | Severe* depress* | 249 |
| 3 | FT/ti, ab, kw | antipsychotic* or olanzapine or quetiapine or neuroleptic* or lurasidone | 7863 |
| 4 | FT/ti, ab, kw | Antidepressive or antidepressant* or "tricyclic antidepress*" or Nortriptyline or "Monoamine Oxidase Inhibitors" or "MAO inhibitor*" or "monoamine oxidase inhibitor*" or "monoamine reuptake inhibitor*" or "melatonin agonist*" or alaproclate or Citalopram or Clomipramine or duloxetine or femoxetine or Fenfluramine or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or Amoxapine or indalpine or milnacipran or Norfenfluramine or olanzapine or Paroxetine or Sertraline or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or agomelatine or escitalopram OR "Serotonin Uptake Inhibitor*" or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or SSRI* or "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" or amitriptyline or mirtazapine | 18936 |
| 5 | | 1 OR 2 | 689 |
| 6 | | 3 AND 4 AND 5 | 9 CDSR 1 CENTRAL 8 |

Rad: 83

Tillstånd: Vuxna med svår egentlig depression

Åtgärd: Tricykliska antidepressiva läkemedel som infusionsbehandling

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|-------------------|-----------------------------------|-----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda infusionsbehandling med tricykliska antidepressiva läkemedel till vuxna med svår egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden ger inte bättre effekt än per oral TCA. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En egentlig depression ska ha varat minst två veckor. Den karakteriseras av nedstämdhet, minskat intresse, aptitstörning med viktförändring, sömnsvårigheter, agitation eller hämning, brist på energi, skuld känslor, försämrad koncentrationsförmåga och suicidtankar. Det finns diagnostiska kriterier enligt såväl ICD 10 som DSM 5. De är likartade men inte identiska.

Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår) definieras utifrån antalet diagnostiska kriterier som är uppfyllda samt utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

Vid svår egentlig depression orsakar symtomen ett betydande lidande och symtomen är mycket svåra att hantera. Symtomen medför också en tydlig nedsättning av den sociala funktionsförmågan och förmågan att fungera i arbetslivet. Vidare finns en ökad risk för suicidhandling och successiv försämring med ytterligare funktionsnedsättning med lång varaktighet. Vid samsjuklighet kan riskerna öka ytterligare.

Infusionsbehandling med tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA) innebär att läkemedlet administreras intravenöst i koksaltlösning. Behandlingen sker oftast en gång per dag. Dosen kan variera liksom antal dagar som behandlingen pågår.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid svår egentlig depression hos vuxna ger infusionsbehandling med TCA

- ingen påvisad skillnad på depressionssymtom jämfört med per oral TCA (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I två studier redogjordes för biverkningar [1, 2]. Inga tydliga skillnader mellan per oral och intravenös behandling avseende biverkningar noterades i form av ortostatism (yrsel vid lägesförändring pga tillfälligt blodtrycksfall), muntorrhet, förstoppning. Dock, i intravenösa gruppen (n=74) drabbades en av tromboflebit och en av kardiell arytmi, en av yrsel, en av stelhet och två av hypokinesi. I den per orala gruppen (n=46) drabbades en av konfusion.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre randomiserade kontrollerade studier [1-3]. Slutsatserna baseras på 142 personer för symtomförändring i HAM-D från baslinje.

I de tre studierna behandlades patienterna med intravenöst klomipramin och per oral placebo eller motsatt respektive intravenöst amitriptylin (i en av två undersökta doseringar) och per oral placebo eller motsatt. I en studie i puls dos följd av fem dagars observation, i en studie under 28 dagars behandling och i en (amitriptylin) under 14 dagars behandling.

Saknas någon information i studierna?

I vissa studier saknas information om remission, respons och tid till respons varför dessa variabler inte har jämförts. Den kliniska situationen där intravenöst TCA används i Sverige är i regel för patienter med svår egentlig depression där valet står mellan TCA peroralt och intravenöst på grund av att patienten av någon anledning inte är aktuell för ECT behandling. Intravenöst TCA ges vanligtvis under en till två veckor. Pollock och medarbetare redovisade bara effekterna av endast två dagars intravenöst TCA behandling [3], en mycket kort period jämfört med vad som är vanligt i klinisk praktik i Sverige.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Faravelli, C, Ballerini, A, Ambonetti, A, Broadhurst, AD, Das, M. Plasma levels and clinical response during treatment with clomipramine. *J Affect Disord.* 1984; 6(1):95-107.
2. Deisenhammer, EA, Whitworth, AB, Geretsegger, C, Kurzthaler, I, Gritsch, S, Miller, CH, et al. Intravenous versus oral administration of amitriptyline in patients with major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2000; 20(4):417-22.
3. Pollock, BG, Perel, JM, Nathan, RS, Kupfer, DJ. Acute antidepressant effect following pulse loading with intravenous and oral clomipramine. *Arch Gen Psychiatry.* 1989; 46(1):29-35.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|-------------------------------|--|-------------------------------|---------------------------|---|--|---|---|
| Depressionssymtom enligt HRSD | 142 (3), #1-3 | 10,5–16,7 (41–64%) | | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet/Överensstämmelse /Precision (-1) | Tre mkt små studier utan signifikant effekt, värden redovisade endast i text. |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A - Depressionssymtom enligt Hamilton rating scale for depression (HAM-D) | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|--------------|---|---|---|----------------------------------|--|
| 1 | Faravelli 1983 | RCT | 40 patienter med major depressive disorder, primary subtype (spitzer 1978). I: ålder 58.2±11.4, 7M: 13K; HAM-D 24.5±6.0 K: ålder 56.3±9.8, HAM-D 25.7±4.2; 7M:13K | K: (n=20) klomipramin po samt placebo iv I: (n=20) placebo po samt klomipramin iv 28 dgr. 0.5mg/kg ökning var tredje dag Tills 2mg/kg. Daglig tillförsel under 4 veckor | K: baslinje: 25.7±4.2 7d:17 14d:12 28d: 9 (förändring: 16,7; 64%) I: baslinje: 24.5±6.0 7d: 13 14d: 11 28d: 7 (förändring:17,5; 71%) | Låg | Inga signifikanta skillnader noterades mellan grupperna. P-värde eller konfidensintervall redovisas ej. |
| 2 | Pollock 1989 | RCT | 22 patienter med major depressive disorder (spitzer 1978). I: 10K/1M; (21-44yrs). 1 med Personlighetsstörning, 2 med OCD; HAM-D 22±4.5; K: 8K/3M; (25-57år). 1 med Personlighetsstörning. HAM-D 19±4. | K (n=11): klomipramin po (dag 1:150mg; dag 2: 200mg) + placebo iv. Dag 5 po klomipramin. I: (n=11) placebo iv + klomipramin po 2dgr, uppföljning 5dgr dag 1:150mg; dag 2: 200mg) | K: baslinje: 23±5 behandlingsdag1: 19±4 Tbehandlingsdag2:17±5 Uppföljningsdag1:15±4 Uppföljningsdag2:16±5 Uppföljningsdag3:14±4 Uppföljningsdag4:12±5 (förändring: 11,5; 48%) I: baslinje: 25±4 Tbehandlingsdag1: 22±5 behandlingsdag2:21±8 Uppföljningsdag1:21±5 Uppföljningsdag2:18±6 Uppföljningsdag3:18±5 Uppföljningsdag4:15±5 | Måttlig | Det framkommer ej tydligt om skattarna var blinda för behandlingen. Inga signifikanta skillnader noterades mellan grupperna. P-värde eller konfidensintervall redovisas ej. |

| | | | | | | | |
|---|-------------------|-----|--|---|---|---------|---|
| 3 | Deisenhammer 2000 | RCT | 80 ineliggande patienter med egentlig depression (DSM-III-R 296.2-5). I1: 14M/14K (21-61år), HAM-D mean 28. I2: 10M/16K (19-65 år), HAM-D14 mean 27 K: 12m/14K (19-67 år), HAM-D14 mean 25,5 | K (n=26): amitriptyline po 150mg/d. I1 (n=28): amitriptyline iv 150mg/d. I2 (n=26): amitriptyline iv 100mg/d. Behandlingsduration 14dagar. | (förändring: 7; 31%) K: baslinje ca 25,5 (mean) 2d ca24 4d ca22 7d ca20 10d ca17 14d ca15 (förändring: 10,5; 41%) I1: baslinje ca28 (mean) 2d ca22 4d ca 18 7d ca15 10d ca 12,5 14d ca 12 (förändring: 16; 57%) I2: baslinje ca 27 (mean) 2d ca23 4d ca 22 7d ca18 10d ca 16 14d ca 16 (förändring: 11; 41%) Inga signifikanta skillnader noterades mellan grupperna. P-värde eller konfidensintervall redovisas ej. | Måttlig | Det framkommer ej tydligt om skattarna var blinda för behandlingen. |
|---|-------------------|-----|--|---|---|---------|---|

HAM-D: Hamiltons skattningsskala för depressionssymtom; po; per oralt, iv; intravenöst

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-02 | | | |
|--|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Infusionsbehandling med antidepressiva vid egentlig svår depressionsepisod | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | "Injections, Intravenous"[Mesh] OR "Infusions, Intravenous"[Mesh] OR "Administration, Intravenous"[Mesh] or intravenous[tiab] or infusion*[tiab] or injection*[tiab] or injected[tiab] or inject[tiab] or IV administration[tiab] | 932774 |
| 2 | Mesh/FT | "Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action] OR amitriptylin*[tiab] or amitriptyline[Mesh] or clomipramine[Mesh] or clomipramin*[tiab] or maprotilin*[tiab] or maprotiline[Mesh] or nortriptylin*[tiab] or nortriptyline[Mesh] or tricyclic antidepress*[tiab] OR "Antidepressive Agents/administration and dosage"[Mesh] or antidepressive[tiab] or antidepressant*[tiab] | 70795 |
| 3 | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depress*[ti] or depressive neuros*[tiab] or endogenous depression*[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or neurotic depression*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholia[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or severe depression[tiab] or severely depressed[tiab] or treatment-resistant depression[tiab] or depressive episode*[tiab] | 192295 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 | 874 |
| 5 | | 4 AND Filters activated: Systematic Reviews, English, Danish, Norwegian, Swedish | 13 |
| 6 | | 4 AND Filters: Randomized Controlled Trial; English; Danish; Norwegian; Swedish | 74 |
| 7 | | 4 NOT medline[sb] not ketamine[ti] Filters: English; Danish; Norwegian; Swedish | 36 |
| 8 | | Biverkningar av infusionsbehandling jämfört med oralt. | |
| 9 | Mesh/FT | adverse effects[Subheading] OR complications[Subheading] OR Treatment Failure[Mesh] OR Poisoning[subheading] OR Toxicity[subheading] OR Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions[Mesh] OR adverse effect*[tiab] OR side effect[tiab] OR side effects[tiab] OR undesirable effect*[tiab] OR adverse event*[tiab] OR injurious effect*[tiab] OR poisonous effect*[tiab] OR poisoning[tiab] OR toxic effect[tiab] OR toxic effects[tiab] OR toxic potential[tiab] OR adverse drug reaction*[tiab] OR adverse drug event*[tiab] OR negative symptom*[tiab] OR toxicity[tiab] OR harmful effect*[tiab] OR complication[tiab] OR complications[tiab] OR complicating[tiab] OR adversely affected[tiab] OR adverse reaction*[tiab] OR safety[tiab] OR harm[tiab] OR harms[tiab] OR tolerability[tiab] | 4144740 |
| 10 | | 4 AND 10 NOT (ketamine[ti] or Ketamine[Mesh]) Filters: English; Danish; Norwegian; Swedish | 203 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-12-02

| Ämne: Infusionsbehandling med antidepressiva vid egentlig svår depressionsepisod | | | |
|--|------------------|---|----------------------------|
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | FT/TI, AB, KW | "depressive disorder*" or "major depression*" or MDD or "major depressive" or "depressive neuros*" or "endogenous depression*" or "depressive syndrome*" or "neurotic depression*" or "unipolar depression*" or melancholia* or "melancholic depression" or "severe depression" or "severely depressed" or "treatment-resistant depression" or "depressive episode" | 11800 |
| 2 | FT/TI | depression | 114444 |
| 3 | | 1 OR 2 | 17814 |
| 4 | FT/TI, AB, KW | "antidepressive agent*" or antidepressant* or "tricyclic antidepress*" or amitriptylin* or clomipramin* or maprofilin* or nortriptylin* | 11695 |
| 5 | FT/TI, AB, KW | Injection* or injected or infusion* or intravenous* | 96923 |
| 6 | | 3 ND 4 AND 5 not ketamine not PUBMED:an | 45 |
| 7 | | 6 AND English, swedish | 39 |

Rad: 84

Tillstånd: Vuxna med svår egentlig depression

Åtgärd: Antidepressiva läkemedel och kognitiv beteendeterapi (KBT), interpersonell terapi (IPT) eller psykodynamisk korttidsterapi (PDT) som kombinationsbehandling

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och kognitiv beteendeterapi, interpersonell psykoterapi eller psykodynamisk korttidsterapi till vuxna med svår egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget otillräckligt och det finns andra åtgärder med visad effekt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En egentlig depression ska ha varat minst två veckor. Den karakteriseras av nedstämdhet, minskat intresse, aptitstörning med viktförändring, sömnsvårigheter, agitation eller hämning, brist på energi, skuld känslor, försämrad koncentrationsförmåga och suicidtankar. Det finns diagnostiska kriterier enligt såväl ICD 10 som DSM 5. De är likartade men inte identiska.

Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår) definieras utifrån antalet diagnostiska kriterier som är uppfyllda samt utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

Vid svår egentlig depression orsakar symtomen ett betydande lidande och symtomen är mycket svåra att hantera. Symtomen medför också en tydlig nedsättning av den sociala funktionsförmågan och förmågan att fungera i arbetslivet. Vidare finns en ökad risk för suicidhandling och successiv försämring med ytterligare funktionsnedsättning med lång varaktighet. Vid samsjuklighet kan riskerna öka ytterligare.

Åtgärden är antidepressiva läkemedel och kognitiv beteendeterapi (KBT), interpersonell terapi (IPT) eller psykodynamisk korttidsterapi (PDT) som kombinationsbehandling.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex.

hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid.

Vid egentlig depression är det viktigt att behandlingen fokuserar på beteendeaktivering och att personen får lära sig att utmana negativa förväntningar, tankemönster och känslor, samt att behandlingen är inriktad på att förbättra funktionsförmågan.

Interpersonell psykoterapi (IPT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om psykisk ohälsa, anknytning och sociala relationer. IPT bygger bland annat på forskning om sambandet mellan depression och det sociala sammanhang en individ befinner sig i. Stress, konflikter och förluster leder till depression och omvänt gör depression det svårare att behålla och utveckla goda relationer. Genom att aktivt arbeta med att förbättra relationer eller sörja förluster kommer individen vidare i livet och depressionen hävs. Behandlingen består vanligtvis av 12–16 samtal.

Korttidsbehandling med psykodynamisk terapi (korttids-PDT) fokuserar på affekter och patientens känslouttryck i terapin. Man arbetar bland annat med så kallat motstånd, tolkar mönster i patientens agerande, lyfter fram det som händer i terapistrelationen och ger utrymme för patientens önskningar, drömmar och fantasier. I PDT läggs stor vikt vid relationen som utvecklas mellan terapeut och klient, och hur klientens problematik manifesterar sig i den relationen. Korttidsterapi innebär att terapeuten och patienten träffas en till två gånger i veckan med totalt 10–30 möten. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på manualbaserad KBT, IPT och PDT.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av antidepressiva läkemedel och KBT, IPT eller PDT som kombinationsbehandling hos vuxna med svår egentlig depression.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter. Vid depression är det vanligt med ett problematiserande förhållningssätt, där den upplevda betydelsen av livsproblem kan vara överdriven. Vid remission återtar problemen sina sedvanliga proportioner. Ett missriktat fokus i psykoterapin på problem med överdriven betydelse skulle kunna ha en vidmakthållande effekt på depressiva symtom.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det saknas placebokontrollerade studier på kombinationsbehandling för vuxna med svår egentlig depression. I en studie på kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och IPT rapporterades en högre grad av respons och remission jämfört med att enbart få antidepressiva läkemedel (respons, 70 % jämfört med 51 %; remission, 49 % jämfört med 34 %). I studien ingick 124 patienter som vårdades på sjukhus för en depressiv episod

och kontrollarmen utgjordes av läkemedelsbehandling samt klinisk uppföljning [1]. Studien exkluderades eftersom den inte var placebokontrollerad och för att man i studien även inkluderat patienter med bipolär sjukdom.

Vid en uppdaterad litteratursökning hittades inga nya relevanta studier.

Saknas någon information i studierna?

Över lag saknas det placebokontrollerade studier på kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och psykologisk behandling (KBT/IPT/PDT) för vuxna med svår egentlig depression.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Schramm, E, van Calker, D, Dykierok, P, Lieb, K, Kech, S, Zobel, I, et al. An intensive treatment program of interpersonal psychotherapy plus pharmacotherapy for depressed inpatients: acute and long-term results. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(5):768-77.

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-17 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Ämne: Svår depressionsepisod Kombinationsbehandling. Vuxna | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | severe depression[tiab] or severely depressed[tiab] or (severe[tiab] AND depression[tiab]) | 20077 |
| 2 | Mesh/FT | "Psychotherapy, Psychodynamic"[Mesh] OR "Psychotherapy"[Mesh:NoExp] OR "Cognitive Therapy"[Mesh] OR CBT[tiab] OR cognitive therap*[tiab] OR cognition therap*[tiab] OR cognitive behavio*[tiab] OR psychotherap*[tiab] or psychological therap*[tiab] or psychological treatment[tiab] or psychological intervention*[tiab] OR Interpersonal psychotherapy[tiab] or IPT[tiab] or Interpersonal relations[Mesh] or behavior therap*[tiab] or behavior therap*[tiab] or behavior therapy[Mesh:NoExp] | 353497 |
| 3 | Mesh/FT | drug therap*[tiab] or drug intervention*[tiab] or Drug treatment*[tiab] or medication[tiab] or Pharmacotherap*[tiab] or Pharmacological intervention*[tiab] or Pharmacological treatment*[tiab] or pharmacological therap*[tiab] OR "Antidepressive Agents"[Mesh] or antidepressive agent*[tiab] or antidepressant*[tiab] | 292070 |
| 4 | Mesh/FT | "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Melatonin/agonists"[Mesh] or melatonin agonist*[tiab] or antidepress*[tiab] OR alaproclate [Supplementary Concept] or alaproclate[tiab] or Amoxapin[MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[MeSH Term] or Clomipramine[MeSH Term] or duloxetine [Supplementary Concept] or femoxetine[Supplementary Concept] or Fenfluramine[MeSH Term] or Trazodone[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept] or vortioxetine [Supplementary Concept] or Zimeldine [MeSH Term] or Amoxapine [MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[tiab] or Clomipramine [tiab] or duloxetine[tiab] or femoxetine[tiab] or Fenfluramine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or indalpine[tiab] or milnacipran[tiab] or Norfenfluramine[tiab] or olanzapine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or Trazodone[tiab] or venlafaxine[tiab] or vortioxetine[tiab] or Zimeldine[tiab] or agomelatine[tiab] or escitalopram[tiab])) OR ("Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] or "Amitriptyline"[Mesh] or amitriptyline[tiab] or "mirtazapine" [Supplementary Concept] or mirtazapine[tiab]) | 88572 |
| 5 | | 3 OR 4 | 320386 |
| 6 | Mesh/FT | "Combined Modality Therapy"[Mesh] or multimodal[tiab] or combined[tiab] or combination[tiab] or integration[tiab] or integrated[tiab] or add-on[tiab] or adjuvant[tiab] | 1408102 |
| 7 | | 1 AND 2 AND 5 AND 6 | 277 |

| | | | |
|----|--|--|----|
| 8 | | Filters: Systematic Reviews ; English | 35 |
| 9 | | Filters: Randomized Controlled Trials; English | 61 |
| 10 | | 7 NOT medline[sb]; English | 18 |

Uppdaterad litteratursökning 2016-12-27

| | | | |
|--|--|---|---|
| | | Filters: Systematic Reviews ; English Publication date from 2014/06/01 | 8 |
|--|--|---|---|

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-12-30

Ämne: Svår depressionsepisod Kombinationsbehandling. Vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|----------------------|---|--------------------------------------|
| 1 | FT/ti,ab,kw FT/ti | "severe depression*" OR "severely depress*" OR (severe* AND depress*) | 689 |
| 2 | FT/ti, ab, kw | CBT or "cognitive therap*" or "cognitive behavio*" or psychotherap* or "psychological therap*" or "psychological treatment" or "psychological intervention*" or IPT or Interpersonal or "behavior therap*" or psychodynamic | 21098 |
| 3 | FT/ti, ab, kw | "drug therap*" or "drug intervention*" or "drug treatment*" or medication or Pharmacotherap* or "Pharmacological intervention*" or "Pharmacological treatment*" or Antidepressive or antidepressant* or "tricyclic antidepress*" or Nortriptyline or "Monoamine Oxidase Inhibitors" or "MAO inhibitor*" or "monoamine oxidase inhibitor*" or "monoamine reuptake inhibitor*" or "melatonin agonist*" or alaproclate or Citalopram or Clomipramine or duloxetine or femoxetine or Fenfluramine or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or Amoxapine or indalpine or milnacipran or Norfenfluramine or olanzapine or Paroxetine or Sertraline or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or agomelatine or escitalopram or "Serotonin Uptake Inhibitor*" or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or SSRI* or "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" or amitriptyline or mirtazapine | 117319 |
| 4 | FT/ti, ab, kw | multimodal or combined or combination or integration or integrated or add-on or adjuvant | 143324 |
| 5 | | 1 AND 2 AND 3 AND 4 | 41 CDSR 1 DARE 1 CENTRAL 38 |

Uppdaterad litteratursökning 2016-12-27

| | | | |
|--|--|--|--------------------------------------|
| | | 1 AND 2 AND 3 AND 4 Publication Year from 2014 | 33 CDSR 6 DARE 0 CENTRAL 27 |
|--|--|--|--------------------------------------|

Rad: 85

Tillstånd: Vuxna med svår egentlig depression

Åtgärd: Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

Rekommendation

| Bör erbjudas | Kan erbjudas | Kan erbjudas i undantagsfall | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|--------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| 1 2 3 | 4 5 6 7 | 8 9 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda elektrokonvulsiv behandling (ECT) till vuxna med svår egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad och åtgärden ger stor effekt på depressionssymtom.

Kommentar: Åtgärden har särskilt god effekt vid psykotisk depression.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En egentlig depression ska ha varat minst två veckor. Den karakteriseras av nedstämdhet, minskat intresse, aptitstörning med viktförändring, sömnsvårigheter, agitation eller hämning, brist på energi, skuld känslor, försämrad koncentrationsförmåga och suicidtankar. Det finns diagnostiska kriterier enligt såväl ICD 10 som DSM 5. De är likartade men inte identiska.

Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår) definieras utifrån antalet diagnostiska kriterier som är uppfyllda samt utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

Vid svår egentlig depression orsakar symtomen ett betydande lidande och symtomen är mycket svåra att hantera. Symtomen medför också en tydlig nedsättning av den sociala funktionsförmågan och förmågan att fungera i arbetslivet. Vidare finns en ökad risk för suicidhandling och successiv försämring med ytterligare funktionsnedsättning med lång varaktighet. Vid samsjuklighet kan riskerna öka ytterligare.

Elektrokonvulsiv behandling (ECT) innebär att man inducerar ett kortvarigt krampanfall under narkos. Behandlingen ges vanligen två till tre dagar per vecka under två till fyra veckors tid. ECT har visat sig ha en stor symptomlindrande effekt framförallt i de svåraste fallen av depression där det är mest angeläget med en effektiv och snabb symptomlindring. Många uppnår dock inte full remission varför det är viktigt att inte avbryta behandlingen för tidigt. Det är också vanligt med recidiv av sjukdomen efter behandlingen varför personen bör följas även efter avslutad ECT behandling [1].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid svår egentlig depression hos vuxna ger ECT

- stor minskning av depressionssymtom (SMD -0,91, KI -1,27; -0,54) jämfört med enbart sövning (begränsat vetenskapligt underlag)
- måttlig till stor minskning av depressionssymtom (SMD -0,80, KI -1,29; -0,29) jämfört med antidepressiva läkemedel (begränsat vetenskapligt underlag)
- högre doserad, en måttlig minskning av depressionssymtom (SMD -0,58, KI -0,83; -0,33) jämfört med lägre doserad ECT (starkt vetenskapligt underlag)
- måttlig till stor effekt på remission (RR: 1,38, KI 1,10–1,74) jämfört med rTMS (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- normaldoserad, en stor effekt på remission (33–34 % fler) jämfört med mycket lågdoserad ECT (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Studierna visar att ECT är mer effektivt än alternativa behandlingar vid behandling av svår egentlig depression av ineliggande patienter. Storleken på effekten av ECT jämfört med läkemedel och rTMS är kliniskt relevant i denna grupp. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) har bedömt att ECT har en snabbare och större effekt än läkemedel vid svåra depressioner, som till exempel vid melankoli och psykotiska depressioner (starkt vetenskapligt underlag) [2].

Tre undergrupper av patienter med svår depression antas ha särskilt stor nytta av ECT: äldre ineliggande personer, personer med psykotisk depression och personer med svår depression med suicidrisk [3-5]. Vid behandling av svår depression där personen behöver ineliggande vård, till exempel på grund av psykotiska symptom eller hög suicidrisk, är riskerna för biverkningar av ECT begränsade jämfört med riskerna med otillräcklig eller långsam symtomlindring. ECT är också motiverat i andra fall av svår depression där läkemedelsbehandling inte haft tillräcklig effekt.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Huvudvärk och illamående är vanliga biverkningar. Kognitiva biverkningar är i regel snabbt övergående [6], men kan i vissa fall vara längre. Bestående biverkningar kan inte uteslutas i enstaka fall. En stor meta-analys med 2981 personer visade att redan 4–15 dagar efter ECT-behandling har i stort sett alla kognitiva funktioner, på gruppnivå, återgått eller förbättrats till nivån motsvarande före behandlingen [6]. Kognitiva biverkningar som glömska, 6 månader efter behandling, noterades i en observationsstudie med ECT utförd med en teknik som inte längre används, medan dessa biverkningar förekom i något lägre grad med ECT som utförts enligt modern teknik [7]. Det diskuteras fortfarande om ECT kan orsaka glömska av personliga händelser som ägde rum före behandlingen eller om dessa fenomen kan förklaras av andra orsaker, t.ex. effekter av depression [8, 9]. Symtom och upplevelser av biverkningar bör utvärderas löpande under behandlingstiden och sex månader efter avslutad behandling.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter [10, 11] och två randomiserade kontrollerade studier [12, 13]. Slutsatserna om effektmåten symtomförändringar och remission baseras på 1742 respektive 391 personer. I den äldre översikten [10] redovisades placebokontrollerade studier jämfört med antidepressiva läkemedel. Inga placebokontrollerade studier eller studier med läkemedel som kontroll har tillkommit varför slutsatserna bedöms vara aktuella.

I översikten som studerade ECT jämfört med högfrekvent repetitiv transkranieell magnetstimulering (rTMS) visade det sig att ECT var mer effektiv än rTMS framförallt i populationer som också inkluderade psykotisk depression (remission, 4 studier, $n = 140$, $RR = 1,77$ (KI 1,20–2,60)). I studier som inkluderade deltagare med enbart svår depression kunde inte någon statistiskt säkerställd skillnad i remission påvisas mellan ECT och rTMS (remission, 2 studier, $n = 75$, $RR 1,06$ (KI 0,83–1,36)).

Utöver de granskade studierna förtjänar en senare studie med 230 deltagare att nämnas [14]. Små skillnader i remissionsfrekvens noterades mellan unilateral elektrodplacering med högre dosering (55 %) och två former av bilateral ECT med lägre dosering (61 % respektive 64 %). Det fanns inte några avgörande skillnader i biverkningar.

I det största kliniska försöket med ECT på senare år deltog 531 personer. Samtliga behandlades med bilateral teknik och 64 procent av deltagarna som inkluderades fullföljde studien och uppnådde remission, 26 procent avbröt studien och tio procent uppnådde inte remission trots att de fullföljde behandlingen [15].

Saknas någon information i studierna?

Få moderna studier har jämfört ECT med andra strategier vid lindrig eller medelsvår depression som inte kräver slutenvård. Många personer som behandlas med ECT har tidigare provat läkemedel utan tillräcklig effekt. Omkring hälften av patienterna återinsjuknar inom 6–12 månader efter ECT trots förebyggande behandling med antidepressiva läkemedel enligt Kvalitetsregister ECT [16]. Fler studier behövs för att undersöka hur man bäst förebygger återinsjuknande. Det behövs också fler studier för att klargöra om ECT i vissa fall kan orsaka minnesproblem.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Ottosson, JO, Odeberg, H. Evidence-based electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand.* 2012; 125(3):177-84.
2. Behandling av depressionssjukdomar : en systematisk litteraturöversikt. Vol. 2. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2004.
3. O'Connor, MK, Knapp, R, Husain, M, Rummans, TA, Petrides, G, Smith, G, et al. The influence of age on the response of major depression

- to electroconvulsive therapy: a C.O.R.E. Report. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001; 9(4):382-90.
4. Petrides, G, Fink, M, Husain, MM, Knapp, RG, Rush, AJ, Mueller, M, et al. ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE. *J ECT*. 2001; 17(4):244-53.
 5. Kellner, CH, Fink, M, Knapp, R, Petrides, G, Husain, M, Rummans, T, et al. Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT study. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(5):977-82.
 6. Semkowska, M, McLoughlin, DM. Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2010; 68(6):568-77.
 7. Sackeim, HA, Prudic, J, Fuller, R, Keilp, J, Lavori, PW, Olfson, M. The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32(1):244-54.
 8. Bergsholm, P, Schweder, LJ. Thoughts about the baby and the bathwater. *J ECT*. 2015; 31(1):73.
 9. Sackeim, HA. Autobiographical memory and electroconvulsive therapy: do not throw out the baby. *J ECT*. 2014; 30(3):177-86.
 10. Uk Ect Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003; 361(9360):799-808.
 11. Ren, J, Li, H, Palaniyappan, L, Liu, H, Wang, J, Li, C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014; 51:181-9.
 12. Sackeim, HA, Prudic, J, Devanand, DP, Nobler, MS, Lisanby, SH, Peyser, S, et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57(5):425-34.
 13. Sackeim, HA, Prudic, J, Devanand, DP, Kiersky, JE, Fitzsimons, L, Moody, BJ, et al. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med*. 1993; 328(12):839-46.
 14. Kellner, CH, Knapp, R, Husain, MM, Rasmussen, K, Sampson, S, Cullum, M, et al. Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: randomised trial. *Br J Psychiatry*. 2010; 196(3):226-34.
 15. Kellner, CH, Knapp, RG, Petrides, G, Rummans, TA, Husain, MM, Rasmussen, K, et al. Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(12):1337-44.
 16. Nordenskjöld, A, von Knorring, L. Årsrapport 2013 Kvalitetsregister ECT. Göteborg: Örebro läns landsting. 2014.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|-------------------------------|---|--|--|--|------------------------------|
| Symtomförändring (medelskillnad i poäng på Hamilton Rating Scale) | 256 (6 RCT) #1 Jämfört med sövning | | 9,7 (KI 5,7–13,5) | SMD: - 0,91 (KI -1,27; - 0,54) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Fördel ECT |
| | 1144 (18 RCT) #1 Jämfört med antidepressiva läkemedel | | 5,2 (KI 1,4–8,9) | SMD: - 0,80 (KI - 1,29; - 0,29) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Överensstämmelse/Precision (-1) Överförbarhet (-1) | Fördel ECT |
| | 342 (7) #1 Högre doserad ECT jämfört med lågdoserad ECT | | 4,1 (KI 2,4–5,9) | SMD: 0,58 (KI 0,33; 0,83) | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | Fördel högre doserad ECT |
| Remission | 215 (6 RCT) #4 Jämfört med rTMS | 33,6% | 19,3 %-enheter fler i ECT | RR: 1,38 (KI 1,10; 1,74) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Överförbarhet/Precision (-1) | Fördel ECT |
| | 176 (2) #2-3 Jämfört med mycket lågdoserad ECT | 30-32% | 33-34 procentenheter fler i normaldoserad ECT | p<0,005 | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Precision/Publikationsbias (-1) | Fördel för normaldoserad ECT |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Symtomförändring (medelskillnad i poäng på Hamilton Rating Scale) | Remission | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|---------------------------|---|--|--|---|--|----------------------------------|---|
| 1 | UK ECT review group, 2003 | SÖ av 6 RCT | 256 ineliggande patienter med svår depression. ECT gavs 2-3 ggr/vecka. | I: Sövn + ECT K: Sövn | 9,7 (KI 5,7–13,5) SMD: - 0,91 (KI -1,27; - 0,54) till fördel för ECT | | Måttlig | Några av studierna inkluderar bipolär depression |
| | | SÖ av 18 RCT | 1144 patienter med svår depression, huvudsakligen ineliggande. ECT gavs 2-3 ggr/vecka. | I: ECT K: Antidepressiva läkemedel | 5,2 (KI 1,4–8,9) SMD: - 0,80 (KI - 1,29; - 0,29) till fördel för ECT | | Måttlig | Några av studierna inkluderar bipolär depression. Äldre jämförelser med läkemedel som är mindre använda numera. |
| | | SÖ av 7 RCT | 342 patienter med svår depression, huvudsakligen ineliggande. ECT gavs 2-3 ggr/vecka. | I: Högre doserad ECT K: Lägre doserad ECT | 4,1 (KI 2,4–5,9) SMD: 0,58 (KI 0,33; 0,83) till fördel för högre doserad ECT | | Låg | Moderna studier av hög kvalitet |
| 2 | Sackeim, 2000 | RCT | 80 patienter med svår depression, huvudsakligen ineliggande | I: Normaldoserad ECT K: Mycket lågdoserad ECT | | I: 65% K: 32% P=0,004 | Låg | Modern studie av hög kvalitet |
| 3 | Sackeim 1993 | RCT | 96 patienter med svår depression, ineliggande | I: Normaldoserad ECT K: Mycket lågdoserad ECT | | I: 64% K: 30% p=0,008 | Låg | Modern studie av hög kvalitet |
| 4 | Ren, 2014 | SÖ av 9 RCT med 429 patienter varav 6 RCT och 215 patienter som utvärderats för remission | Patienter med egentlig depression. Ålder 47,6±12,4 år., 57,1% kvinnor. | I: ECT (102) K: rTMS (113) | | I: 53% (N=102) K: 32,2% (N=113) RR: 1,38 (KI 1,10; 1,74) , p=0,006 till fördel för ECT | Måttlig | Några av studierna inkluderar bipolär depression (6,9%) |

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-11 | | | |
|---|------------|--|----------------------------|
| Ämne: ECT behandling av vuxna med svår egentlig depressionsepisod | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | "Convulsive Therapy"[Mesh] OR "Electroconvulsive Therapy"[Mesh] OR electric convulsive therap*[tiab] OR electric shock therap*[tiab] OR electroshock[tiab] OR electroconvulsive therap*[tiab] OR ECT[tiab] | 17710 |
| 2 | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depress*[ti] or depressive neuros*[tiab] or endogenous depression*[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or neurotic depression*[tiab] or psychotic depression*[tiab] or non-psychotic depression[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholia[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or severe depression[tiab] or severely depressed[tiab] or treatment-resistant depression[tiab] or medication-resistant depression[tiab] or chronic depression[tiab] or refractory depression[tiab] or depressive episode*[tiab] | 193030 |
| 3 | | 1 AND 2 | 4713 |
| 4 | | 3 AND Filters activated: Systematic Reviews, English, Danish, Norwegian, Swedish | 157 (45 valda) |
| 5 | | 3 AND Filters activated: Randomized Controlled Trials, English, Danish, Norwegian, Swedish Publication date from 2000/01/01 to 2015/12/31 | 144 |
| 6 | | 3 NOT Medline[sb] Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2015/12/31; English; Danish; Swedish | 103 |
| 7 | | 6 AND (RCT[tiab] or randomized[tiab] or randomised[tiab] or control*[tiab]) | 31 |

| Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-12-11 | | | |
|--|---------------|---|----------------------------|
| Ämne: ECT behandling av vuxna med svår egentlig depressionsepisod | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | FT/ti, ab, kw | "electric convulsive therap*" or "electroconvulsive therap*" or ECT Publication Year from 2000 to 2014 | 517 |
| 2 | FT/ti, ab, kw | "depressive disorder*" or "major depression*" or MDD or "major depressive" or "depressive neuros*" or "endogenous depression*" or "depressive syndrome*" or "neurotic depression*" or "unipolar depression*" or "psychotic depression" or "non-psychotic depression" or melancholia or "melancholic depression" or "moderate depression" or "severe depression" or "severely depressed" or "treatment-resistant depression" or "medication-resistant depression" or "chronic depression" or "refractory depression" or "depressive episode*" Publication Year from 2000 to 2014 | 7788 |
| 3 | FT/ti | depression not bipolar Publication Year from 2000 to 2014 | 7425 |
| 4 | | 2 OR 3 | 11505 |

| | | | |
|---|--|---------|---|
| 5 | | 1 AND 4 | 269 |
| 6 | | | CDSR 8 DARE 17 CENTRAL 235 HTA 5 |

Rad: 86

Tillstånd: Vuxna med recidiverande egentlig depression i remission

Åtgärd: Återfallsförebyggande behandling med kognitiv beteendeterapi (KBT) eller mindfulnessbaserad kognitiv terapi (MBKT)

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda återfallsförebyggande behandling med KBT eller mindfulnessbaserad kognitiv terapi till vuxna som efter recidiverande episoder av egentlig depression uppnått remission.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden ger måttlig effekt på återfall i depression. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En egentlig depression ska ha varat minst två veckor. Den karakteriseras framförallt av nedstämdhet och minskat intresse samt aptitstörning med viktförändring, sömnsvårigheter, agitation eller hämning, brist på energi, skuld-känslor, försämrad koncentrationsförmåga och suicidtankar. Det finns diagnostiska kriterier enligt såväl ICD 10 som DSM 5. De är likartade men inte identiska.

Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår) definieras utifrån antalet diagnostiska kriterier som är uppfyllda samt utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

Recidiverande egentlig depression i remission karakteriseras av en framgångsrik behandling av flera episoder av egentlig depression där man uppnått remission, vilket inte bara innebär frihet från depressionssymtom utan också återvunnen arbetsförmåga och social funktion.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid.

Återfallsförebyggande KBT syftar till att minska risken för återfall i depression. Ett specifikt utformat program inom detta fält är mindfulnessbaserad kognitiv terapi (mindfulness-based cognitive therapy, MBKT). Metoden lägger stor vikt vid mindfulness-övningar i syfte att öka förmågan hos personerna att uppmärksamma tankar, känslor och kroppsliga symtom med en accepterande hållning. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad KBT eller MBKT.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Hos vuxna med recidiverande egentlig depression i remission ger återfallsförebyggande behandling med KBT

- måttlig minskning av återfall i depression (relativ risk, RR, 0,68, 95% konfidensintervall, KI, 0,54–0,87) jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i återfall i depression (RR 0,79, KI 0,61–1,02) jämfört med antidepressiva läkemedel (begränsat vetenskapligt underlag).

Hos vuxna med recidiverande egentlig depression i remission ger återfallsförebyggande behandling med MBKT

- måttlig minskning av återfall i depression (RR, 0,66, KI 0,53–0,82) jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i återfall i depression (RR 0,80, KI 0,60–1,08) jämfört med antidepressiva läkemedel (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter som kan kopplas till behandlingen.

Vilka studier ingår i granskningen?

I denna granskning ingår en systematisk översikt som inkluderade 16 randomiserade kontrollerade studier (RCT) med KBT och 6 RCT med MBKT [1], samt en nyligen publicerad RCT som jämförde MBKT med antidepressiva läkemedel [2].

De 16 studierna av KBT omfattade totalt 529 deltagare. Individuell KBT studerades i 14 studier, en studie använde KBT i grupp och en gällde internetbaserad KBT. Den form av KBT som testades i flest studier (12 studier) hade betoning på kognitiva interventioner (*cognitive therapy*, CT). Antalet tillfällen av KBT som gavs varierade, men ett minimum var 3 tillfällen.

De 7 studierna av MBKT omfattade totalt 473 deltagare. I samtliga studier hade MBKT implementerats i form av ett grupprogram som omfattade 2 behandlingstimmar under 8 veckor. I några av studierna hade ytterligare uppföljningstillfällen använts.

Deltagarna rekryterades från primärvård, specialistvård och genom annonsering. Studierna har ibland kombinerat åtgärden med sedvanlig behandling

och sedan jämfört med enbart antidepressiva läkemedel eller kombinerat åtgärden med antidepressiva läkemedel och jämfört med enbart antidepressiva läkemedel. I vissa studier har sedvanlig behandling inneburit att en större andel har fått antidepressiva läkemedel, men det har inte skett efter något systematiskt protokoll. Uppföljningstiden varierade mellan 8–156 veckor. Merparten av deltagarna som ingick i studierna var kvinnor (cirka 70 %) och medelåldern var cirka 45 år. I genomsnitt hade deltagarna haft cirka 3–4 tidigare depressionsepisoder.

En uppdaterad litteratursökning genomfördes på Socialstyrelsen 2016-12. Det ledde till att referenslistan uppdaterades med en publikation [3] som inte ändrar effekt eller evidens men stödjer det nuvarande kunskapsunderlaget.

Saknas någon information i studierna?

Översikten redovisar inga effekter på funktionsnivå eller risk för negativa effekter av behandlingen.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Biesheuvel-Leliefeld, KE, Kok, GD, Bockting, CL, Cuijpers, P, Hollon, SD, van Marwijk, HW, et al. Effectiveness of psychological interventions in preventing recurrence of depressive disorder: meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord.* 2015; 174:400-10.
2. Kuyken, W, Hayes, R, Barrett, B, Byng, R, Dalgleish, T, Kessler, D, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy compared with maintenance antidepressant treatment in the prevention of depressive relapse or recurrence (PREVENT): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 386(9988):63-73.
3. Kuyken, W, Warren, FC, Taylor, RS, Whalley, B, Crane, C, Bondolfi, G, et al. Efficacy of Mindfulness-Based Cognitive Therapy in Prevention of Depressive Relapse: An Individual Patient Data Meta-analysis From Randomized Trials. *JAMA Psychiatry.* 2016; 73(6):565-74.

Summering av effekt och evidensstyrka

KBT/KT

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|-------------------------------|---------------------------|---|--|---|---------------|
| Återfall i depression – jämfört med anti-depressiva läkemedel | 451 (8) #1 | | | RR =0,79 95% KI (0,61–1,02) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Oprecisa data (-1) | |
| Återfall i depression – jämfört med sedvanlig behandling | 626 (9) #1 | | | RR 0,68 95% KI (0,54–0,87) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse/Publikationsbias (-1) | Fördel KBT/KT |

MBKT

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|-------------------------------|---------------------------|--|--|--|-------------|
| Återfall i depression – jämfört med anti-depressiva läkemedel | 601 (3) #1,2 | | | RR 0,80 95% KI (0,60–1,08) HR 0,89 95% KI (0,67–1,18) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Oprecisa data (-1) | |
| Återfall i depression – jämfört med sedvanlig behandling | 408 (5) #1 | | | RR = 0,66 95% KI (0,53–0,82) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse /Överförbarhet/Publikationsbias (-1) | Fördel MBKT |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Återfall | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|-----------------------------------|--|---|--|--|----------------------------------|--|
| 1 | Biesheuvel-Leliefeld et al., 2015 | SÖ av 25 studier (RCTs) av psykologiska interventioner för att förhindra återfall efter remission av behandling Sökning gjord till maj 2014 Totalt n = 2055 patienter | Vuxna patienter (18-64 år) som genomgått depressionsbehandling och randomiserats till återfallspreventionsprogram 16 studier berör KBT /KT specifikt 6 studier berör mindfulness-based cognitive therapy (MBKT) | K1: Sedvanlig behandling (TAU) n = 670 K2: Antidepressiv medicinering (ADM) n = 453 I1: KBT/KT n = 529 I2: MBKT n = 261 Uppföljning genomförd i snitt ca 2 år efter randomisering till kontroll resp. intervention | KBT vs. TAU: Risk ratio (RR) = 0,68 95% CI (0,54–0,87) p = 0,002 NNT = 5 KBT vs. ADM: RR = 0,79 95% CI (0,61–1,02) p = 0,07 NNT = 6 MBKT vs. TAU: RR = 0,66 95% CI (0,53–0,82) p < 0,001 NNT = 4 MBKT vs. ADM: RR = 0,80 95% CI (0,60–1,08) p = 0,146 NNT = 9 | Medel | Låg kvalitet på ingående studier enligt författarna till översikten. Publiceringsbias signifikant när det gäller jämförelser mellan psykologiska interventioner (KBT, MBKT, IPT) vs TAU. Effektstorlekarna var väldigt lika för i jämförelsen mellan olika interventioner (IPT, KBT, MBKT) men författarna testar inte detta statistiskt |
| 2 | Kuyken et al., 2015 | RCT som jämför återfallsprevention med mindfulness-based cognitive therapy (MBKT) med fortsatt medicinering (ADM) MBKT inkluderade uttrappning av underhållsmedicinering och 8 sessioner MBKT i grupp | Vuxna (20-79) med återkommande depressioner Var i remission vid studiens start och stod på underhållsmedicinering | K: ADM n = 212 I: MBKT n = 212 | MBKT vs ADM: Hazard ration (HR) = 0,89 95% CI (0,67–1,18) p = 0,41 | Medel | |

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-21 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Ämne: Depression – KBT i återfallsförebyggande syfte | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive neuros*[tiab] or endogenous depression*[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or neurotic depression*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholia[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or mild depression[tiab] or depress*[ti] | 191676 |
| 2 | | prevent*[ti]OR prevention[ot] OR relapse prevention[tiab] OR relapse[ti] OR recurren*[ti] OR relapse prevention[tiab] OR relapse prevention[OT] OR preventing recurrence[tiab] OR preventing recurrence[ot] OR prevent relapse[tiab] OR relapse prophylax*[tiab] | 342793 |
| 3 | | 1 AND 2 | 3627 |
| 4 | | "Cognitive Therapy"[Mesh:NoExp] OR "Behavior Therapy"[Mesh:NoExp] OR cognitive behavi*[tiab] OR cognitive therap*[tiab] OR exposure therap*[tiab] OR psychologich*[tiab] | 189976 |
| 5 | | 3 AND 4 | 687 |
| 6 | | /Filters: Systematic Reviews | 75 |
| 7 | | Filters activated: Randomized Controlled Trial | 221 |
| Uppdaterad 2016-12-21 | | | |
| | | /Filters: Systematic Reviews Publication date from 2014/08/01 | 30 |
| | | Filters activated: Randomized Controlled Trial Publication date from 2014/08/01 | 59 |

| Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-02-05 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Ämne: Depression – KBT i återfallsförebyggande syfte | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "moderate depress*" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression":ti,ab,kw or depression or depressive:ti (Word variations have been searched) | 19156 |
| 2 | | "Cognitive Therapy" OR "cognitive behavior*" OR "cognitive behaviour*" OR "cognitive therap*" OR "exposure therapy" OR "behavior therap*" | 13599 |
| 3 | | "relapse prevention" or "preventing recurrence" or "preventing relapse" or "relapse prophylax*":ti,ab,kw or prevent* or prevention or relapse or recurren*:ti (Word variations have been searched) | 43390 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 | 297 |
| 5 | | CDSR | 2 |

| | | | |
|-----------------------|--|--|----|
| 6 | | DARE | 12 |
| 7 | | HTA | 1 |
| Uppdaterad 2016-12-21 | | | |
| | | CDSR Publication Year from 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) | 2 |
| | | DARE Publication Year from 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) | 1 |
| | | HTA Publication Year from 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) | 1 |

Rad: 88

Tillstånd: Vuxna med recidiverande egentlig depression i remission

Åtgärd: Återfallsförebyggande behandling med antidepressiva läkemedel

Rekommendation

| Bör erbjudas | Kan erbjudas | Kan erbjudas i undantagsfall | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|--------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| 1 2 3 | 4 5 6 7 | 8 9 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda återfallsförebyggande behandling med antidepressiva läkemedel till vuxna som efter recidiverande episoder av egentlig depression uppnått remission.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden ger stor effekt på återfall i depression. Det vetenskapliga underlaget är starkt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En egentlig depression ska ha varat minst två veckor. Den karakteriseras framförallt av nedstämdhet och minskat intresse samt aptitstörning med vikt-förändring, sömnsvårigheter, agitation eller hämning, brist på energi, skuld-känslor, försämrad koncentrationsförmåga och suicidtankar. Det finns diagnostiska kriterier enligt såväl ICD 10 som DSM 5. De är likartade men inte identiska.

Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår) definieras utifrån antalet diagnostiska kriterier som är uppfyllda samt utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

Recidiverande egentlig depression i remission karakteriseras av en framgångsrik behandling av flera episoder av egentlig depression där man uppnått remission, vilket inte bara innebär frihet från depressionssymtom utan också återvunnen arbetsförmåga och social funktion.

Åtgärden är återfallsförebyggande behandling med antidepressiva läkemedel.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med recidiverande egentlig depression i remission ger återfallsförebyggande behandling med antidepressiva läkemedel

- stor minskning av återfall i depression upp till 12 månader (26 procentenheter fler, relativ risk, RR 1,90, 95 % konfidensintervall, KI 1,73–2,08) jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag)
- stor minskning av återfall i depression efter mer än 12 månader (33 procentenheter fler, RR 2,03, KI 1,80–2,28) jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag)

Effekten är kliniskt relevant och förefaller jämförbar mellan olika klasser av antidepressiva farmaka (SSRI, SNRI, TCA) [1, 2].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

De biverkningar som förekommer vid behandling med antidepressiva läkemedel varierar mellan preparat och är väl kända.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt med 97 randomiserade kontrollerade studier [1]. Slutsatserna baseras på 14 450 personer för återfall under de första 12 månaderna och 7 253 personer för återfall efter 12 månader.

Interventionsgruppen randomiserades till dubbelblind återfallsförebyggande behandling av det studerade antidepressiva läkemedlet medan kontrollgruppen randomiserades till dubbelblind återfallsförebyggande behandling med placebo.

Borges sammanställning från 2014 [3] av samtliga återfallsförebyggande behandlingsstudier som tillhandahållits från FDA i registrerings syfte mellan 1987 och 2012 utslöts eftersom samma studier inkluderades i Sim och medarbetares översikt [1]. Borges sammanställning visade på signifikant återfallsförebyggande effekt (absolut riskminskning med 18 procentenheter) av fortsatt antidepressiv behandling [3]. Glue 2010 [2] exkluderades eftersom den omfattade färre studier (n=54) och patienter (n=9 268) än Sim och medarbetares översikt. Även Glue fann en återfallsförebyggande effekt (absolut riskminskning med 22 procentenheter) utan tydliga skillnader mellan preparatklasser.

I Sims granskning ingår ett antal studier som inkluderade patienter med vissa kvarvarande depressionssymtom. Sim gör ingen sensitivitetsanalys för dessa grupper, men en motsvarande analys i Borges visar att det inte föreligger någon signifikant skillnad i behandlingseffekt mellan patienter i remission och patienter med kvarvarande depressionssymtom.

Saknas någon information i studierna?

Subgruppsanalyser utifrån antalet tidigare depressionsepisoder finns inte tillgängliga i den inkluderade systematiska översikten. En meta-regressionsanalys fann dock att antalet tidigare depressionsepisoder inte förklarade behandlingsutfall [1]. Vidare redovisas inte absoluta riskminskningar för specifika preparatklasser.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Sim, K, Lau, WK, Sim, J, Sum, MY, Baldessarini, RJ. Prevention of Relapse and Recurrence in Adults with Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analyses of Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015; 19(2).
2. Glue, P, Donovan, MR, Kolluri, S, Emir, B. Meta-analysis of relapse prevention antidepressant trials in depressive disorders. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry.* 2010; 44(8):697-705.
3. Borges, S, Chen, YF, Laughren, TP, Temple, R, Patel, HD, David, PA, et al. Review of maintenance trials for major depressive disorder: a 25-year perspective from the US Food and Drug Administration. *J Clin Psychiatry.* 2014; 75(3):205-14.

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Återfallsrisk (≤ 12 månaders återfallsförebyggande behandling) | Återfallsrisk (> 12 månaders återfallsförebyggande behandling) | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|--|--|---|--|--|----------------------------------|--|
| 1 | Sim, 2015 | SÖ sökt till Feb 2015. Inkluderar 97 RCT varav 72 rapporterade återfallsförebyggande behandling kortare än ett år (medelduration 33veckor) och 37 rapporterade återfallsförebyggande behandling under mer än ett år (medelduration 27 månader). | Vuxna patienter med unipolär depression som svarat på farmakologisk behandling (n=14 450). Medelålder 48år, 60% kvinnor. Data för mer än 12 månaders återfallsförebyggande behandling fanns för 7 253 patienter. | K: Pillerplacebo I1: Farmakologisk behandling sammanvägt (framförallt TCA, SSRI och SNRI) I2: Subgrupp TCA. I3: Subgrupp SSRI. I4: Subgrupp SNRI. | K: Absolut risk: 49.4% I1: Absolut risk: 23.3% RR > 1 innebär signifikant ökad risk för återfall med placebo. I1 vs K RR: 1.90 KI 1.73 – 2.08; p<0,0001; NNT 4.4 (KI: 3.8 – 5.2). I2: N/A I3: N/A I3: N/A | K: Absolut risk 55.6% I1: Absolut risk: 24.5% RR > 1 innebär signifikant ökad risk för återfall med placebo. I1 vs K RR 2.03 (KI 1.80 – 2.28), p<0,0001; NNT 3.8 (KI 3.3 – 4.6) I2: RR 2.09 (p < .05) I3: RR 2.17 (p < .05) I4: RR 2.10 (p < .05) | Medelhög för båda effektmåten | Relativa risker för återfall uppdelat på typ av farmakologisk behandling redovisas endast för långtidsuppföljning (> 12månader). Översikten redovisar lite information om antal tidigare episoder men sannolikt utgör de inkluderade studierna i majoritet en recidiverande population. Återfall definierad enligt cut-off på skala (HDRS, MADRS eller CGI), ökning med en given procentsats från behandlingsstart eller att man uppfyller diagnoskriterierna. |

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|-------------------------------|---------------------------|--|---------------------------------------|---------------------|--|
| Återfallsrisk (≤ 12 månaders uppföljning) | 14 450 (72), #1 | K: 49.4% | 26.1% | RR 1.90 (KI 1.73 – 2.08), p < .0001; NNT 4.4 (KI 3.8 – 5.2). | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | Stor effekt till fördel för I. Sammanvägd data för flera olika typer av antidepressiva läkemedel, majoriteten av typen TCA, SSRI eller SNRI. |
| Återfallsrisk (> 12 månaders) | 7 253 (37), #1 | K: 55.6% | 31.1% | RR 2.03 (KI 1.80 – 2.28), p < .0001; | Starkt vetenskapligt underlag | | Stor effekt till fördel för I. Sammanvägd data för |

| | | | | | | |
|--------------|--|--|------------------------|------|--|--|
| uppföljning) | | | NNT 3.8 (KI 3.3 – 4.6) | ⊕⊕⊕⊕ | | <p>flera olika typer av antidepressiva läkemedel, majoriteten av typen TCA, SSRI eller SNRI.</p> <p>För dessa preparatgrupper sågs inga skillnader i effektivitet vid långtidsuppföljning.</p> |
|--------------|--|--|------------------------|------|--|--|

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-19

Ämne: Genomgången lindrig till medelsvår depressiv episod, förebyggande behandling med läkemedel

Uppdateringssökning: 2016-03-03

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1 | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Majr] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or depressive episode*[tiab] or mild depression[tiab] or mild-to-moderate depression[tiab] or (depress*[ti] AND (mild[ti] or moderate[ti])) | 92995 |
| 2 | Mesh/FT | "Recurrence"[Mesh] or relapse*[ti] or recurrence*[ti] or secondary prevention[ti] or Secondary prevention[Mesh] or continuation[ti] or maintenance[ti] or relapse prevention[tiab] | 220963 |
| 3 | Mesh/FT | "Antidepressive Agents"[Majr] or antidepressive agent*[tiab] or antidepressant*[tiab] or "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh] or tricyclic antidepress*[tiab] or Nortriptyline[Mesh] or Nortriptyline[tiab] or "Monoamine Oxidase Inhibitors"[Mesh] or MAO inhibitor*[tiab] or monoamine oxidase inhibitor*[tiab] or monoamine reuptake inhibitor*[tiab] | 83871 |
| 4 | Mesh/FT | "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Melatonin/agonists"[Mesh] or melatonin agonist*[tiab] or antidepress*[tiab] OR alaproclate [Supplementary Concept] or alaproclate[tiab] or Citalopram[MeSH Term] or Clomipramine[MeSH Term] or duloxetine [Supplementary Concept] or femoxetine[Supplementary Concept] or Fenfluramine[MeSH Term] or Trazodone[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept] or vortioxetine [Supplementary Concept] or Zimeldine [MeSH Term] or Amoxapine [MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[tiab] or Clomipramine [tiab] or duloxetine[tiab] or femoxetine[tiab] or Fenfluramine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or indalpine[tiab] or milnacipran[tiab] or Norfenfluramine[tiab] or olanzapine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or Trazodone[tiab] or venlafaxine[tiab] or vortioxetine[tiab] or Zimeldine[tiab] or agomelatine[tiab] or escitalopram[tiab] OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] or "Amitriptyline"[Mesh] or amitriptyline[tiab] or "mirtazapine" [Supplementary Concept] or mirtazapine[tiab] | 88663 |
| 5 | | 3 OR 4 | 112540 |
| 6 | | 1 AND 2 AND 5 | 1608 |
| 7 | | 6 NOT (electroconvulsive[ti] or magnet*[ti] or child*[ti] or adolescent*[ti] or lithium[ti]) Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31, English | 412 |

| | | | |
|----|--|---|-----|
| 8 | | Filters activated: Systematic Reviews | 45 |
| 9 | | Filters activated: Randomized Controlled Trial | 104 |
| 10 | | 7 NOT Medline[sb] AND random*[tiab] Publication date from 2014/01/01 to 2015/12/31b] | 8 |

Uppdateringssökning 2016-03-03

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | 7 Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2014/12/01, English | 6 |
| | | 7 Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/12/01, English | 6 |
| | | 7 NOT Medline[sb] AND random*[tiab] Publication date from 2014/12/01 | 9 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-12-23
Ämne: Genomgången lindrig till medelsvår depressiv episod, förebyggande behandling med läkemedel
Uppdateringssökning: 2016-03-03

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|---------------|---|--|
| 1 | FT/ti, ab, kw | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "moderate depression" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" | 11347 |
| 2 | FT/ti | relapse* or recurrence* or "secondary prevention" or continuation or maintenance | 11629 |
| 3 | FT/ti, ab, kw | Antidepressive or antidepressant* or "tricyclic antidepress*" or Nortriptyline or "Monoamine Oxidase Inhibitors" or "MAO inhibitor*" or "monoamine oxidase inhibitor*" or "monoamine reuptake inhibitor*" or "melatonin agonist*" or alaproclate or Citalopram or Clomipramine or duloxetine or femoxetine or Fenfluramine or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or Amoxapine or indalpine or milnacipran or Norfenfluramine or olanzapine or Paroxetine or Sertraline or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or agomelatine or escitalopram OR "Serotonin Uptake Inhibitor*" or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or SSRI* or "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" or amitriptyline or mirtazapine | 18936 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 Publication year 2008-20014 | 88 |
| 5 | FT/ti | electroconvulsive or magnet* or child* or adolescent* or lithium or bipolar* | 48146 |
| 6 | | 4 NOT 5 | 72 DARE 3 CENTRAL 66 |

Uppdateringssökning 2016-03-03

| | | | |
|--|--|---------------------------------|-----------------------------------|
| | | 6 Publication Year from 2014 | CENTRAL 12 HTA 1 |
|--|--|---------------------------------|-----------------------------------|

Rad: 89

Tillstånd: Vuxna med recidiverande egentlig depression i remission

Åtgärd: Återfallsförebyggande elektrokonvulsiv behandling (ECT)

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda återfallsförebyggande elektrokonvulsiv behandling (ECT) till vuxna som efter recidiverande episoder av egentlig depression uppnått remission.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad och åtgärden ger en liten till stor effekt på återfall i depression. Det vetenskapliga underlaget är begränsat. Det finns god klinisk erfarenhet av ECT som återfallsförebyggande behandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En egentlig depression ska ha varat minst två veckor. Den karakteriseras framförallt av nedstämdhet och minskat intresse samt aptitstörning med viktförändring, sömnsvårigheter, agitation eller hämning, brist på energi, skuld-känslor, försämrad koncentrationsförmåga och suicidtankar. Det finns diagnostiska kriterier enligt såväl ICD 10 som DSM 5. De är likartade men inte identiska.

Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår) definieras utifrån antalet diagnostiska kriterier som är uppfyllda samt utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

Recidiverande egentlig depression i remission karakteriseras av en framgångsrik behandling av flera episoder av egentlig depression där man uppnått remission, vilket inte bara innebär frihet från depressionssymtom utan också återvunnen arbetsförmåga och social funktion.

Elektrokonvulsiv behandling (ECT) innebär att man inducerar ett kortvarigt krampanfall under narkos. Behandlingen ges vanligen två till tre dagar per vecka under två till fyra veckors tid. ECT har visat sig ha en stor symptomlindrande effekt framförallt i de svåraste fallen av depression där det är mest angeläget med en effektiv och snabb symptomlindring. Många uppnår dock inte full remission varför det är viktigt att inte avbryta behandlingen för tidigt. Det är också vanligt med recidiv av sjukdomen efter behandlingen varför personen bör följas även efter avslutad ECT behandling. Med återfallsförebyggande elektrokonvulsiv behandling (ECT) menas ECT som ges

för att förebygga återinsjuknande efter att symptomfrihet uppnåtts. Behandlingen brukar då ges med glesare intervall, varannan vecka eller månadsvis.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Hos vuxna med recidiverande egentlig depression i remission ger återfallsförebyggande behandling med ECT i kombination med läkemedel

- liten till stor minskning av återfall (7–46 procentenheter) jämfört med enbart läkemedel (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av återfallsförebyggande behandling med ECT jämfört med placebo eller litium i kombination med nortriptylin hos vuxna med recidiverande egentlig depression i remission.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

ECT är förknippat med illamående, huvudvärk och minnesstörning under behandlingstiden. CORE-studien innehöll en ambitiös neuropsykologisk analys [1]. Det fanns inga varaktiga skillnader i kognitiva funktioner mellan behandlingsgrupperna, vilket också stämmer med resultaten från övriga studier. Det förefaller som att de glesare behandlingarna som ges vid återfallsförebyggande ECT har mindre inverkan på kognitiva funktioner än de tätare behandlingarna som ges för att inducera remission. Det är också tänkbart att personer som upplever minnesstörning av en akut serie ECT tenderar att välja att avstå från att delta i en studie där de kan få ytterligare ECT. Det kan inte uteslutas att enstaka personer skulle kunna drabbas av långvariga minnesstörningar av ECT. Riskerna för allvarliga biverkningar är generellt små, men kan vara högre i vissa riskgrupper. I sällsynta fall kan det förekomma tandskador, sena eller förlängda epileptiska anfall, hjärt-kärl händelser eller dödsfall.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre randomiserade kontrollerade studier och en observationsstudie med kontrollgrupp [2-5]. De flesta deltagarna hade före ECT provat läkemedel utan tillräcklig effekt, och slutsatserna gäller den patientgruppen. De bästa resultaten sågs där återfallsförebyggande ECT kombinerats med läkemedel. Eventuellt kan äldre personer och/eller personer med psykotisk subtyp av depression ha särskilt stor nytta av återfallsförebyggande ECT.

Enbart återfallsförebyggande ECT har jämförts med enbart läkemedel i en relativt stor randomiserad studie av CORE-gruppen [4]. Studien planerades så att resultaten även skulle kunna jämföras med en historisk placebokontrollgrupp från en liknande studie [6]. Andelen återinsjuknade var ungefär lika stor för deltagarna som fick ECT som de som fick litium och nortriptylin medan andelen återinsjuknade var lägre i ECT gruppen än i den historiska

placebokontrollgruppen. Eftersom det endast finns en studie bedöms det vetenskapliga underlaget vara otillräckligt.

I tre RCT [2, 3] med 33, 56 respektive 120 deltagare, som blivit symptomfria med ECT, jämfördes återfallsförebyggande ECT i kombination med läkemedel med enbart läkemedel som återfallsförebyggande behandling. I två av studierna, som pågick två respektive ett år, sågs en signifikant fördel i andelen som återinsjuknade för de som fick kombinationsbehandlingen. Den tredje och största studien pågick i sex månader, och efter fyra initiala ECT behandlingar gavs ECT endast vid begynnande depressiva symtom. Studien visade en fördel för kombinationsbehandling för det primära utfallet, depressionssymtom under uppföljningen. Även andelen återinsjuknande var lägre för kombinationsbehandlingen, men resultatet var inte statistiskt säkert. Skillnaden i återfallsfrekvens var störst i den minsta studien, som inkluderade äldre personer med psykotisk depression, en subgrupp som tenderar att ha särskilt stor nytta av ECT.

I en RCT med 60 personer jämfördes fortsättnings-ECT i kombination med läkemedel, läkemedel i kombination med kognitiv beteendeterapi (KBT) och enbart läkemedel [7]. Ingen signifikant skillnad sågs i andelen återinsjuknade mellan grupperna, men andelen som avbröt studien var lägst i gruppen som fick kombinationen KBT och läkemedel. Studien skiljde sig från övriga studier genom att den också inkluderade personer som förbättrats, men inte uppnått symptomfrihet med ECT och ingår därför inte i granskningen.

Saknas någon information i studierna?

Det behövs studier för att definiera subgrupper av personer som tenderar att ha särskilt stor nytta av återfallsförebyggande ECT. Det behövs också studier som utvärderar om det räcker att ge behandlingen vid tidiga subsyndromala symtom eller om behandlingen även bör ges till helt symptomfria patienter. Optimal längd av behandlingen i olika patientgrupper behöver också studeras.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Smith, GE, Rasmussen, KG, Jr., Cullum, CM, Felmlee-Devine, MD, Petrides, G, Rummans, TA, et al. A randomized controlled trial comparing the memory effects of continuation electroconvulsive therapy versus continuation pharmacotherapy: results from the Consortium for Research in ECT (CORE) study. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(2):185-93.
2. Nordenskjold, A, von Knorring, L, Ljung, T, Carlborg, A, Brus, O, Engstrom, I. Continuation electroconvulsive therapy with pharmacotherapy versus pharmacotherapy alone for prevention of relapse of depression: a randomized controlled trial. *J ECT*. 2013; 29(2):86-92.
3. Navarro, V, Gasto, C, Torres, X, Masana, G, Penades, R, Guarch, J, et al. Continuation/maintenance treatment with nortriptyline versus

- combined nortriptyline and ECT in late-life psychotic depression: a two-year randomized study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008; 16(6):498-505.
4. Kellner, CH, Knapp, RG, Petrides, G, Rummans, TA, Husain, MM, Rasmussen, K, et al. Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(12):1337-44.
 5. Kellner, CH, Husain, MM, Knapp, RG, McCall, WV, Petrides, G, Rudorfer, MV, et al. A Novel Strategy for Continuation ECT in Geriatric Depression: Phase 2 of the PRIDE Study. *Am J Psychiatry*. 2016; 173(11):1110-8.
 6. Sackeim, HA, Haskett, RF, Mulsant, BH, Thase, ME, Mann, JJ, Pettinati, HM, et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285(10):1299-307.
 7. Brakemeier, EL, Merkl, A, Wilbertz, G, Quante, A, Regen, F, Buhrsch, N, et al. Cognitive-behavioral therapy as continuation treatment to sustain response after electroconvulsive therapy in depression: a randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2014; 76(3):194-202.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|-------------------------------|--|---|--|---|---|
| Återfall, jämfört med historisk placebo | 118(1) #1 | 82% | 45 %-enheter | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Ej blindad, historisk placebokontroll från liknande studie med få observationer (Sackeim 2001), dvs observationsstudie med kontrollgrupp (⊕⊕○○), bara en studie |
| Återfall, jämfört med litium och nortriptylin | 184 (1) #1 | 32% | 5 %-enheter | RR 1,2 KI 0,7–1,9, p=0,53 | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Ej blindad, oprecisa data (kliniskt relevant skillnad kan inte uteslutas), bara en studie |
| Återfall, jämfört med läkemedel | 33 (1) #2 56 (1) #3 120 (1) #4 | 51 % 32% 20,3% | 46 %-enheter 29 %-enheter 7%-enheter | RR 2,32 KI 1,03–5,22 RR 1,7 KI 0,6–4,5 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Överensstämmelse (-1) Precision (-1) | Fördel fortsättnings-ECT+läkemedel i kombination jämfört med enbart läkemedel 2 av 3 studier ej blindad, - breda konfidensintervall, få observationer, flest äldre patienter |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Återinsjuknande | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|--------------------|---------------|--|---|---|----------------------------------|---|
| 1 | Kellner 2006 | RCT | 184 Unipolär depression i remission | I:10 ECT under 6 månader K1: Litium och nortriptylin K2: historisk placebogrupp | I: 37% K1: 32%, p=ns K2: 82%, p<0,001 | medelhög | Studien var designad för att kunna använda en placebokontroll ur en annan studie. Visst bortfall. |
| 2 | Navarro, 2008 | RCT | 33 Äldre med unipolär psykisk depression i remission | I:28 ECT samt nortriptylin under 24 månader K: Nortriptylin samt 10 veckors risperidon | I: 5% K: 51% p<0,01 | hög | Visst bortfall försvårar ITT analys |
| 3 | Nordenskjöld, 2013 | RCT | 56 Unipolär eller bipolär sjukdom i remission | I:29 ECT samt läkemedel under 12 månader K: Läkemedel | I: 32% K: 61% p=0,04 | hög | Visst inslag av bipolär depression, ej blindade bedömare |
| 4 | Kellner, 2016 | RCT | 120 äldre med unipolär depression i remission | I: 4 ECT samt venlafaxin och litium K: Venlafaxin och litium | I: 13,1 % K: 20,3 % p=ns | medelhög | Otillräcklig power för utfallet återinsjuknande och visst bortfall |

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-11
 Ämne: Återfallsförebyggande med ECT av egentlig depression efter uppnådd remission efter ECT

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1. | Mesh/FT | "Convulsive Therapy"[Mesh] OR "Electroconvulsive Therapy"[Mesh] OR electric convulsive therap*[tiab] OR electric shock therap*[tiab] OR electroshock[tiab] OR electroconvulsive therap*[tiab] OR ECT[tiab] | 17710 |
| 2. | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depress*[ti] or depressive neuros*[tiab] or endogenous depression*[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or neurotic depression*[tiab] or psychotic depression*[tiab] or non-psychotic depression[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholia[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or severe depression[tiab] or severely depressed[tiab] or treatment-resistant depression[tiab] or medication-resistant depression[tiab] or chronic depression[tiab] or refractory depression[tiab] or depressive episode*[tiab] | 193049 |
| 3. | Mesh/FT | "Recurrence"[Mesh] or relapse*[tiab] or recrudescence*[tiab] or recurrence*[tiab] or secondary prevention[tiab] or continuation[tiab] or maintenance[tiab] | 626235 |
| 4. | | 1 AND 2 AND 3 | 594 |
| 5. | | 4 AND Filters activated: Systematic Reviews, English, Danish, Norwegian, Swedish | 38 (5 valda) |
| 6. | | 4 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2000/01/01 to 2015/12/31, English, Danish, Norwegian, Swedish | 32 |
| 7. | | 4 NOT Medline[sb] | 34 (9 valda) |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-12-11
 Ämne: Återfallsförebyggande med ECT av egentlig depression efter uppnådd remission efter ECT

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|---------------|--|----------------------------|
| 1. | FT/ti, ab, kw | "electric convulsive therap*" or "electroconvulsive therap*" or ECT Publication Year from 2000 to 2014 | 517 |
| 2. | FT/ti, ab, kw | "depressive disorder*" or "major depression*" or MDD or "major depressive" or "depressive neuros*" or "endogenous depression*" or "depressive syndrome*" or "neurotic depression*" or "unipolar depression*" or "psychotic depression" or "non-psychotic depression" or melancholia or "melancholic depression" or "moderate depression" or "severe depression" or "severely depressed" or "treatment-resistant depression" or "medication-resistant depression" or "chronic depression" or "refractory depression" or | 7788 |

| | | | |
|----|-------|--|-------------------------|
| | | "depressive episode*" Publication Year from 2000 to 2014 | |
| 3. | FT/ti | depression not bipolar Publication Year from 2000 to 2014 | 7425 |
| 4. | | 2 OR 3 | 11505 |
| 5. | | relapse* or recrudescence* or recurrence* or secondary prevention or continuation or maintenance Publication Year from 2000 to 2014 | 33856 |
| 6. | | 4 AND 5 | 50 CENTRAL 48 |

Rad: 90

Tillstånd: Vuxna med recidiverande egentlig depression i remission

Åtgärd: Återfallsförebyggande behandling med litium

Rekommendation

| Bör erbjudas | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|---|-------------------|-----------------------------------|-----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda återfallsförebyggande behandling med litium till vuxna som efter recidiverande episoder av egentlig depression uppnått remission.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad och åtgärden ger en stor effekt på återfall i depression och suicidrisk. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.

Kommentar: Behandlingen kräver regelbunden provtagning och det finns risk för biverkningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En egentlig depression ska ha varat minst två veckor. Den karakteriseras framförallt av nedstämdhet och minskat intresse samt aptitstörning med viktförändring, sömnsvårigheter, agitation eller hämning, brist på energi, skuld-känslor, försämrad koncentrationsförmåga och suicidtankar. Det finns diagnostiska kriterier enligt såväl ICD 10 som DSM 5. De är likartade men inte identiska.

Svårighetsgraden (lindrig, medelsvår eller svår) definieras utifrån antalet diagnostiska kriterier som är uppfyllda samt utifrån graden av lidande och påverkan på funktionsförmågan socialt och i arbetslivet.

Recidiverande egentlig depression i remission karakteriseras av en framgångsrik behandling av flera episoder av egentlig depression där man uppnått remission, vilket inte bara innebär frihet från depressionssymtom utan också återvunnen arbetsförmåga och social funktion.

Åtgärden är återfallsförebyggande behandling med litium. Litium är väldokumenterad som behandling vid bipolär affektiv sjukdom och vid mani. Litium som enda behandling har också en svag antidepressiv effekt. Litium har dock såväl akuta biverkningar som biverkningar som uppkommer först efter lång tids behandling. Litium i blodet behöver hållas inom ett smalt intervall för att effekten skall vara optimal utan att biverkningarna blir för påtagliga.

Behandlingen kräver därför regelbundna kontroller av plasmanivåerna. Plasmanivåerna kan snabbt förändras vid förändrad vätskebalans, t.ex. vid intorkning. Litium ges i form av olika salter i perorala beredningar en eller två gånger dagligen.

Vissa personer tolererar inte antidepressiva läkemedel eller har varit i behov av att få elektrokonvulsiv behandling eller litium som tillägg till antidepressiva läkemedel för att uppnå remission. Vissa personer kan också ha en svår sjukdomsbild med påtaglig suicidrisk. För dessa personer kan det vara relevant att ge litium som återfallsförebyggande behandling.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Hos vuxna med recidiverande egentlig depression i remission ger återfallsförebyggande behandling med litium

- stor minskning i återfall (odds kvot, OR, 0,14, 95 % konfidensintervall, KI, 0,02–1,27) jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i återfall (relativ risk, RR, 1,00, 95 % KI 0,81–1,24) jämfört med antidepressiva läkemedel (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- stor minskning på suicidrisk (OR 0,13 95 % KI 0,02–0,76) jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Litiumbehandling ökar risken för överfunktion av bisköldkörteln, sänker urin-koncentrationsförmågan, ger en underfunktion av sköldkörteln och viktuppgång. Njurens filtrationsförmåga påverkas i de flesta fall i liten grad och risken för behov av dialys är ca 0,5 procent hos litiumbehandlade jämfört med 0,2 procent i befolkningen [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 3 systematiska översikter som inkluderade randomiserade kontrollerade studier (RCT) [2-4]. De systematiska översikterna är välgjorda men flera av de ingående studierna är av äldre datum och de enskilda studierna är små, med få observationer. Slutsatserna för litium baseras på 434 personer för återinsjuknande jämfört med antidepressiva läkemedel, 196 personer för återinsjuknande jämfört med placebo och 280 personer för suicid jämfört med placebo.

Två små RCT studier [5, 6] med totalt 113 deltagare ingår inte i granskningen eftersom de utvärderade effekten av litium i kombination med antidepressiva läkemedel jämfört med antidepressiva läkemedel enbart som återfallsförebyggande behandling. I dessa välgjorda studier fann man en stor effekt på risken för återinsjuknande bland personer som uppnått remission med ECT eller litiumbehandling efter att inte förbättrats med antidepressiva läkemedel. Den främsta begränsningen med dessa studier är att de har väldigt få observationer och storleken på effekten är därför mycket osäker.

Det är tänkbart att personer med svårare former av depression med högre suicidrisk eller upprepade skov av depression har större nytta av litium än personer med mildare former av depression [7]. Dessa specifika subgrupper har dock inte utvärderats i de inkluderade studierna.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. McKnight, RF, Adida, M, Budge, K, Stockton, S, Goodwin, GM, Geddes, JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379(9817):721-8.
2. Burgess, S, Geddes, J, Hawton, K, Townsend, E, Jamison, K, Goodwin, G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (2):CD003013.
3. Cipriani, A, Smith, K, Burgess, S, Carney, S, Goodwin, G, Geddes, J. Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (4):CD003492.
4. Cipriani, A, Hawton, K, Stockton, S, Geddes, JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013; 346:f3646.
5. Sackeim, HA, Haskett, RF, Mulsant, BH, Thase, ME, Mann, JJ, Pettinati, HM, et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285(10):1299-307.
6. Bauer, M, Bschor, T, Kunz, D, Berghofer, A, Strohle, A, Muller-Oerlinghausen, B. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(9):1429-35.
7. Bauer, M, Adli, M, Ricken, R, Severus, E, Pilhatsch, M. Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2014; 28(4):331-42.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|-------------------------------|---------------------------|---|--|--|----------------|
| Återfall, jämfört med placebo | 196 (3) #1 | 66% | 21%-enheter | OR 0,14 KI 0,02–1,27 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Överensstämmelse (-1) Precision (-1) | Fördel litium |
| Återfall, jämfört med antidepressiva läkemedel | 434 (7) #2 | 40% | -1%-enheter | RR 1,00 KI 0,81; 1,24 | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Precision (-1) | Ingen skillnad |
| Suicid, jämfört med placebo | 280 (7) #3 | 3,6% | 3,6%-enheter | OR 0,13 KI 0,02–0,76 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Fördel litium |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Återfall | Suicid | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|--------------|---------------------------------------|---|---|--|----------------------------------|---|
| 1 | Burgess 2001 | SÖ av 3 RCT | 196 patienter med unipolär depression | I:Litium K:placebo | 45% intervention 66% kontroll OR 0,14 KI 0,02–1,27 | | låg | Välgjord översikt. Vissa brister i rapporteringen av randomiseringen, ITT rapportering, heterogenitet i studierna, vida konfidensintervall |
| 2 | Cipriani 2006 | SÖ av 7 RCT | 434 patienter med unipolär depression | I:Litium K:Antidepressiva | I:41% K:40% RR 1,00 KI 0,81; 1,24) | | låg | Välgjord översikt. Ev brister i rapportering (randomisering, ITT) Små studier |
| 3 | Cipriani 2013 | SÖ av 7 RCT | 280 unipolär depression | I:Litium K:placebo | | I:0% K:3,6 % OR 0,13 (0,02-0.76) | medelhög | Vissa brister i studiekvalitet (äldre studier med brister i rapportering). Små studier Ovanlig händelse, vitt konfidensintervall för effekten. |

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-11 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Ämne: Återfallsförebyggande av depression med litium | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | "Lithium"[Mesh] OR "Lithium Carbonate"[Mesh] OR "Lithium Compounds"[Mesh:NoExp] or lithium*[tiab] | 40071 |
| 23 | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depress*[ti] or depressive neuros*[tiab] or endogenous depression*[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or neurotic depression*[tiab] or psychotic depression*[tiab] or non-psychotic depression[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholia[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or severe depression[tiab] or severely depressed[tiab] or treatment-resistant depression[tiab] or medication-resistant depression[tiab] or chronic depression[tiab] or refractory depression[tiab] or depressive episode*[tiab] | 193049 |
| 3 | | 1 AND 2 | 3523 |
| 4 | | "Recurrence"[Mesh] or relapse*[tiab] or recrudescence*[tiab] or recurrence*[tiab] or secondary prevention[tiab] or continuation[tiab] or maintenance[tiab] | 626235 |
| 5 | | 3 AND 4 | 687 |
| 6 | | 5 AND Filters activated: Systematic Reviews, English, Danish, Norwegian, Swedish | 43 (6 valda) |
| 7 | | 3 AND Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2000/01/01 to 2015/12/31 | 46 |
| 8 | | 3 NOT Medline[sb] AND (RCT[tiab] or randomized[tiab] or randomised[tiab] or control*[tiab]) Filters: Publication date from 2000/01/01 to 2015/12/31; English, Swedish | 6 |

| Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-12-11 | | | |
|--|---------------|---|----------------------------|
| Ämne: Rad 90 Återfallsförebyggande av depression med litium | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | FT/ti, ab, kw | Lithium* | 517 |
| 2 | FT/ti, ab, kw | "depressive disorder*" or "major depression*" or MDD or "major depressive" or "depressive neuros*" or "endogenous depression*" or "depressive syndrome*" or "neurotic depression*" or "unipolar depression*" or "psychotic depression" or "non-psychotic depression" or melancholia or "melancholic depression" or "moderate depression" or "severe depression" or "severely depressed" or "treatment-resistant depression" or "medication-resistant depression" or "chronic depression" or "refractory depression" or "depressive episode*" Publication Year from 2000 to 2014 | 7788 |
| 3 | FT/ti | depression not bipolar Publication Year from 2000 to 2014 | 7425 |
| 4 | | 2 OR 3 | 11505 |

| | | | |
|--|------------------|--|--------------------------------------|
| | FT/ti, ab, kw | relapse* or recrudescence* or recurrence* or secondary prevention or continuation or maintenance Publication Year from 2000 to 2014 | 33856 |
| | | 4 AND 5 | 74 CDSR 3 DARE 2 CENTRAL 68 |

Behandling vid egentlig depression hos barn och ungdomar

Rad: 17

Tillstånd: Barn och ungdomar med depression

Åtgärd: Psykopedagogisk behandling med fokus på depression

Rekommendation

| Bör erbjudas | Kan erbjudas | Kan erbjudas i undantagsfall | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|--------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| 1 2 3 | 4 5 6 7 | 8 9 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda psykopedagogisk behandling med fokus på depression till barn och ungdomar med depression.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en liten till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden minskar depressionssymtom. Åtgärdens effekt bör utvärderas efter 4–8 veckor och för barn och ungdomar som inte svarar på behandlingen kan åtgärden kombineras eller ersättas med annan behandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Depression hos barn och ungdomar är förhållandevis vanligt och är förknippad med lidande och nedsatt funktion. Den kliniska bilden karakteriseras av ihållande nedstämdhet, irritabilitet, minskat intresse och minskad förmåga att känna glädje. Associerade symtom, som hämning eller agitation, trötthet, energilöshet, sömnproblem, aptitlöshet eller ökad aptit, svårigheter med koncentration och minne, är vanliga, liksom negativa tankar om sig själv. Ytterligare associerade symtom är suicidtankar och risk för suicid. Obehandlad depression, särskilt återkommande depressioner, har en negativ inverkan på barnets funktion, till exempel gentemot kamrater och i skolan, och påverkar barnets långsiktiga utveckling inom många områden negativt.

Psykopedagogisk behandling är en form av familjebaserade samtal där pedagogiska metoder används för undervisning och rådgivning. Åtgärden syftar till att öka familjens (barns, syskons och föräldrars) kunskap om olika symtom eller funktionsnedsättningar samt utveckla deras färdigheter i att hantera sin livssituation. Arbetet sker strukturerat och problemlösande där föräldrarna utgör ett viktigt stöd för att barnet eller ungdomen ska återfå goda rutiner, öka sin aktivitetsnivå, få ett stödjande familjeklimat och för att kraven i skolan ska anpassas. Behandlingen behöver vara strukturerad och ske med

tillräcklig regelbundenhet för att nå bästa effekt. Behandlingen ska föregås av en noggrann kartläggning av den unges livssituation, symtom och funktion, och ska sedan följas upp regelbundet. Personalen behöver ha kunskap om aktuellt sjukdomstillstånd, utbildning i hur behandlingen ska bedrivas och ha tillgång till handledning i metoden. Vid depression fokuseras på tre moment:

- Psykopedagogik som leder till att familjen själv kan bidra till självlärande processer genom att öka förståelsen för hur depression bibehålls och förstärks i vardagen och hur det kan brytas.
- Identifiera faktorer i vardagen och negativa erfarenheter när det gäller aktiviteter och rutiner i skola och familj som leder till ökad stress och i förlängningen nedstämdhet.
- Mobilisera familjen till förändring av de problem och svårigheter som identifierats och etablera goda rutiner för sömn, vardagsaktiviteter och skola samt hjälpa föräldrarna att minska bråk och krav på ungdomen i hemmet.

Målet är att barnet eller ungdomen ökar sin aktivitetsnivå, och få ett stödjande familje- och skolklimat och goda rutiner för mat och sömn.

För många barn och ungdomar kan det vara tillräckligt med psykopedagogisk behandling med inriktning på depressionen som enda behandling. För barn och ungdomar som inte svarar på behandlingen inom 4–8 veckor kan den kombineras eller ersättas med annan behandling.

Metoden beskrivs i Svenska föreningen för barn och ungdomspsykiatri (SFBUPs) riktlinjer och exempelvis deplyftet.se.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till mycket stor svårighetsgrad

Vilken effekt har åtgärden?

Vid depression hos barn och ungdomar ger psykopedagogisk behandling en minskning av depressionssymtom (konsensus).

Vid medelsvår till svår egentlig depression hos barn och ungdomar ger kognitiv beteendeterapi (KBT) eller psykodynamisk terapi (PDT) en kliniskt relevant minskning av depressionssymtom jämfört med psykopedagogisk behandling direkt efter avslutad behandling och kort tid därefter (begränsat vetenskapligt underlag).

Vid medelsvår till svår egentlig depression hos barn och ungdomar ger KBT eller PDT ingen kliniskt relevant skillnad i depressionssymtom jämfört med psykopedagogisk behandling vid 12 månaders uppföljning (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om psykopedagogisk behandling ger effekt på remission eller livskvalitet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information från studier om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Vid litteratursökningen identifierades fyra randomiserade kontrollerade studier som innefattade interventioner med psykopedagogisk inriktning till barn och ungdomar diagnostiserade med depression, mani eller bipolärt syndrom. Några av studierna uppfyllde inte helt inklusionskriterierna för tillståndet och åtgärden och har metodologiska brister.

I en engelsk studie på ungdomar 11–17 år med medelsvår eller svår egentlig depression gavs initialt en kort psykopedagogisk behandling med fokus på information och utbildning om sjukdomen, stöd till familj, uppföljning av symtom, samarbete med skola, samsjuklighet och problemlösning till alla deltagare. Funktionsnivån var kraftigt påverkad av depression och hälften av ungdomarna hade en allvarlig funktionspåverkan. Det var 22 procent av ungdomarna som svarade på några psykopedagogiska samtal. Dessa ungdomar exkluderades och ingick inte i den efterföljande randomiserade kontrollerade studien. De kvarvarande ungdomarna (n=208) fick antingen fluoxetin och fortsatt psykopedagogisk behandling eller fluoxetin och fortsatt psykopedagogisk behandling med tillägg av individuell kognitiv beteendeterapi (KBT). Det var ingen skillnad i respons mellan grupperna efter 7 månader [1]. Eftersom studien inte var designad för att testa effekten av psykopedagogisk behandling jämfört med annan behandling så går det inte att uttala sig om åtgärdens effekt på depressionssymtomen.

I en studie av Miklowitz genomgick 40 barn- och föräldrapar 8 utbildningstillfällen med fokus på att känna igen och hantera tidiga symtom, stresshantering, kommunikationsträning och problemlösningsförmåga [2]. Barnen hade en medelålder på 12 år och diagnostiserades med hjälp av Children Depression Rating Scale – revised (CDRS-R) för depression eller med Young Mania Rating Scale (YMRS) för mani. I utbildningstillfällena ingick utöver deltagarna också familjemedlemmar, såsom föräldrar och eventuella syskon varav minst en av föräldrarna också skulle ha diagnosen bipolärt syndrom och depressionssymtom. Det är troligt att vissa barn som inkluderades hade adhd med affektiva problem eller dystymi snarare än depression. Studien visade att insatsen hade måttlig effekt på maniska symtom (klinisk skattning), men ingen effekt på depressiva symtom (självskattningsskalor) jämfört med att endast få information om sjukdomen vid två tillfällen.

I en studie av Fristad erbjöds en manualbaserad psykopedagogisk utbildning vid 8 tillfällen till 165 familjer med barn 8–11 år med depressions- eller maniska symtom enligt Mood Severity Index (MSI) [3]. Åtgärden innefattade socialt stöd, information om sjukdomen och insatser för att öka förmågan att hantera symtom och konsekvenser av sjukdomen. Studien har allvarliga brister i överförbarhet eftersom barn med denna symtombild sannolikt har adhd med affektiva problem eller dystymi snarare än depression. Studien visade att insatsen i kombination med sedvanlig behandling hade måttlig effekt på maniska symtom och depressionssymtom enligt MSI vid 12 månaders uppföljning jämfört med enbart sedvanlig behandling.

I en studie av Goodyer randomiserades 470 barn och ungdomar i åldrarna 11 till 17 år med medelsvår till svår egentlig depression till en manualbaserad psykoanalytisk korttidsterapi (upp till 28 individuella sessioner och 7 sess-

ioner för förälder/vårdnadshavare under 30 veckors tid), KBT (upp till 20 individuella sessioner och 4 sessioner för familj/förälder/vårdnadshavare under 30 veckors tid), eller en kort psykosocial intervention (8 individuella sessioner och 4 sessioner för familj/förälder/vårdnadshavare under 20 veckors tid), som var avsedd som kontrollbetingelse [4, 5]. De primära hypoteserna var att effekten av den psykoanalytiska terapin inte är kliniskt relevant sämre än effekten av KBT efter 52 veckor, att effekten av den psykoanalytiska behandlingen är överlägsen effekten av KBT vid 86 veckor (12 månaders uppföljning), samt att KBT och den psykoanalytiska behandlingen tillsammans är överlägsna den korta psykosociala interventionen 52 och 86 veckor efter randomiseringen. Studien hade en pragmatisk ansats, vilket innebär att studieupplägget liknar förutsättningarna i klinisk vardag. Behandlingen utfördes av ordinarie personal inom specialiserad öppenvård och deltagarna kan i stort antas motsvara reguljära patienter vad avser depressionens svårighetsgrad (medelsvår till svår), psykiatrisk samsjuklighet (48 %) och antidepressiv läkemedelsbehandling under loppet av psykoterapi (ca 40 %).

Konsensusutlåtande

En konsensuspanel bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden har tagit ställning till följande:

Psykopedagogisk behandling vid depression hos barn och ungdomar ger remission:

- Ja: 68 procent (19 av 28 deltagare)
- Nej: 32 procent (9 av 28 deltagare).

Psykopedagogisk behandling vid depression hos barn och ungdomar kan ha negativa effekter:

- Ja: 32 procent (10 av 31 deltagare)
- Nej: 68 procent (21 av 31 deltagare).

Konsensus uppfylldes inte (75 procent eller fler av paneldeltagarna valde samma svarsalternativ). Av de 9 deltagare som angav att psykopedagogisk behandling inte ger remission uppgav 3 att åtgärden kan förbättra depressionssymtomen. Det innebär att 78 procent (22 av 28 deltagare) ansåg att åtgärden kan minska depressionssymtomen. Av de 9 deltagare som angav att åtgärden inte ger remission var det 4 som ansåg att åtgärden ensam inte är effektiv utan behöver kompletteras med andra behandlingsinsatser.

Tio personer angav att åtgärden kan ge negativa effekter. Det handlade bland annat om risker med otillräcklig kompetens kring tillståndet bland de som utför åtgärden. Vid svårare depression hos barn och ungdomar ansågs det finnas en risk för att annan effektiv behandling fördröjs och att tillståndet förvärras.

Konsensuspanelens uppfattningar om åtgärden

Paneldeltagarna uppfattade att det krävs särskilda förutsättningar för att åtgärden ska fungera väl. Dessa var kopplade till kompetens, utförande, organisation och familjen. Den psykopedagogiska behandlingen ansågs fungera och

användas, men skulle behöva vara mer strukturerad och systematisk för att nå bästa effekt. En organisation som ger utrymme för regelbundna samtal, uppföljning och utvärdering ansågs också viktigt. Förutsättningar måste också ges för multidisciplinärt samarbete och samverkan med skola, samt socialtjänst, speciellt i familjer med sociala svårigheter. Personalen som utför åtgärden behöver gedigen kunskap och kompetens om tillståndet, både utredning och behandling, samt om åtgärden.Handledning sågs som en viktig del för att kunna vara flexibel inom den strukturerade åtgärden.

Paneldeltagarna ansåg att åtgärden behöver anpassas till barnets, ungdomens och familjens förutsättningar. Om det finns psykosociala problem i familjen är det särskilt viktigt att arbeta multidisciplinärt. Panelen ansåg också att det är viktigt att skapa en god allians med såväl barnet och ungdomen som föräldrarna. Ett gott samarbete med föräldrarna ses som en förutsättning för ett gott resultat och en del arbete kan behövas för att motivera både barnet, ungdomen och föräldrarna till att genomföra behandlingen.

Saknas någon information i studierna eller från konsensusförfarandet?

Konsensuspanelen värderade inte effekten av psykopedagogisk behandling i jämförelse med någon annan åtgärd.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Goodyer, I, Dubicka, B, Wilkinson, P, Kelvin, R, Roberts, C, Byford, S, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007; 335(7611):142.
2. Miklowitz, DJ, Schneck, CD, Singh, MK, Taylor, DO, George, EL, Cosgrove, VE, et al. Early intervention for symptomatic youth at risk for bipolar disorder: a randomized trial of family-focused therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013; 52(2):121-31.
3. Fristad, MA, Verducci, JS, Walters, K, Young, ME. Impact of multifamily psychoeducational psychotherapy in treating children aged 8 to 12 years with mood disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66(9):1013-21.
4. Goodyer, IM, Reynolds, S, Barrett, B, Byford, S, Dubicka, B, Hill, J, et al. Cognitive-behavioural therapy and short-term psychoanalytic psychotherapy versus brief psychosocial intervention in adolescents with unipolar major depression (IMPACT): a multicentre, pragmatic, observer-blind, randomised controlled trial. *Health Technol Assess*. 2017; 21(12):1-94.
5. Goodyer, IM, Reynolds, S, Barrett, B, Byford, S, Dubicka, B, Hill, J, et al. Cognitive behavioural therapy and short-term psychoanalytical psychotherapy versus a brief psychosocial intervention in adolescents with unipolar major depressive disorder (IMPACT): a multicentre,

pragmatic, observer-blind, randomised controlled superiority trial. The lancet Psychiatry. 2017; 4(2):109-19.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|---|---|---|--|---|---|
| Maniska symptom (Young Mania Rating Scale) | 40 (1) #1 | -4,38 | 4,35 enheter lägre | Effektstorlek = 0,49 | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) Precision (-1) | Miklowitz et al 2013 Psykopedagogisk behandling jämfört med endast två informationstillfällen. |
| Depressionssymtom (Children Depression Rating Scale – Revised) | 40 (1) #1 | - | - | - | Otillräckligt vetenskapligt ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) Precision (-1) | Miklowitz et al 2013 Effektmått ej angivet/fill-lämbart i artikeln Psykopedagogisk behandling jämfört med endast två informationstillfällen |
| Depressions- och maniska symptom (Mood Severity Index) | 161 (1) #2 | - | 6,48 enheter lägre SE =3,04; 95% KI: 0,48-12,5 | Effektstorlek = 0,53 | Otillräckligt vetenskapligt ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) | Fristad et al 2009 Psykopedagogisk behandling jämfört med sedvanlig behandling. |
| Andel med depressionsdiagnos enligt Kiddie-Sads Jämfört med KBT och PDT | 312 (1) #4 | 52 veckor efter randomisering PDT: 23/87 (27 %); KBT: 23/90 (26 %) | 27/92 (29%) | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Ingen statistiskt säkerställd skillnad. |
| | | 86 veckor efter randomisering (12 mån uppföljn): PDT 14/92 (15 %); KBT 24/95 (25 %) | 27/99 (27%) | | | | |
| Effektmått B – Depressionssymtom enligt MFQ Jämfört med KBT och PDT | 312 (1) #4 | | 52 veckor efter randomisering: PDT och KBT vs PSI Marginal mean difference (95 % KI), -2,81 (-5,79; 0,18) | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) | Ingen kliniskt relevant effektskillnad mellan behandlingarna vid 86 veckor. Vid 52 veckor finns det troligen en kliniskt relevant skillnad till fördel för KBT och PDT. |

| | | | | | | | |
|--|------------|--|---|--|--|---|---|
| | | | 86 veckor efter randomisering: PDT och KBT vs PSI marginal mean difference (95 % KI), -1,90 (-4,92; 1,13) | | | | |
| Effektmått C -Livskvalitet/funktionsförmåga enligt Ho-NOSCA Jämfört med KBT och PDT | 312 (1) #4 | | 52 veckor efter randomisering: PDT och KBT vs PSI Marginal mean difference (95 % KI), -1,15 (-2,60; 0,29) | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Ingen statistiskt säkerställd skillnad. |
| | | | 86 veckor efter randomisering: PDT och KBT vs PSI Marginal mean difference (95 % KI), -0,61 (-1,82; 0,60) | | | | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Maniska symtom | Depressions-symtom | Funktionsförmåga | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|--------------------|-----------------------------------|---|--|---|---|------------------|---|---|
| 1 | Miklowitz, D. 2013 | RCT 40 deltagare Primärvård | 40 personer, medelålder 12.3 ±2.8, range 9-17, 42.5% kvinnor. Diagnosticerad med BD (50%), MDD (42,5%) och cykloid depression (7,5%) samt pågående affektiva symtom. | K: Informationsinsats till familjen, vid 2 tillfällen med fokus på diagnos, osv. (n=19) I: Familjefokuserad utbildning med fokus på triggers och stresshantering; träning med fokus | YMRS (Young Mania Rating Scale) >11 K : Baseline 13.9 12 månader - 4.38 ±6.1 | CDRS-R (Children Depression Rating Scale – Revised) >29 K : Baseline 41.2 12 månader I: | - | För primärstudier per effektmått: Effektmått A: YMRS (Måttlig) Effektmått B: CDRS-R (Måttlig) | USA ITT 12 mån utfallsmått saknas på CDRS-R |

| | | | | | | | | | |
|---|--------------|--------------|--|--|---|--|--|---|---|
| | | | Dessutom minst en nära familjemedlem med diagnosticerad BD I/II och aktiva affektiva symtom (MDD). | på att träna kommunikation samt problemlösningsförmåga; 12h under 4 mån (n=21) | I: Baseline 18.3 12 månader - 8.73 ±10.92 (F[1,98], = 4.55, p= .035) (Cohen's d= .49) skillnad mellan grupperna. Interventionsgruppen tillfrisknade snabbare, tillbringade fler veckor i remission än kontrollgruppen (hazard ratio=2.69, p=.047) | Baseline 38.3 12 månader (F[1,84.1], = 1.52, p= .22) ingen skillnad mellan grupperna | | Populationen är en skarpt selektiv grupp med förmodade allvarliga psykiska funktionsnedsättningar/problem | |
| 2 | Fristad 2009 | RCT N=165 | 165 unga mellan 8 – 11 år, medelålder 10 år i I-gruppen resp 9.8 år i K-gruppen. K; 71% pojkar I: 76 % pojkar med egentlig depression eller dystymi (30%), bipolär I och II (70%), | K: Väntelista och sedvanlig behandling (n=87) I: Familjeutbildning och sedvanlig behandling. Den manualbaserade familjeutbildningen bestod av 8 sessioner x 90 minuter, där varje session bestod av ett tema och där behandlarna i början och i slutet av varje session träffade både barnen och föräldrarna, men i mitten delen träffades barngruppen separat. Tre huvudfokus i familjeutbildningen: ge familjen socialt stöd, information och öka sin förmåga att hantera | | Mood Severity Index (MSI) Score 0-116; <10=minimal symptoms, 11-20=mild symptoms, 21- 35= moderate symptoms, >35= severe symptoms. K: Baseline 31.4 (SD 16.1) I: Baseline 32.5 (SD 13.3) Vid 12 mån hade interventionsgruppen minskat | | För primärstudier per effektmått: Effektmått C:MSI Medelhög | USA ITT Komorbiditet vanligt. Hög andel "vita pojkar". Oklar inremmivering, både via vårdcenter men också mun-till-mun och via flyers. Allvarliga brister i överförbarhet med tanke på de diagnoser och då troligen ADHD med affektiva |

| | | | | | | | | | |
|---|---------------|---|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | symtom och konsekvenser av sjukdomen (skill-building).(n= 78) | | deras MSI score 6.48 mer än kontrollgruppen (SE=3.04; 95% confidence intervall, 0,48-12.48) ($\chi^2=4.55$; $p=.03$) | | pålagringar/dystymi snarare än bipolär sjukdom och depression | |
| 3 | Goodyer, 2007 | RCT, men observationsstudie utan kontrollgrupp i förhållande till att undersöka effekten av psykopedagogisk behandling N=208 | 208 barn och ungdomar 11–17 år. Medelsvår eller svår depression | I: Fluoxetin och fortsatt psykopedagogisk behandling med tillägg av individuell kognitiv beteendeterapi (KBT). K: Fluoxetin och fortsatt psykopedagogisk behandling | | | | RCT studie som inte fokuserar på att utvärdera psykopedagogisk behandling jämfört med någon annan behandling. | |
| 4 | Goodyer, 2016 | Pragmatisk, multicenter RCT. Mätning före, och 6, 12, 36, 52 och 86 veckor efter randomisering. | 470 barn i åldern 11-17 år med pågående medelsvår till svår egentlig depression. Pojkar: 25 %; psykiatrisk komorbiditet: 48 %; självskada någon gång under livet: 53 % | Psykosocial intervention (PSI): Manualbaserad, (8 individuella sessioner och 4 sessioner för familj/förälder/vårdnadshavare under 20 veckors tid), n=158 PDT: Manualbaserad psykoanalytisk korttids terapi (upp till 28 individuella sessioner och 7 sessioner för förälder /vårdnadshavare under 30 veckors tid), n=157 | | Klinisk intervju med Kiddie-SADS för att fastställa diagnosen egentlig depression 52 veckor efter randomisering PSI: 27/92 (29%) PDT: 23/87 (27%); KBT: 23/90 (26%) | Health of the Nation Outcome Scale for Children and Adolescents (HoNOSCA) 52 veckor efter randomisering: PDT och KBT vs PSI Marginal mean difference (95 % KI), -1,15 (-2,60; 0,29) 86 veckor efter randomisering: | Effektmått A - Depressionsdiagnos: Måttlig Effektmått B - Depressionsymtom: Måttlig Effektmått C - Livskvalitet: Måttlig | Effektmått A: Studien hade inte tillräcklig statistisk styrka för detta utfallsmått. Effektmått B: Lägre poäng indikerar lägre grad av depression. Författarna angav 5 poäng som gräns för kliniskt relevant skillnad. Konfidenzintervall |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|--|
| | | | <p>KBT: Manualbaserad KBT (upp till 20 individuella sessioner och 4 sessioner för familj/ förälder/vårdnadshavare under 30 veckors tid), n=155</p> | <p>Ej signifikant skillnad</p> <p>86 veckor efter randomisering: PSI 27/99 (27%), PDT 14/92 (15%); KBT 24/95 (25%)</p> <p>Ej signifikant skillnad</p> <p>Mood and Feelings Questionnaire (MFQ)</p> <p>52 veckor efter randomisering: PDT och KBT vs PSI Marginal mean difference (95 % KI), -2,81 (-5,79; 0,18)</p> <p>86 veckor efter randomisering: PDT och KBT vs PSI marginal mean difference (95 % KI), -1,90 (-4,92; 1,13)</p> | <p>PDT och KBT vs PSI Marginal mean difference (95 % KI), -0,61 (-1,82; 0,60)</p> | <p>för effektskillnaden mellan PDT och KBT vs PSI vid 86 veckor låg inom denna marginal, vilket tyder på att det inte förelåg en kliniskt relevant skillnad. Däremot vid 36 och 52 veckor så korsade konfidensintervallet -5, vilket tyder på att PDT och KBT kan ge kliniskt relevanta skillnader på kort sikt.</p> <p>Lägre poäng indikerar lägre grad av psykosocial funktionsnedsättning.</p> <p>Effektmått C: Ingen definition av kliniskt relevant skillnad var angiven.</p> |
|--|--|--|--|--|---|--|

Konsensuspanel

Deltagare (n):

8 Män

24 Kvinnor

3 Ingen information

Regioner deltagarna representerade (n)

1 Norra

3 Uppsala-Örebro

14 Stockholm

1 Sydöstra

10 Södra

5 Västra

1 Ingen information

Yrken deltagarna representerade (n)

8 Läkare

2 Sjuksköterska

16 Psykolog

6 Socionom

3 Ingen information

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-16

Ämne: Psykopedagogik

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1. | Mesh/FT | "Anxiety"[Mesh:NoExp] OR "Anxiety Disorders"[Mesh] OR genreralized anxiety[tiab] OR generalised anxiety[tiab] OR anxiety[ti] OR anxiety intervention*[tiab] OR anxiety reduction[tiab] OR anxiety disorder*[tiab] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive neuros*[tiab] or endogenous depression*[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or neurotic depression*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholia[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or mild depression[tiab] or depress*[ti] | 285711 |

| | | |
|----|---|---------|
| 2. | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR adolescen*[tiab] OR child*[tiab] OR juvenile[tiab] OR late-teen*[tiab] OR midteen*[tiab] OR mid-teen*[tiab] OR minors[tiab] OR paediatric*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR pre-teen*[tiab] OR preteen*[tiab] OR school[ti] OR teen*[tiab] OR teenage*[tiab] OR underage[tiab] OR young[ti] OR youngster*[tiab] OR youth[tiab] | 2909888 |
| 3. | 1 AND 2 | 70973 |
| 4. | "Patient Education as Topic"[Mesh] OR psychoeducati*[tiab] OR psychoeducati*[ot] OR psycho educati*[tiab] OR psycho educati*[ot] | 73675 |
| 5. | 3 AND 4 | 730 |
| 6. | /Filters: Systematic Reviews | 37 |
| 7. | /Filters activated: Randomized Controlled Trial | 174 |

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-01-29

Ämne: Psykopedagogik

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1. | | MeSH descriptor: [Patient Education as Topic] explode all trees | 6619 |
| 2. | | psychoeducati* or "psycho educati*":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1298 |
| 3. | | 1 OR 2 | 7613 |
| 4. | | adolescen* or child* or juvenile or late-teen* or midteen* or mid-teen* or minors or paediatric* or pediatric* or pre-teen* or preteen* or school or teen* or teenage* or underage or young or youngster* or youth:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 182549 |
| 5. | | 3 AND 4 | 2237 |
| 6. | | anxiety:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 20756 |
| 7. | | MeSH descriptor: [Anxiety Disorders] explode all trees | 2435 |
| 8. | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] explode all trees | 4737 |
| 9. | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder] this term only | 5487 |
| 10. | | MeSH descriptor: [Depression] explode all trees | 46 |
| 11. | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Treatment-Resistant] explode all trees | 15049 |
| 12. | | depression or depressive:ti (Word variations have been searched) | 2435 |
| 13. | | 6-13 (OR) | 39391 |
| 14. | | 13 AND 5 | 340 |
| 15. | | CDSR | 7 |
| 16. | | DARE | 6 |
| 17. | | HTA | 0 |

Rad: 18

Tillstånd: Barn och ungdomar med lindrig egentlig depression

Åtgärd: Mindfulnessbaserad stressreduktion (MBSR) som tillägg till annan behandling

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda MBSR som tillägg till annan behandling till barn och ungdomar med lindrig egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men det finns god klinisk erfarenhet av åtgärden.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Egentlig depression hos barn och ungdomar är förhållandevis vanligt och är förknippad med lidande och nedsatt funktion. Den kliniska bilden karakteriseras av ihållande nedstämdhet, irriterabilitet, minskat intresse och minskad förmåga att känna glädje. Associerade symtom, som hämning eller agitation, trötthet, energilöshet, sömnproblem, aptitlöshet eller ökad aptit, svårigheter med koncentration och minne, är vanliga, liksom negativa tankar om sig själv. Ytterligare associerade symtom är suicidtankar och risk för suicid. Obehandlad egentlig depression, särskilt återkommande depressioner, har en negativ inverkan på barnets funktion, till exempel gentemot kamrater och i skolan, och påverkar barnets långsiktiga utveckling inom många områden negativt. Lindrig egentlig depression kännetecknas av symtom som är färre och mindre uttalade. Den sociala funktionsförmågan är påverkad i lägre utsträckning medan livskvaliteten är klart försämrade.

Mindfulness är en särskild meditationsteknik som bygger på att vara uppmärksam på det som händer just nu. Personer som tar del av dessa insatser tränas i medveten närvaro, i att observera saker och ting som de är i stunden och i att vara i upplevelser i nuet utan att värdera eller döma. I träningen kan det ingå olika meditationstekniker, yogaövningar och diskussioner kring känslor och stress. Olika program har olika fokus. Åtgärden är mindfulnessbaserad stressreduktion (MBSR). De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad MBSR.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av MBSR som tillägg till annan behandling på remission och avbrytande av behandling vid lindrig egentlig depression hos barn och ungdomar.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad kontrollerad studie [1]. Effekten av åtgärden på andel som fortfarande hade en diagnos (remission) utvärderades vid 3-månadersuppföljning för en subgrupp med förstämningssyndrom. Avhopp direkt efter avslutad behandling (8 veckor). utvärderades för hela populationen, vilket inkluderade deltagare med förstämningssyndrom eller ångest-syndrom.

Ingen systematisk översikt identifierades och den inkluderade studien identifierades via andra källor än litteratursökningar i databaser. Studien utvärderade MBSR för 102 deltagare i åldrarna 14–18 år med olika diagnoser (förstämningssyndrom och ångestsyndrom), som rekryterades via öppenvårdsmottagningar. Interventionsgruppen fick MBSR och sedvanlig behandling (inkluderade grupp samt individuell psykoterapi och medicinering) och kontrollgruppen fick sedvanlig behandling. En primär analys gjordes baserad på hela gruppen med olika diagnoser och subgruppsanalyser för respektive syndrom.

Följande studier exkluderades eftersom de inte inkluderade relevant studiedesign [2-6] eller population [7-9].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas tydlig information i studien om deltagarnas diagnos och förekomst av suicidbenägenhet.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Biegel, GM, Brown, KW, Shapiro, SL, Schubert, CM. Mindfulness-based stress reduction for the treatment of adolescent psychiatric outpatients: A randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol.* 2009; 77(5):855-66.
2. Ames, CS, Richardson, J, Payne, S, Smith, P, Leigh, E. Mindfulness-based cognitive therapy for depression in adolescents. *Child and Adolescent Mental Health.* 2014; 19(1):74-8.
3. Burke, CA. Mindfulness-Based Approaches with Children and Adolescents: A Preliminary Review of Current Research in an Emergent Field. *Journal of Child and Family Studies.* 2010; 19(2):133-44.
4. Henje Blom, E, Duncan, LG, Ho, TC, Connolly, CG, LeWinn, KZ, Chesney, M, et al. The development of an RDoC-based treatment program for adolescent depression: "Training for Awareness, Resilience, and Action" (TARA). *Front Hum Neurosci.* 2014; 8:630.

5. Lampe, L, Coulston, CM, Berk, L. Psychological management of unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2013; (443):24-37.
6. Hayes, TB. Diversifying the biological sciences: past efforts and future challenges. *Mol Biol Cell.* 2010; 21(22):3767-9.
7. Liehr, P, Diaz, N. A pilot study examining the effect of mindfulness on depression and anxiety for minority children. *Arch Psychiatr Nurs.* 2010; 24(1):69-71.
8. Mendelson, T, Greenberg, MT, Dariotis, JK, Gould, LF, Rhoades, BL, Leaf, PJ. Feasibility and preliminary outcomes of a school-based mindfulness intervention for urban youth. *J Abnorm Child Psychol.* 2010; 38(7):985-94.
9. Raes, F, Griffith, JW, Van der Gucht, K, Williams, JMG. School-Based Prevention and Reduction of Depression in Adolescents: a Cluster-Randomized Controlled Trial of a Mindfulness Group Program. *Mindfulness.* 2014; 5(5):477-86.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3) | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|-------------------------------|---|--|---|---|--|
| Effektmått A – Andel med DSM-depressionsdiagnos enligt klinikers diagnostisering 3 månader efter behandling (%) | 102 (1) #1 | 57.5% | 31 procentenheter p<,01 till fördel för intervention | RR 0,46 | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) | Populationen är en blandning av mood disorders. |
| Effektmått B – Andel avhopp vid eftermätningen (vecka 8, %) | 102 (1) #1 | 11.5% | 10,5 procentenheter till fördel för kontroll | RR 1,91 | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) | Populationen är en blandning av diagnoser varav 49 % består av "rätt" diagnos. |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Andel med depressionsdiagnos (DSM) | Effektmått B – Andel avhopp | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|---------------------------------------|--|--|--|--|---|--|---|
| 1 | Biegel, Brown, Shapiro, Schubert 2009 | RCT med pre-post-design, och en 3-månaders-uppföljning. Total studie-duration 20 veckor. | 102 tonåringar i åldern 14-18 år (M=15.35, SD=1.20), 73,5% flickor. Rekryterades via öppenvårdsmottagning. Diagnosticerade med mood disorders inklusive depression (49% av samplet), diagnosticerade med ångestdiagnoser (30.4%), övrigt 24.5%. Hög grad av komorbiditet beskrivs. | I: MBSR + Sedvanlig behandling (TAU, n=50). MBSR gavs som tillägg till sedvanlig behandling, 2 h/v under 8 veckor. K: Sedvanlig behandling (TAU, n=52). Denna innefattade individuell eller gruppterapi, och/eller psykotropisk medicinering. | Vid 3 mån. uppföljning, DSM-IV diagnostik ställd av kliniker. Andel tonåringar med fortsatt uppfyllda kriterier för depression/mood disorders efter insatsen: I: 26,5% K: 57,5% P värde<,01 till fördel för interventionen RR=0,46 | Avhopp från behandlingen är baserat på hela populationen, även ungdomar med ångestsyndrom. Avhopp mätt vid eftermätningen (vecka 8): I: n=11 (22,0%) K: n=6 (11,5%) till fördel för kontroll RR=1,91 | Effektmått A: Måttlig Effektmått B: Måttlig | Exklusion: substansmissbruk, psykiatriska eller neurologiska sjukdomar som påverkar medverkan (suicidrisk, hjärnskada, påtaglig kognitiv påverkan). Sedvanlig behandling bestod av individuell eller gruppterapi, och/eller psykotropisk medicinering. |

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-09, uppdaterad 2016-12-20
Ämne: Lindrig egentlig depression, mindfulness i grupp eller individuellt, 0-17 år

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1 | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholic depression[tiab] or depressive episode*[tiab] or mild depression[tiab] or mild-to-moderate depression[tiab] | 95257 |
| 2 | Mesh/FT | "Mindfulness"[Mesh] or mindfulnes*[tiab] or MBCT[tiab] or MBCR[tiab] or "Meditation"[Mesh] | 3323 |
| 3 | Mesh/FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2863290 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3, English | 26 |
| 5 | | 1 AND 2 AND 3, English, 2015-01-01–2016-12-20 | 13 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-01-13, uppdaterad 2016-12-20

Ämne: Lindrig egentlig depression, mindfulness i grupp eller individuellt, 0-17 år

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|---------------|---|----------------------------|
| 1 | FT/ti, ab, kw | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "moderate depress*" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" | 11597 |
| 2 | FT/ti, ab, kw | mindfulness* or meditation or MBCT or MBCR | 1330 |
| 3 | FT/ti, ab, kw | child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth | 145444 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 | 13 CENTRAL 13 |
| 5 | | 1 AND 2 AND 3, 2015-01-01–2016-12-20 | 4 CENTRAL 4 |

Databas: PsycInfo Library Databasleverantör: EBSCO Datum: 2015-01-14, uppdaterad 2016-12-20

Ämne: Lindrig egentlig depression, mindfulness i grupp eller individuellt, 0-17 år

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|-----------------|---|----------------------------|
| 1 | FT/ti DE | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" OR MM "Major Depression" | 76961 |
| 2 | DE FT/ti | DE "Mindfulness" OR DE "Meditation" OR mindfulness* or meditation* or MBCT or MBCR | 6658 |
| 3 | FT/ti, ab | TI (child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth) OR | 746865 |

| | | | |
|---|--|---|----|
| | | AB (child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth) | |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 Academic Journals | 20 |
| 5 | | 1 AND 2 AND 3 Academic Journals, 2015-01-01–2016-12-20 | 10 |

Rad: 19

Tillstånd: Barn och ungdomar med lindrig till medelsvår egentlig depression

Åtgärd: Kognitiv beteendeterapi (KBT)

Rekommendation

| Bör erbjudas | Kan erbjudas | Kan erbjudas i undantagsfall | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|--------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| 1 2 3 | 4 5 6 7 | 8 9 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda KBT till barn och ungdomar med lindrig till medelsvår egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden ger måttlig effekt på diagnosfrihet (remission) och depressionssymtom. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt. I jämförelse med antidepressiva läkemedel ger KBT en minskad risk för biverkningar och minskad suicidrisk.

Kommentar: Åtgärden innefattar inte internetförmedlad eller datorbaserad KBT.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Egentlig depression hos barn och ungdomar är förhållandevis vanligt och är förknippad med lidande och nedsatt funktion. Den kliniska bilden karakteriseras av ihållande nedstämdhet, irritabilitet, minskat intresse och minskad förmåga att känna glädje. Associerade symtom, som hämning eller agitation, trötthet, energilöshet, sömnproblem, aptitlöshet eller ökad aptit, svårigheter med koncentration och minne, är vanliga, liksom negativa tankar om sig själv. Ytterligare associerade symtom är suicidtankar och risk för suicid. Obehandlad egentlig depression, särskilt återkommande depressioner, har en negativ inverkan på barnets funktion, till exempel gentemot kamrater och i skolan, och påverkar barnets långsiktiga utveckling inom många områden negativt.

Lindrig till medelsvår egentlig depression kännetecknas av fler symtom som är mer uttalade med måttlig påverkan på den sociala funktionsförmågan och med färre bibehållna områden. Det innebär ökat lidande och försämrad livskvalitet samt ökad risk för suicid och negativ påverkan på framtida utveckling.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man

kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid. Samarbetet med barnet eller ungdomen kompletteras regelmässigt med föräldrakontakter som, beroende på behov, inriktas på allt från informationsutbyte till insatser som fokuserar på föräldrarnas omvårdnad eller insatser inriktade på barnets trygghet.

Vid egentlig depression är det viktigt att behandlingen fokuserar på beteendeaktivering och att barnet eller ungdomen får lära sig att utmana negativa förväntningar, tankemönster och känslor, samt att behandlingen är inriktad på att förbättra funktionsförmågan.

De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på manualbaserad KBT.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid lindrig till medelsvår egentlig depression hos barn och ungdomar ger KBT

- ingen påvisad skillnad i andelen som uppnår remission jämfört med antidepressiva läkemedel (SSRI) på kort och lång sikt (begränsat vetenskapligt underlag)
- högre andel som uppnår remission (relativ risk, RR 1,38, 95 % konfidensintervall, KI 1,14–1,66) jämfört med sedvanlig behandling, väntelista eller placebo på kort sikt (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad på depressionssymtom jämfört med antidepressiva läkemedel (SSRI) på kort och lång sikt (begränsat vetenskapligt underlag)
- måttlig minskning av depressionssymtom (SMD 0,66, KI 0,40–0,91) jämfört med placebo eller väntelista på kort sikt (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- lägre suicidbenägenhet (SMD -3,12 till -2,89) jämfört med antidepressiva läkemedel (SSRI) på kort och lång sikt (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som avbryter behandling jämfört med antidepressiva läkemedel (SSRI) på kort och lång sikt (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen kliniskt relevant skillnad i depressionssymtom (marginal mean difference 0,58, KI -2,95; 4,10) jämfört med korttids psykodynamisk terapi (PDT) på lång sikt (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av KBT på remission jämfört med korttids PDT.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av KBT på depressionssymtom jämfört med interpersonell terapi (IPT).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår sex studier, varav tre är systematiska översikter och tre randomiserad kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 268–1 289 personer för remission, 268–523 personer för symtomförändringar och 268 personer för suicidbenägenhet och avbrytande av behandling. Interventionsgrupperna fick KBT i grupp eller individuellt. Kontrollgrupperna utgjordes av placebo, väntelista, sedvanlig behandling, korttids psykodynamisk terapi, interpersonell terapi eller antidepressiva läkemedel (SSRI) [1-5].

Två översikter studerade KBT jämfört med placebo, väntelista eller sedvanlig behandling [2, 3], medan en översikt fokuserade på KBT jämfört med antidepressiva läkemedel [1].

I en studie bland barn och ungdomar i åldrarna 11 till 17 år med medelsvår till svår egentlig depression randomiserades 470 till antingen en manualbaserad psykoanalytisk korttidsterapi (upp till 28 individuella sessioner och 7 sessioner för förälder/vårdnadshavare under 30 veckors tid), KBT (upp till 20 individuella sessioner och 4 sessioner för familj/förälder/vårdnadshavare under 30 veckors tid), eller en kort psykosocial intervention (8 individuella sessioner och 4 sessioner för familj/förälder/vårdnadshavare under 20 veckors tid), som var avsedd som kontrollbetingelse. De primära hypoteserna var att effekten av den psykoanalytiska terapin inte är kliniskt relevant sämre än effekten av KBT efter 52 veckor, att effekten av den psykoanalytiska behandlingen är överlägsen effekten av KBT vid 86 veckor (12 månaders uppföljning), samt att KBT och den psykoanalytiska behandlingen tillsammans är överlägsna den korta psykosociala interventionen 52 och 86 veckor efter randomiseringen. Studien hade en pragmatisk ansats, vilket innebär att studieupplägget liknar förutsättningarna i klinisk vardag. Behandlingen utfördes av ordinarie personal inom specialiserad öppenvård och deltagarna kan i stort antas motsvara reguljära patienter vad avser depressionens svårighetsgrad (medelsvår till svår), psykiatrisk samsjuklighet (48 %) och antidepressiv läkemedelsbehandling under loppet av psykoterapin (ca 40 %). Men patientgruppen motsvarar därför inte till fullo den patientgrupp som avses här, nämligen lindrig till medelsvår egentlig depression.

Två studier har undersökt IPT jämfört med KBT bland barn och ungdomar med egentlig depression i Puerto Rico [6, 7]. Båda grupperna fick 12 sessioner av respektive behandlingsmetod. Båda studierna har metodologiska problem och visar på rakt motsatta resultat. I studien som visade fördel för KBT var följsamheten bättre till KBT än IPT och studien var också metodologiskt bättre genomförd.

Följande studier exkluderades eftersom det inte ingick några RCT studier [8], inte utförts någon meta-analys [9-11], inte bara inkluderade RCT studier i meta-analysen [12-14] och inte särredovisade effekten av KBT [15].

En meta-analys av Ebert och medarbetare fokuserar på internetförmedlad eller datorbaserad KBT jämfört med väntelista (2 RCT) eller placebo (2 RCT) för barn och ungdomar med depression [16]. Endast en av de fyra studierna hade diagnostiserade patienter. Studierna hade mestadels låg risk för bias och effekten på depressionssymtomen var stor, men med en relativt hög heterogenitet (Hedges $g=0,76$; 95% KI: 0,41–1,12; NNT=2,44, $I^2=61\%$). En studie hade följt upp deltagarna 6 månader efter behandling, en studie 1 månad och två studier direkt efter avslutad behandling. Underlaget tyder på en

jämförbar effekt som vid sedvanlig KBT behandling jämfört med väntelista eller placebo (SMD 0,66), men det finns försvagade faktorer, som till exempel att deltagarna inte har någon konfirmerad diagnos, som påverkar tillförlitligheten av effekten och om resultatet är överförbart till barn och ungdomar med egentlig depression inom psykiatrin eller övrig hälso- och sjukvård.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas information om säkerhet och avhopp i två av översikterna [2, 3] och det saknas överlag långtidsstudier.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Cox, GR, Callahan, P, Churchill, R, Hunot, V, Merry, SN, Parker, AG, et al. Psychological therapies versus antidepressant medication, alone and in combination for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (11):CD008324.
2. Arnberg, A, Ost, LG. CBT for children with depressive symptoms: a meta-analysis. *Cogn Behav Ther.* 2014; 43(4):275-88.
3. Watanabe, N, Hunot, V, Omori, IM, Churchill, R, Furukawa, TA. Psychotherapy for depression among children and adolescents: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2007; 116(2):84-95.
4. Goodyer, IM, Reynolds, S, Barrett, B, Byford, S, Dubicka, B, Hill, J, et al. Cognitive-behavioural therapy and short-term psychoanalytic psychotherapy versus brief psychosocial intervention in adolescents with unipolar major depression (IMPACT): a multicentre, pragmatic, observer-blind, randomised controlled trial. *Health Technol Assess.* 2017; 21(12):1-94.
5. Goodyer, IM, Reynolds, S, Barrett, B, Byford, S, Dubicka, B, Hill, J, et al. Cognitive behavioural therapy and short-term psychoanalytical psychotherapy versus a brief psychosocial intervention in adolescents with unipolar major depressive disorder (IMPACT): a multicentre, pragmatic, observer-blind, randomised controlled superiority trial. *The Lancet Psychiatry.* 2017; 4(2):109-19.
6. Rossello, J, Bernal, G. The efficacy of cognitive-behavioral and interpersonal treatments for depression in Puerto Rican adolescents. *J Consult Clin Psychol.* 1999; 67(5):734-45.
7. Rossello, J, Bernal, G, Rivera-Medina, C. Individual and Group CBT and IPT for Puerto Rican Adolescents With Depressive Symptoms. *Cultural Diversity & Ethnic Minority Psychology.* 2008; 14(3):234-45.
8. Arnberg, FK, Linton, SJ, Hultcrantz, M, Heintz, E, Jonsson, U. Internet-delivered psychological treatments for mood and anxiety disorders: a systematic review of their efficacy, safety, and cost-effectiveness. *PLoS One.* 2014; 9(5):e98118.
9. Callear, AL, Christensen, H. Systematic review of school-based prevention and early intervention programs for depression. *J Adolesc.* 2010; 33(3):429-38.
10. Nel, PW. The NICE guideline on the treatment of child and adolescent depression: a meta-review of the evidence for individual CBT. *European Journal of Psychotherapy & Counselling.* 2014; 16(3):267-87.

11. Rice, SM, Goodall, J, Hetrick, SE, Parker, AG, Gilbertson, T, Amming, GP, et al. Online and social networking interventions for the treatment of depression in young people: a systematic review. *J Med Internet Res*. 2014; 16(9):e206.
12. Brunwasser, SM, Gillham, JE, Kim, ES. A meta-analytic review of the Penn Resiliency Program's effect on depressive symptoms. *J Consult Clin Psychol*. 2009; 77(6):1042-54.
13. Mychailyszyn, MP, Brodman, DM, Read, KL, Kendall, PC. Cognitive-Behavioral School-Based Interventions for Anxious and Depressed Youth: A Meta-Analysis of Outcomes. *Clinical Psychology: Science and Practice*. 2012; 19(2):129-53.
14. Richardson, T, Stallard, P, Velleman, S. Computerised cognitive behavioural therapy for the prevention and treatment of depression and anxiety in children and adolescents: a systematic review. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2010; 13(3):275-90.
15. Miller, S, Wampold, B, Varhely, K. Direct comparisons of treatment modalities for youth disorders: a meta-analysis. *Psychother Res*. 2008; 18(1):5-14.
16. Ebert, DD, Zarski, AC, Christensen, H, Stikkelbroek, Y, Cuijpers, P, Berking, M, et al. Internet and computer-based cognitive behavioral therapy for anxiety and depression in youth: a meta-analysis of randomized controlled outcome trials. *PLoS One*. 2015; 10(3):e0119895.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|-----------------------------------|---|---|--|--|--|---|---|
| Effektmått A- Remission | 220-268 (2)#2 jämfört med SSRI | Klinisk intervju 76/135 (56,3%) Symtomskala 25/109 (22,9%) | Klinisk intervju 12,7 procentenheter Symtomskala 6,7 procentenheter | Klinisk intervju OR 0,62 (0,28,1,35) Symtomskala (en studie) OR: 0,65 (0,33, 1,28) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | |
| | 48-220 (2)#2 jämfört med SSRI, 6-9 månaders uppföljning | | | Klinisk intervju (en studie) OR: 0,83 (0,27,2,60) Symtomskala (en studie) OR: 1,50 (0,88, 2,58) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | |
| | 1289 (24) #3 jämfört med sedvanlig behandling, väntelista eller placebo | 202/596 (33,89%) | 14,6 procentenheter till fördel för intervention (KBT) | RR 1,38 (1,14,1,66), p=0,0009 till fördel för intervention (KBT) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överförbarhet (-1) | |
| | 312 (1) # 4 Jämfört med korttids-terapi, 12 mån uppföljning Andel som inte längre har en diagnos | 14/92 (15 %) | 10 procentenheter fler | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Inte statistiskt säkerställd |
| Effektmått B- Symtomförändring | 523 (10) #1 jämfört med placebo/väntelista | | Hedges g=0,655 KI: 0,40–0,91 p<,001 till fördel för KBT | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Summerat avdrag på -1 för studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och oprecisa data | |
| | 220-255 (1-2)#2 jämfört med SSRI | | Självskattad SMD 0,16 (-0,69;1,01), p=0,71 Klinikerskattad (en studie) MD 5,76 (KI 3,46; 8,06) | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | Postmätning självskattning, skalmedelvärden 60.58–72.92 Klinikerskattad endast en studie (TADS 2004) |

| | | | | | | | |
|--------------------------------------|--|--------|---|-----------------------|--|---|---|
| | 220-268 (1-2)#2 jämfört med SSRI, 6-9 månaders uppföljning | | Självskattad SMD -0,04 (-0,51; 0,42), p=0,85 Klinikerskattad (en studie) MD 0,05 (KI -2,11; 2,21) | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | 6-9 mån.uppf. självskattning, skalmedelvärden 54.37–67.08 Klinikerskattad endast en studie (TADS 2004) |
| | 312 (1) # 4 Jämfört med korttids-terapi, 12 mån uppföljning | | Marginal mean difference (95 % KI), PDT vs KBT 0,58 (-2,95 till 4,10) | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) | Ingen kliniskt relevant effektskillnad mellan behandlingarna |
| | 184 (2) #5,6 Jämfört med IPT direkt efter avslutad behandling | | 3,7 poäng till fördel för KBT #5 (statistiskt signifikant) 3,6 poäng till fördel för IPT (ej statistiskt signifikant) #6 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överensstämmelse (-2) Precision (-1) | De båda studierna uppvisar nästan exakt samma skillnad mellan metoderna, men åt motsatta håll. |
| Effektmått C- Suicidtankar | 268 (2)#2 jämfört med SSRI | | SMD -3,12 CI: -5,9, -0,33 p=0,028 till fördel för KBT | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | Postmätning skalmedelvärden 14,4-24,2 6-9 mån. uppföljning, skalmedelvärden 12,1–20,9 |
| | 268 (1-2)#2 jämfört med SSRI, 6-9 månaders uppföljning | | SMD -2,89 CI: -5,49,-0,28 p=0,03 till fördel för KBT | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | |
| Effektmått D- Avbryter behandling | 268 (2)#2 jämfört med SSRI | | | OR: 0,61 (0,11, 3,28) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | |
| | 223-268 (2)#2 jämfört med SSRI, 6-9 månaders uppföljning | 24/109 | 28/114 | OR: 1,17 (0,63-2,19) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A- Remission | Effektmått B- Symtomförändring | Effektmått C- Suicidtankar | Effektmått D- Avhopp | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|--------------------|---|--|--|--|---|--|---|---|---|
| 1 | Amberg & Öst, 2014 | SÖ inkl. 10 RCT. 7 studier inkluderade en uppföljningstid som varierade mellan 1-9 månader. | 523 barn i åldrarna 9-12 år med depressiva symptom. Medelålder 10,5 år, 54.2% pojkar. 6 studier från USA, 1 vardera från Kanada, Australien, England, Belgien. 8 studier rekryterade från skolor, 2 från kliniker. | I: Kognitiv beteendeterapi, KBT, 8-18 sessioner, längd 50-90 minuter (n=267). 8 studier grupp-KBT, 7 studier med behandling i skolmiljö. K: Placebo/Väntelista (n=256) | | mätt med (CDI, 8 studier, MFQ 1 studie, CDRS-R, 1 studie): KBT vs VL+Placebo Hedges g: 0,655 CI: 0,40-0,91 p<.001 till fördel för KBT (16 jämförelser) KBT vs Placebo Hedges g: 0,536 KI: 0,02-1,05, p=0,04 till fördel för KBT (5 jämförelser) KBT vs VL Hedges g = 0,694 KI: 0,40-1,00, p<.001 till fördel för KBT (11 jämförelser) | | | Systematisk översikt: Låg till måttlig risk för bias. 4 studier inkluderade på depressionsdiagnos, övriga baserade inklusion på cut-off på Child Depression Inventory (CDI). Ingen skillnad avseende svårighetsgrad mellan studier med diagnostiserade vs de icke-diagnostiserade (p=0,46) Signifikant heterogenitet för samtliga jämförelser. Sensitivitetsanalys: Moderatorer för ES: publiceringsår (senare studier lägre ES), ålder (äldre population större ES), antal sessioner (fler sessioner, högre ES), avhopp och behandlare (fler avhopp och mer erfarenhet, lägre ES). | |
| 2 | Cox, et al, 2014 | SÖ inkl. 11 studier, varav 2 jämförde KBT med antidepressiv mediciner (Melvin 2006 och | 268 Intent-to-treat sample (220 (study completers), (12 -17 år). Studierna gjorda i USA respektive Australien. Effektmått gjorda efter intervention | I (Melvin): KBT Adolescent coping with depression course, Individuella, veckovisa 50-minuters sessioner under 12 veckor, 3 booster sessioner under 3 månader. I (TADS): KBT, 15 st individuella 1-h sessions- | Klinisk intervju, efter behandling OR: 0,62 KI: 0,28,1,35 6-9-månadersuppföljning | Självskattade symptom, efter behandling SMD 0,16 KI: -0,69,1,01, p=ns (n=255) Klinikerskattade symptom efter behandling (TADS, n=220): | Kontinuerligt mått suicid ideation, efter behandling: SMD -3,12 CI: -5,9, -0,33 p=0,028 till fördel för KBT | Efter behandling: OR: 0,61 KI 0,11-3,28 p=0,56 (I: 42/136 (31%), K: 43/135 (32%)) | Systematisk översikt: Låg risk för bias | Klinikerskattade symptom efter beh., endast TADS 2004 (n=220): MD 5,76 (KI 3,46, 8,06) Klinikerskattade symptom vid 6-9 mån. uppföljning, endast TADS 2004 (n=220): MD 0,05 (KI -2,11, 2,21) |

| | | | | | | | | | |
|---|------------------------|--|---|--|--|--|---|---|---|
| | | TADS 2004), | och vid uppföljning (6-12 månader). Analyser på 6-9 månaders uppföljning för depression, depressionssymptom och avhopp, uppföljning upp till 12 månader för suicidtankar. | behandlingsar. 6 ytterligare för delvis tillfrisknade, 3 sessioner där efter. K: Sertraline/Fluoxetin, 1 studie på vardera Sertraline, 25 mg/dag 1 v, ökat till 50 mg/dag. Max dos 100 mg/dag. (Melvin). Fluoxetin, 10 mg/dag som ökas till 40 mg/dag (vecka 8) (TADS). | Klinisk intervju: (Melvin, n=48) OR: 0,83 KI: 0,27, 2,60 Symtomskala med cutoff: (TADS, n=220): OR 1,50 CI: 0,88, 2,58 | MD 5,76 (KI 3,46, 8,06) 6-9 månadersuppföljning SMD -0,04 KI: -0,51, 0,42, p=ns (n=268) Klinikerskattade symptom(TADS, n=220): MD 0,05 (KI -2,11, 2,21) | 6-9 månadersuppföljning SMD -2,89 KI: -5,49,-0,28 p=0,03 till fördel för KBT | 6-9 månadersuppföljning OR: 1,17 KI: 0,63-2,19 (n=223) (I: 28/114, K: 24/109) | Oklar blindning, icke oberoende bedömare. |
| 3 | Watana be, et al, 2007 | SÖ inkl. 27 studier där alla psykoterapier jämförs med placebo, väntelista. 24 jämförelser undersökte KBT. | 1289 barn och ungdomar (693 KBT, 596 kontroll) i åldrarna 9-18 år. Minor eller major depression eller dystymi. | I: KBT i grupp eller individuell K: Väntelista, Sedvanlig behandling, placebo. | Efter behandling: RR 1,38 KI (1,14-1,66) p=,0009 till fördel för KBT 6-12 månadersuppföljning: resultat för icke signifikant skillnad anges bara i text. | | | | Systematisk översikt: Låg risk för bias Patienter med major depression, minor depression dystymi, eller var skattade som deprimerade utifrån skattningsskala. Utfallsmått definierad som avsaknad av diagnos enligt DSM/cut off på olika instrument. Publikationsbias |
| 4 | Goodyer et al, 2016 | Pragmatisk, multicenter RCT. Mätning före, och 6, 12, 36, 52 och 86 veckor | 470 barn i åldrarna 11-17 år med pågående medelsvår till svår egentlig depression. Pojkar: 25 %; psykiatrisk komorbiditet: | PDT: Manualbaserad psykoanalytisk kort-tidsterapi (upp till 28 individuella sessioner och 7 sessioner för förälder /vårdnadshavare under 30 veckors tid), n=157 | Klinisk intervju med Kiddie-SADS för att fastställa egentlig depression Baslinje | Mood and Feelings Questionnaire (MFQ) 52 veckor efter randomisering: Marginal mean difference (95 % KI), PDT vs KBT 0,31 (-3,16 till 3,77) | | Effektmått A -Depressionsdiagnos: Måttlig Effektmått B - Depressions-symtom: Måttlig | Effektmått A: Studien hade inte tillräcklig statistisk styrka för detta utfallsmått. Effektmått B: Lägre poäng indikerar |

| | | | | | | | | | | |
|---|----------------|--|--|--|---|--|--|--|--|--|
| | | efter randomisering. | 48 %; självskada någon gång under livet: 53 % | KBT: Manualbaserad KBT (upp till 20 individuella sessioner och 4 sessioner för familj/förälder/vårdnadshavare under 30 veckors tid), n=155 OBS: Studien inkluderade även en tredje betingelse, en kort psykosocial intervention, som jämfördes med KBT- och PDT-grupperna sammanlagda. Dessa resultat redovisas inte här. | PDT: 156 (100 %); KBT: 154 (100 %) 52 veckor efter randomisering PDT: 23/87 (27 %); KBT: 23/90 (26 %) Ej signifikant skillnad 86 veckor efter randomisering: PDT 14/92 (15 %); KBT 24/95 (25 %) Ej signifikant skillnad | 86 veckor efter randomisering: Marginal mean difference (95 % KI), PDT vs KBT 0,58 (-2,95 till 4,10) | | | lägre grad av depression. Författarna angav 5 poäng som gräns för kliniskt relevant skillnad. Konfidensintervallet för effektskillnaden mellan PDT och KBT vid både 52 och 86 veckor låg inom denna marginal, vilket tyder på att det inte förelåg en kliniskt relevant skillnad. Lägre poäng indikerar lägre grad av psykosocial funktionsnedsättning. Effektmått C: Ingen definition av kliniskt relevant skillnad var angiven. | |
| 5 | Rossello, 2008 | RCT där individuell och grupp KBT och IPT jämfördes (4 | Studie från Puerto Rico med 112 ungdomar 12–18 år (M=14,52, SD=1,85), 55.4% flickor, | I: IPT-A individuellt respektive i grupp (12 sessioner). K: KBT individuellt respektive i grupp (12 sessioner). I analyserna slås KBT grupp + individuell | | CDI förändring: I: 6,9 K: 10,6 p = .016, till fördel för KBT | | | Låg till medelhög | Lägre adherence för individuell IPT (78%) än för individuell KBT (92%) |

| | | | | | | | | | |
|---|----------------|--|---|---|--|---|--|-------------------|--------------------------------------|
| | | betingelser) före och efter behandling. | i Puerto Rico med egentlig depression enligt DSM-III-R eller över cut off 13 på CDI. IPT individuellt (n=31), IPT grupp (n=29), KBT grupp (n=29), KBT individuellt (n=23) | samt IPT grupp + individuell samman | | Grupp- eller individuellt format hade inte olika effekt på utfallet i sig, p=ns. | | | |
| 6 | Rossello, 1999 | RCT i tre månader mellan IPT, KBT och väntelista | Studie från Puerto Rico med 71 ungdomar mellan 13–17 år (M = 14,7, SD = 1,4) som uppfyllde DSM-III-r kriterier för egentlig depression. 54% flickor. | I: IPT-A individuellt (12 sessioner) K1: KBT individuellt (12 sessioner) K2: Väntelista | | CDI förändring: I: 10,4 K1: 6,8 K2: 4,3 p < 0,002 för I vs K2, Cohen's d = 0,91 p = ns för I vs K1 | | Låg till medelhög | Oklart hur randomiseringen gått till |

CDI=child depression inventory (självskattad, validerad instrument), MFQ= Mood and Feelings Questionnaire (självskattad), CDRS-R= Children's Depression Rating Scale-Revised (självskattad), ES=effektstorlek, SMD=standard mean difference, MD=mean difference

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-09
 Ämne: Lindrig till medelsvår egentlig depression, intervention med KBT i grupp eller individuellt, 0-17 år

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1 | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholic depression[tiab] or depressive episode*[tiab] or mild depression[tiab] or mild-to-moderate depression[tiab] or moderate depression[tiab] | 95464 |
| 2 | Mesh/FT | "Cognitive Therapy"[Mesh:NoExp] OR Behavior Therapy[Mesh:NoExp] OR CBT[tiab] OR CT[tiab] OR BT[tiab] OR cognitive therap*[tiab] OR cognitive behavior*[tiab] or behavior therap*[tiab] or behaviour therap*[tiab] or cognitive treatment[tiab] or behavior treatment[tiab] or behaviour treatment[tiab] | 280206 |
| 3 | Mesh/FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2863290 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 | 1083 |
| 5 | | Systematic Reviews, Publication date from 2005/01/01 to 2015/12/31; English | 50 |
| 6 | | Randomized Controlled Trial, Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 221 |
| 7 | | 4 NOT Medline[sb] AND (random*[tiab] or control*[tiab]) | 32 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-01-14
 Ämne: Lindrig till medelsvår egentlig depression, intervention med KBT i grupp eller individuellt, 0-17 år

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|---------------|--|----------------------------|
| 1 | FT/ti, ab, kw | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "moderate depress*" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" or "moderate depression" Publication Year from 2008 to 2015 | 4250 |
| 23 | FT/ti, ab, kw | CBT or "cognitive therap*" or "cognitive behavior*" or "behavior therap*" or "behaviour therap*" or "cognitive treatment" or "behavior treatment" or "behaviour treatment" or "behavioral therap*" | 13808 |
| 3 | FT/ti, ab, kw | child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth | 172346 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 Publication Year from 2008 to 2015 | 329 CDSR 1 DARE 11 |
| 5 | FT/ti | child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth OR school* | |

| | | |
|---|---|----------------|
| 6 | 1 AND 2 AND 5 Publication Year from 2008 to 2015 | CENTRAL 124 |
|---|---|----------------|

| Databas: PsycInfo Databasleverantör: EMBASE Datum: 2015-01-14. | | | |
|--|-----------------|---|-------------------------------|
| Ämne: Lindrig till medelsvår egentlig depression, intervention med KBT i grupp eller individuellt, 0-17 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | FT/ti DE | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" OR MM "Major Depression" | 76966 |
| 2 | DE FT/ti | MM "Cognitive Behavior Therapy" OR MM "Behavior Therapy" OR MM "Cognitive Therapy" OR CBT OR "cognitive therap*" OR "cognitive behavio*" or "behavior therap*" or "behaviour therap*" or "cognitive treatment" or "behavior treatment" or "behaviour treatment" or "behavioral therap*" | 32549 |
| 3 | FT/ti, ab | TI (child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth) OR AB (child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth) | 746865 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 | 565 |
| 5 | FT | TI (random* or control* or systematic or meta-analysis) OR AB (random* or control* or systematic or meta-analysis) | 636528 |
| 6 | | 4 AND 5 Publication year 2008-2015, Academic journals | 119 |

Rad: 20

Tillstånd: Barn och ungdomar med lindrig till medelsvår egentlig depression

Åtgärd: Interpersonell psykoterapi (IPT)

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda IPT till barn och ungdomar med lindrig till medelsvår egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden ger stor effekt på depressionssymtom.

Kommentar: Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av IPT på depressionssymtom på längre sikt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Egentlig depression hos barn och ungdomar är förhållandevis vanligt och är förknippad med lidande och nedsatt funktion. Den kliniska bilden karakteriseras av ihållande nedstämdhet, irritabilitet, minskat intresse och minskad förmåga att känna glädje. Associerade symtom, som hämning eller agitation, trötthet, energilöshet, sömnproblem, aptitlöshet eller ökad aptit, svårigheter med koncentration och minne, är vanliga, liksom negativa tankar om sig själv. Ytterligare associerade symtom är suicidankar och risk för suicid. Obehandlad egentlig depression, särskilt återkommande depressioner, har en negativ inverkan på barnets funktion, till exempel gentemot kamrater och i skolan, och påverkar barnets långsiktiga utveckling inom många områden negativt.

Lindrig till medelsvår egentlig depression kännetecknas av fler symtom som är mer uttalade med måttlig påverkan på den sociala funktionsförmågan och med färre bibehållna områden. Det innebär ökat lidande och försämrad livskvalitet samt ökad risk för suicid och negativ påverkan på framtida utveckling.

Interpersonell psykoterapi (IPT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om psykisk ohälsa, anknytning och sociala relationer. IPT bygger bland annat på forskning om sambandet mellan depression och det sociala sammanhang en person befinner sig i. Stress, konflikter och förluster leder till depression och omvänt gör depression det svårare att behålla och utveckla goda relationer. Genom att aktivt arbeta med att förbättra relationer

eller sörja förluster kommer personen vidare i livet och depressionen hävs. Behandlingen består vanligtvis av 12–16 samtal. IPT för barn och ungdomar är en korttidsbehandling som anpassats för den specifika målgruppen. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad interpersonell terapi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid lindrig till medelsvår egentlig depression hos barn och ungdomar ger IPT

- en minskning av depressionssymptom med 5–6 poäng på HAM-D (Cohen's $d = 0,75-0,86$) vid behandlingens avslut i jämförelse med minimal eller sedvanlig behandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en minskning av självskattade symtom motsvarande cirka 6 poäng på BDI (SMD 0,74, 95% KI 0,41–1,06), vid behandlingens avslut i jämförelse med minimal behandling eller sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av IPT på depressionssymtom jämfört med kognitiv beteendeterapi (KBT).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av IPT på depressionssymtom vid längre uppföljning.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om suicidbenägenhet och avbrytande av behandling.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 6 randomiserade kontrollerade studier [1-6] från en systematisk översikt och nätverksmetaanalys [7]. Två studier som inkluderats i översikten som utvärderar IPT har exkluderats eftersom studierna fokuserar på prevention av depression [8, 9]. I studierna har deltagare exkluderats om de uppfyllt kriterierna för egentlig depression.

Symtomförändringar (både klinikerskattad och självskattad) uppskattades med flera olika skalor i studierna, t.ex. Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Beck Depression Inventory (BDI) och Child Depression Inventory (CDI).

De två studier som bedömdes ha bäst metodologisk kvalitet [1, 2] och även vara mest överförbara till svenska förhållanden var utförda i USA av samma person som skrivit behandlingsmanualen för IPT-A (ungdomsversionen av IPT). Två ytterligare studier var gjorda i Puerto Rico och jämförde IPT med KBT [3, 4] och med väntelista [3]. Dessutom ingick en taiwanesisk studie på ungdomar med suicidtankar [5] och en studie av en grupp av krigsdrabbade ungdomar i Uganda [6].

Saknas någon information i studierna?

Uppföljningsdata saknades i alla inkluderade studier utom en. Bortfallet var stort vid uppföljningen (48 %) resultatet är därför svårt att bedöma. Uppföljningsdata fanns även för de två studierna som exkluderats eftersom deltagarna inte uppfyllde kriteriet för egentlig depression. Följaktligen saknas det studier som utvärderat IPT efter behandlingens slut.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

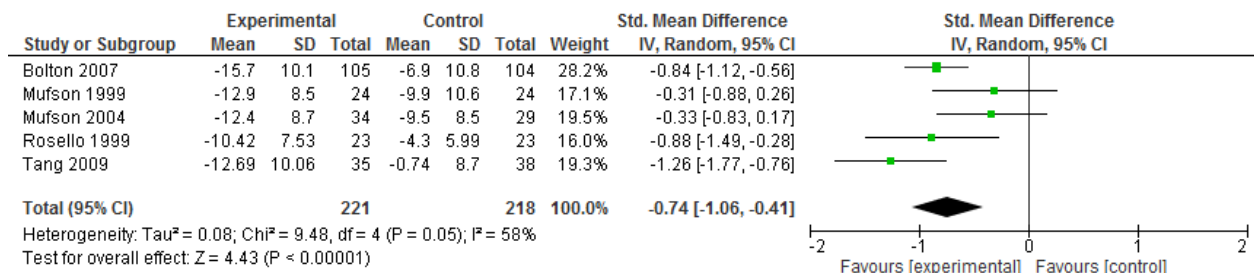
Referenser

1. Mufson, L, Dorta, KP, Wickramaratne, P, Nomura, Y, Olfson, M, Weissman, MM. A randomized effectiveness trial of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Archives of general psychiatry*. 2004; 61(6):577-84.
2. Mufson, L, Weissman, MM, Moreau, D, Garfinkel, R. Efficacy of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Archives of general psychiatry*. 1999; 56(6):573-9.
3. Rossello, J, Bernal, G. The efficacy of cognitive-behavioral and interpersonal treatments for depression in Puerto Rican adolescents. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1999; 67(5):734-45.
4. Rossello, J, Bernal, G, Rivera-Medina, C. Individual and group CBT and IPT for Puerto Rican adolescents with depressive symptoms. *Cultural diversity & ethnic minority psychology*. 2008; 14(3):234-45.
5. Tang, TC, Jou, SH, Ko, CH, Huang, SY, Yen, CF. Randomized study of school-based intensive interpersonal psychotherapy for depressed adolescents with suicidal risk and parasuicide behaviors. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2009; 63(4):463-70.
6. Bolton, P, Bass, J, Betancourt, T, Speelman, L, Onyango, G, Clougherty, KF, et al. Interventions for depression symptoms among adolescent survivors of war and displacement in northern Uganda: a randomized controlled trial. *Jama*. 2007; 298(5):519-27.
7. Zhou, X, Hetrick, SE, Cuijpers, P, Qin, B, Barth, J, Whittington, CJ, et al. Comparative efficacy and acceptability of psychotherapies for depression in children and adolescents: A systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry*. 2015; 14(2):207-22.
8. Young, JF, Mufson, L, Davies, M. Efficacy of Interpersonal Psychotherapy-Adolescent Skills Training: an indicated preventive intervention for depression. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006; 47(12):1254-62.
9. Young, JF, Mufson, L, Gallop, R. Preventing depression: a randomized trial of interpersonal psychotherapy-adolescent skills training. *Depress Anxiety*. 2010; 27(5):426-33.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|--|--|---|--|--|--|
| Depressionssymtom (klinikerskattning) vs minimal insats eller sedvanlig behandling | 111 (2) # 1,2 | 5,5–6,9 poäng minskning före-efter på HAM-D | 4,7– 6,0 poäng till fördel för IPT | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Precision (-1) | Endast två relativt små studier gjorda av författaren till IPT-A manualen |
| Depressionssymtom (självskattning) vs minimal insats, väntelista eller sedvanlig vård | 843 (5) # 1-2, 4-6 | 0,7–9,9 poäng minskning på BDI, 4,3 poäng minskning på CD, 6,9 poäng minskning på APAI, före-efter | 2,9–3,0 poäng på BDI till fördel för IPT i de två metodologiskt starkaste studierna (#1,2) 6,1–12,0 poäng till fördel för IPT i de tre studier med osäkerhet kring överförbarhet. SMD 0,74 95% KI 0,41–1,06 | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Överförbarhet (-1) Precision/Överensstämmelse (-1) | De lägre effektstorlekarna kommer från de metodologiskt starkare och mer överförbara studierna. Skillnaden tycks huvudsakligen bero på att kontrollgruppen i dessa förbättras mer än i de metodologiskt mer osäkra/mindre överförbara studierna. Meta-analys, random effect model, utförd. $I^2=58%$, $p=0,05$ |
| Depressionssymtom (kliner- och självskattad) vs KBT | 184 (2) # 3, 4 | 6,8–10,6 poäng minskning på CDI före - efter | 3,6 poäng till fördel för IPT (ej statistiskt signifikant) #4 3,7 poäng till fördel för KBT #3 (statistiskt signifikant) | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överensstämmelse (-2) Precision (-1) | De båda studierna uppvisar nästan exakt samma skillnad mellan metoderna, men åt motsatta håll. |

Meta-analys – IPT jämfört med minimal insats, väntelista eller sedvanlig vård, depressionssymptom (självskattning)



Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Depressionssymtom | Effektmått B – Självs-kattade symtom | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|---|--|---|---|---|----------------------------------|---|
| 1 | Mufson, 1999 | RCT under 12 veckor | Studie från USA med 48 ungdomar 12–18 år med medel HAM-D 19,2 (SD 7,5) som uppfyllde kriterier för egentlig depression enligt DSM-III-r. Medelålder 15,7 år (SD 1,9), 75% flickor. | I: IPT-A (n=24), 12 sessioner under 12 veckor. K: "Clinical monitoring" (n=24), session månadsvis för att gå igenom symptom och funktion | HAM-D förändring: I: 12,9 K: 6,9 p < .02, Cohen's d = 0,75 | BDI förändring: I: 12,9 K: 9,9 p < .04, Cohen's d = 0,31 | Låg | Inkluderar patienter med komorbid dystymi och/eller ångestsyndrom |
| 2 | Mufson, 2004 | RCT under 16 veckor | Studie från USA med 63 ungdomar med en medel HAM-D på 18,6 (SD 5,5) och som uppfyllt villkoren för egentlig depression enligt DSM-IV. Medelålder 15,1 (SD 1,9), 84% flickor. | I: IPT-A (n=34), 12 sessioner under 12-16 veckor K: TAU (n=29) motsvarande behandling i skolmiljö, stödbaserad rådgivning | HAM-D förändring: I: 10,2 K: 5,5 P=0,04, Cohen's d = 0,86 | BDI förändring: I: 12,4 K: 9,5 p = .14, Cohen's d = 0,34 | Låg | Ingår i föregående riktlinje. Inkluderar patienter med dystymi och andra "depression mood disorders" samt ångestsyndrom |
| 3 | Rosello, 2008 | RCT där individuell och grupp KBT och IPT jämfördes (4 betingelser) | Studie från Puerto Rico med 112 ungdomar 12–18 år (M=14,52, SD=1,85), 55,4% flickor, i Puerto Rico med | I: IPT-A individuellt respektive i grupp (12 sessioner). K: KBT individuellt respektive i | CDI förändring: I: 6,9 K: 10,6 p = .016, till fördel för KBT | | Låg till medelhög | Lägre adherence för individuell IPT (78%) än för individuell KBT (92%) |

| | | | | | | | | |
|---|----------------|---|--|---|--|---|-------------------|---|
| | | före och efter behandling. | egentlig depression enligt DSM-III-R eller över cut off 13 på CDI. IPT individuellt (n=31), IPT grupp (n=29), KBT grupp (n=29), KBT individuellt (n=23) | grupp (12 sessioner). I analyserna slås KBT grupp + individuell samt IPT grupp + individuell samman | Grupp- eller individuellt format hade inte olika effekt på utfallet i sig, p=ns. | | | |
| 4 | Rossello, 1999 | RCT i tre månader mellan IPT, KBT och väntelista | Studie från Puerto Rico med 71 ungdomar mellan 13–17 år (M = 14,7, SD = 1,4) som uppfyllde DSM-III-r kriterier för egentlig depression. 54% flickor. | I: IPT-A individuellt (12 sessioner) K1: KBT individuellt (12 sessioner) K2: Väntelista | | CDI förändring: I: 10,4 K1: 6,8 K2: 4,3 p < 0,002 för I vs K2, Cohen's d = 0,91 p = ns för I vs K1 | Låg till medelhög | Oklart hur randomiseringen gått till |
| 5 | Tang, 2009 | RCT i 6 veckor mellan IPT-A-IN (2 sessioner per vecka) och TAU | Studie från Taiwan med 73 ungdomar mellan 13–18 år (M = 15,3, SD = 1,7) med depressionspoäng på BDI > 19 samt suicidtankar, måttlig till svår ångest och hopplöshet. 66% flickor. | I: IPT-A-IN, modifierad IPT för suicidnära ungdomar K: TAU, stödsamtal med lärare på skolan | | BDI förändring: I: 12,7 K: 0,7 p < 0,001, Cohen's d = 1,27 | Medelhög | Många av ungdomarna uppfyllde inte kriterierna för egentlig depression. Ingen adherence-kontroll. Osäkert om randomiseringen lyckats i fråga om ångestsymptom vid baseline. |
| 6 | Bolton, 2007 | RCT i 16 veckor som jämförde IPT i grupp med aktivitetsbaserad "Creative Play" therapy i grupp och väntelista | Studie från Uganda med 314 ungdomar mellan 14–17 år (M = 15,0, SD = 1,1), 57% flickor, som upplevt krig, blivit förflyttade inom landet och hade symptom som liknade depressionssymptom. | I: IPT-G, gruppterapiversion av IPT. K1: Creative Play therapy, en aktivitetsbaserad intervention som använts med liknande populationer av krigsdrabbade barn tidigare. K2: Väntelista. | | APAI (lokalt skapad depressionsskala) förändring: I: 15,7 K1: 3,6 K2: 6,9 IPT signifikant större effekt än både K1 och K2, Cohen's d = 1,14 mot K1 och 0,84 mot K2. | Medelhög | Ingen adherence-kontroll. Oklart psykometri för depressionsskalan. Oklart om ungdomarna skulle ha uppfyllt depressionsdiagnos enligt diagnostiska kriterier. Mycket osäker överförbarhet till svenska förhållanden. |

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-09 | | | |
|--|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Lindrig till medelsvår egentlig depression, intervention med IPT i grupp eller individuellt, 0-17 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholic depression[tiab] or depressive episode*[tiab] or mild depression[tiab] or mild-to-moderate depression[tiab] or moderate depression[tiab] | 95464 |
| 2 | Mesh/FT | Interpersonal psychotherapy[tiab] or IPT[tiab] or (Interpersonal relations[Mesh] AND "Psychotherapy/methods"[Mesh]) | 7503 |
| 3 | Mesh/FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2863290 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 Publication date from 2005/01/01 to 2015/12/31 | 130 |
| 5 | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2005/01/01 to 2015/12/31 | 11 |
| 6 | | Randomized Controlled Trial; Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 44 |
| 7 | | NOT medline[sb] | 4 |

| Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-01-09 | | | |
|--|---------------|--|----------------------------|
| Ämne: Lindrig till medelsvår egentlig depression, intervention med IPT i grupp eller individuellt, 0-17 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | FT/ti, ab, kw | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "moderate depress*" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" or "moderate depression" Publication Year from 2008 to 2015 | 4250 |
| 2 | FT/ti, ab, kw | "Interpersonal psychotherapy" or IPT or "interpersonal therap*" | 519 |
| 3 | FT/ti | child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth | 55758 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 Publication Year from 2008 to 2015 | 13 CDSR 1 CENTRAL 12 |

| Databas: PsycInfo Databasleverantör: EBSCO Datum: 2015-01-14 | | | |
|--|------------|-----------|----------------------------|
| Ämne: Lindrig till medelsvår egentlig depression, intervention med IPT i grupp eller individuellt, 0-17 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| | | | |

| | | | |
|---|-----------------|--|--------|
| 1 | FT/ti DE | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" OR MM "Major Depression" | 76966 |
| 2 | FT/ti DE | "Interpersonal psychotherapy" or IPT or "interper- sonal therapy" OR DE "Interpersonal psychotherapy" | 471 |
| 3 | FT/ti, ab | TI (child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth) OR AB (child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth) | 746865 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 Publication date 2008-2015 | 36 |

Rad: 21

Tillstånd: Barn och ungdomar med lindrig till medelsvår egentlig depression

Åtgärd: Psykodynamisk korttidsterapi (PDT)

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda psykodynamisk korttidsterapi till barn och ungdomar med lindrig till medelsvår egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Det finns andra alternativa åtgärder som visar mer robusta effekter.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Egentlig depression hos barn och ungdomar är förhållandevis vanligt och är förknippad med lidande och nedsatt funktion. Den kliniska bilden karakteriseras av ihållande nedstämdhet, irritabilitet, minskat intresse och minskad förmåga att känna glädje. Associerade symtom, som hämning eller agitation, trötthet, energilöshet, sömnproblem, aptitlöshet eller ökad aptit, svårigheter med koncentration och minne, är vanliga, liksom negativa tankar om sig själv. Ytterligare associerade symtom är suicidtankar och risk för suicid. Obehandlad egentlig depression, särskilt återkommande depressioner, har en negativ inverkan på barnets funktion, till exempel gentemot kamrater och i skolan, och påverkar barnets långsiktiga utveckling inom många områden negativt.

Lindrig till medelsvår egentlig depression kännetecknas av fler symtom som är mer uttalade med måttlig påverkan på den sociala funktionsförmågan och med färre bibehållna områden. Det innebär ökat lidande och försämrad livskvalitet samt ökad risk för suicid och negativ påverkan på framtida utveckling.

Korttidsbehandling med psykodynamisk terapi (korttids-PDT) fokuserar på affekter och barnet eller ungdomens känslouttryck i terapin. Man arbetar bland annat med så kallat motstånd, tolkar mönster i agerande, lyfter fram det som händer i terapirelationen och ger utrymme för barnet eller ungdomens önsningar, drömmar och fantasier. I PDT läggs stor vikt vid relationen som utvecklas mellan terapeuten och barnet eller ungdomen, och hur deras problematik manifesterar sig i den relationen. Korttidsterapin pågår en till två

gångar i veckan med totalt 10–30 möten. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad korttidsbehandling med psykodynamisk terapi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid lindrig till medelsvår egentlig depression ger psykodynamisk korttids-terapi

- ingen kliniskt relevant skillnad i depressionssymtom enligt MFQ (marginal mean difference 0,58, 95 % KI -2,95; 4,10) jämfört med KBT vid cirka 12 månaders uppföljning (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av korttids-PDT på remission och funktionsförmåga jämfört med KBT och familjeterapi. Det vetenskapliga underlaget är också otillräckligt för att bedöma effekten på depressionssymtom jämfört med familjeterapi.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det finns otillräcklig information om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två randomiserade kontrollerade studier [1-3]. Den ena studien inkluderade 72 deltagare i åldrarna 9 till 15 år [1]. Interventionsgruppen fick ta del av individuell psykodynamisk terapi (antal sessioner för barnet var 16–30 stycken 50-minuters sessioner, och varannan vecka hade föräldern session). Fokus i behandlingen var på interpersonella relationer, stress och dysfunktionella anknytningsmönster. Kontrollgruppen fick ta del av ”Systems Integrated Family Therapy”, det vill säga, familjeterapi (8–14 stycken 90-minuters sessioner med familjen). Fokus i kontrollgruppen låg på familjedysfunktion, men utan någon särskild ansats att ta upp tidig barndom eller intra-psykiska konflikter. I analyserna ingick att jämföra antalet i respektive grupp som hade egentlig depression, dystymi eller en kombination, före och efter behandling.

I den andra studien [2, 3] randomiserades 470 barn och ungdomar i åldrarna 11 till 17 år med medelsvår till svår egentlig depression till en manualbaserad psykoanalytisk korttids-terapi (upp till 28 individuella sessioner och 7 sessioner för förälder/vårdnadshavare under 30 veckors tid), KBT (upp till 20 individuella sessioner och 4 sessioner för familj/förälder/vårdnadshavare under 30 veckors tid), eller en kort psykosocial intervention (8 individuella sessioner och 4 sessioner för familj/förälder/vårdnadshavare under 20 veckors tid), som var avsedd som kontrollbetingelse. De primära hypoteserna var att effekten av den psykoanalytiska terapin inte är kliniskt relevant sämre än effekten av KBT efter 52 veckor, att effekten av den psykoanalytiska behandlingen är överlägsen effekten av KBT vid 86 veckor (12 månaders uppföljning), samt att KBT och den psykoanalytiska behandlingen tillsammans är överlägsna den korta psykosociala interventionen 52 och 86 veckor efter

randomiseringen. Studien hade en pragmatisk ansats, vilket innebär att studieupplägget liknar förutsättningarna i klinisk vardag. Behandlingen utfördes av ordinarie personal inom specialiserad öppenvård och deltagarna kan i stort antas motsvara reguljära patienter vad avser depressionens svårighetsgrad (medelsvår till svår), psykiatrisk samsjuklighet (48 %) och antidepressiv läkemedelsbehandling under loppet av psykoterapin (ca 40 %). Men patientgruppen motsvarar därför inte till fullo den patientgrupp som avses här, nämligen lindrig till medelsvår egentlig depression.

Ett antal studier exkluderades eftersom de inte fokuserade på relevant effektmått [4], population [5, 6], språk [7] eller studiedesign [8, 9]. Det pågår även en studie på ungdomar 16–18 år som kommer att undersöka effekten av att inkludera överföring eller inte i den psykodynamiska terapin [10].

Saknas någon information i studierna?

Ingen information finns om suicidbenägenhet.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Trowell, J, Joffe, I, Campbell, J, Clemente, C, Almqvist, F, Soininen, M, et al. Childhood depression: a place for psychotherapy. An outcome study comparing individual psychodynamic psychotherapy and family therapy. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 16(3):157-67.
2. Goodyer, IM, Reynolds, S, Barrett, B, Byford, S, Dubicka, B, Hill, J, et al. Cognitive-behavioural therapy and short-term psychoanalytic psychotherapy versus brief psychosocial intervention in adolescents with unipolar major depression (IMPACT): a multicentre, pragmatic, observer-blind, randomised controlled trial. *Health Technol Assess*. 2017; 21(12):1-94.
3. Goodyer, IM, Reynolds, S, Barrett, B, Byford, S, Dubicka, B, Hill, J, et al. Cognitive behavioural therapy and short-term psychoanalytic psychotherapy versus a brief psychosocial intervention in adolescents with unipolar major depressive disorder (IMPACT): a multicentre, pragmatic, observer-blind, randomised controlled superiority trial. *The Lancet Psychiatry*. 2017; 4(2):109-19.
4. Garoff, FF, Heinonen, K, Pesonen, A-K, Almqvist, F. Depressed youth: treatment outcome and changes in family functioning in individual and family therapy. *Journal of Family Therapy*. 2012; 34(1):4-23.
5. Weitkamp, K, Daniels, JK, Hofmann, H, Timmermann, H, Romer, G, Wiegand-Grefe, S. Psychoanalytic psychotherapy for children and adolescents with severe depressive psychopathology: preliminary results of an effectiveness trial. *Psychotherapy (Chic)*. 2014; 51(1):138-47.
6. Stice, E, Rohde, P, Gau, JM, Wade, E. Efficacy trial of a brief cognitive-behavioral depression prevention program for high-risk adolescents: effects at 1- and 2-year follow-up. *J Consult Clin Psychol*. 2010; 78(6):856-67.
7. Horn, H, Geiser-Elze, A, Reck, C, Hartmann, M, Stefani, A, Victor, D, et al. Efficacy of psychodynamic short-term psychotherapy for children

- and adolescents with depression. *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie*. 2005; 54(7):578-97.
8. Target, M, Fonagy, P. The efficacy of psychoanalysis for children: prediction of outcome in a developmental context. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994; 33(8):1134-44.
 9. Midgley, N, Kennedy, E. Psychodynamic psychotherapy for children and adolescents: a critical review of the evidence base. *Journal of Child Psychotherapy*. 2011; 37(3):232-60.
 10. Ulberg, R, Hersoug, AG, Hoglend, P. Treatment of adolescents with depression: the effect of transference interventions in a randomized controlled study of dynamic psychotherapy. *Trials*. 2012; 13:159.

Summering av effekt och evidensstyrka, PDT jämfört med familjeterapi

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|--|--|---|--|---|---|
| Effektmått A – Andel med depressionsdiagnos enligt Kiddie-Sads | 72 (1) # 1 | Efter intervention (9 månader) 24,3% | -1,4 procentenheter till fördel för kontrollgruppen p=ns | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Författarna har imputerad data (last observation carried forward) för 4 "lost to follow-up" cases i kontrollgruppen (familjeterapi), vilket utgör hälften av de med depression vid 6-månadersuppföljningen. |
| | | Efter 6-mån. uppföljning (intervention under 9 månader) 18,9% | -18,9 procentenheter till fördel för PDT p<0,01 med LOCF | | | | |
| Effektmått B – Depressionsymtom enligt CDI | 72 (1) # 1 | M=10,76, SD=7,72 (efter 9 månaders intervention), | MD= -4,47 till fördel för kontroll efter intervention p=ns | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | För CDI användes "mean substitution" method, där ITT- samt study-completeranalyser visade att imputeringsmetoden inte förändrade resultaten. |
| | | M=9,08, SD=7,82 (vid 6-månadersuppföljning) | MD=-0,66 till fördel för kontroll vid 6-mån uppföljning p=ns | | | | |
| Effektmått C -Livskvalitet/funktionsförmåga enligt C-GAS | 72 (1) # 1 | M=64,46, SD=9,31 (efter 9 månaders intervention) | MD= 0,7 poäng till fördel för PDT efter intervention p=ns | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | |
| | | M=66,49, SD=9,31 (vid 6-månadersuppföljning) | MD= 2,51 poäng till fördel för PDT vid 6-mån uppföljning p=ns | | | | |

Summering av effekt och evidensstyrka, PDT jämfört med KBT

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|---|---|---|--|---|--|
| Effektmått A – Andel med depressionsdiagnos enligt Kiddie-Sads | 312 (1) #2 | 52 veckor efter randomisering PDT: 23/87 (27 %); KBT: 23/90 (26 %) | | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Ingen statistiskt säkerställd skillnad. |
| | | 86 veckor efter randomisering (12 mån uppföljn): PDT 14/92 (15 %); KBT 24/95 (25 %) | | | | | |
| Effektmått B – Depressionsymtom enligt MFQ | 312 (1) #2 | | 52 veckor efter randomisering: Marginal mean difference (95 % KI), PDT vs KBT 0,31 (-3,16 till 3,77) | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) | Ingen kliniskt relevant effektskillnad mellan behandlingarna |
| | | | 86 veckor efter randomisering (12 mån uppföljn): Marginal mean difference (95 % KI), PDT vs KBT 0,58 (-2,95 till 4,10) | | | | |
| Effektmått C -Livskvalitet/funktionsförmåga enligt HoNOSCA | 312 (1) #2 | | 52 veckor efter randomisering: Marginal mean difference (95 % KI), PDT vs KBT 0,62 (-1,50 till 2,73) | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Ingen statistiskt säkerställd skillnad. |
| | | | 86 veckor efter randomisering (12 mån uppföljn): Marginal mean difference (95 % KI), PDT vs KBT 0,63 (-0,81 till 2,07) | | | | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A -Andel med depressionsdiagnos (DSM) | Effektmått B -Depressionsymtom | Effektmått C -Livskvalitet/funktionsför-måga | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|---------------------|---|--|---|---|---|--|--|--|
| 1 | Trowell et al, 2007 | RCT. Behandling gavs under 9 månader. Mätning före, efter, vid 6-månaders-uppföljning | 72 barn i åldrarna 9-15 år (M=11.71; SD=1.38) med Egentlig depression/dystymi. 62% pojkar. | I: Individuell psykodynamisk terapi (16-30 st 50-minuterssessioner, Medelantal = 24.7) plus individuell föräldrasession (1 varannan gång barnet träffade terapeut), n=35 K: Systemisk familjeterapi (8-14 st 90-minuterssessioner; Medelantal= 11), n=37 | Klinisk intervju med Kiddie-SADS för att få diagnos MDD eller dystymi Baslinje: I: 35 (100%) K: 37 (100%) Efter intervention: I: 9 (25,7%) K: 9 (24,3%) p=ns Vid 6-mån: I= 0 K: 7 (18,9%) p<.01 med LOCF; se kommentar De med enbart egentlig depression Baslinjen I: 32 (91,4%) K: 34 (91,9%) Efter intervention I: 6 (17,1%) K: 8 (21,6%) Vid 6-mån: I= 0 K: 7 (18,9%) | Depressionssymtom mätt med Child Depression Inventory (CDI) Baslinjen: I: 23,00 (SD 7,56) K: 23,84 (SD 7,07) Efter intervention: I: 15,23 (SD 9,47) K: 10,76 (SD 7,72) p = oklart vad gäller mellangruppskillnad Vid 6-mån I: 9,74 (6,15) K: 9,08 (7,82) p = ns mellangruppskillnad p <.05 vad gäller interaktion över tid, där Individuell terapi förbättrades mer efter avslutad behandling till uppföljningen. | The Children's Global Assessment Scale (C-GAS): Baslinjen I: 49,03 (SD 9,21) K: 47,41 (SD 6,33) Efter intervention: I: 65,16 (SD 10,57) K: 64,46 (SD 9,31) Vid 6-mån: I: 69,00 (SD 7,02) K: 66,49 (SD 9,31) p=ns mellangruppskillnad vid uppföljningen | Effektmått A -Depressionsdiagnos: Hög Effektmått B -Depressionsymtom: Måttlig Effektmått C - Livskvalitet: Måttlig | Effektmått A, Författarna har imputerad data (last observation carried forward; LOCF) för 4 "lost to follow-up" cases i kontrollgruppen (familjeterapi), vilket utgör hälften av de med depression Effektmått B, För CDI användes "mean substitution" method, där ITT- samt study-completeranalyser visade att imputeringsmetoden inte förändrade resultaten. |

| | | | | | | | | | |
|---|-------------------|---|--|--|---|---|---|--|--|
| 2 | Goody et al, 2016 | Pragmatisk, multicenter RCT. Mätning före, och 6, 12, 36, 52 och 86 veckor efter randomisering. | 470 barn i åldrarna 11-17 år med pågående medelsvår till svår unipolär depression. Pojkar: 25 %; psykiatrisk komorbiditet: 48 %; självskada någon gång under livet: 53 % | PDT: Manualbaserad psykoanalytisk korttidsterapi (upp till 28 individuella sessioner och 7 sessioner för förälder/vårdnadshavare under 30 veckors tid), n=157 KBT: Manualbaserad KBT (upp till 20 individuella sessioner och 4 sessioner för familj/förälder/vårdnadshavare under 30 veckors tid), n=155 OBS: Studien inkluderade även en tredje befinnelse, en kort psykosocial intervention, som jämfördes med KBT- och PDT-grupperna sammanslagna. Dessa resultat redovisas inte här. | Klinisk intervju med Kiddie-SADS för att fastställa diagnosen egentlig depression Baslinje PDT: 156 (100 %); KBT: 154 (100 %) 52 veckor efter randomisering PDT: 23/87 (27 %); KBT: 23/90 (26 %) Ej signifikant skillnad 86 veckor efter randomisering: PDT 14/92 (15 %); KBT 24/95 (25 %) Ej signifikant skillnad | Mood and Feelings Questionnaire (MFQ) 52 veckor efter randomisering: Marginal mean difference (95 % KI), PDT vs KBT 0,31 (-3,16 till 3,77) 86 veckor efter randomisering: Marginal mean difference (95 % KI), PDT vs KBT 0,58 (-2,95 till 4,10) | Health of the Nation Outcome Scale for Children and Adolescents (HoNOSCA) 52 veckor efter randomisering: Marginal mean difference (95 % KI), PDT vs KBT 0,62 (-1,50 till 2,73) 86 veckor efter randomisering: Marginal mean difference (95 % KI), PDT vs KBT 0,63 (-0,81 till 2,07) | Effektmått A -Depressionsdiagnos: Måttlig Effektmått B -Depressionssymtom: Måttlig Effektmått C -Livskvalitet: Måttlig | Effektmått A: Studien hade inte tillräcklig statistisk styrka för detta utfallsmått. Effektmått B: Lägre poäng indikerar lägre grad av depression. Författarna angav 5 poäng som gräns för kliniskt relevant skillnad. Konfidensintervallet för effektskillnaden mellan PDT och KBT vid både 52 och 86 veckor låg inom denna marginal, vilket tyder på att det inte förelåg en kliniskt relevant skillnad. Lägre poäng indikerar lägre grad av psykosocial funktionsnedsättning. Effektmått C: Ingen definition av kliniskt relevant skillnad var angiven. |
|---|-------------------|---|--|--|---|---|---|--|--|

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-09, uppdaterad 2017-01-02 | | | |
|---|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Lindrig till medelsvår egentlig depression, psykodynamisk terapi, 0-17 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholic depression[tiab] or depressive episode*[tiab] or mild depression[tiab] or mild-to-moderate depression[tiab] or moderate depression[tiab] | 95464 |
| 2 | Mesh/FT | psychodynamic short-term psychotherapy[tiab] or Time-limited psychotherapy[tiab] or Ego-orientated individual therapy[tiab] or Psychodynamic orientated supportive therapy[tiab] or Time-limited psychoanalytic child psychotherapy[tiab] or Cognitive analytic therapy[tiab] or play psychotherapy[tiab] or "Play Therapy"[Mesh] or "Psychotherapy, Psychodynamic"[Mesh] OR "Psychoanalytic Therapy"[Mesh] OR "Psychotherapy, Brief"[Mesh] or psychodynamic therap*[tiab] or psychodynamic psychotherap*[tiab] or dynamic therap*[tiab] or dynamic psychotherap*[tiab] or psychoanalytic therap*[tiab] or psychoanalytic psychotherap*[tiab] or analytic therap*[tiab] or analytic psychotherap*[tiab] or group analy*[tiab] | 22524 |
| 3 | Mesh/FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2863290 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 | 285 |
| 5 | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2005/01/01 to 2015/12/31 | 6 |
| 6 | | Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 29 |
| 7 | | NOT medline[sb] | 6 |
| 8 | | 1 AND 2 AND 3 Publication date 2015-01-01–2017-01-02 | 7 |

| Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-01-15, uppdaterad 2017-01-02 | | | |
|---|---------------|---|----------------------------|
| Ämne: Lindrig till medelsvår egentlig depression, psykodynamisk terapi < 18 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | FT/ti, ab, kw | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "moderate depress*" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" or "moderate depression" Publication Year from 2008 to 2015 | 4250 |
| 2. | FT/ti, ab, kw | "psychodynamic short-term psychotherapy*" or "Time-limited psychotherapy*" or "Ego-orientated individual therap*" or "Psychodynamic orientated supportive therap*" | 1541 |

| | | | |
|----|---------------|--|--------------------------------------|
| | | or "Time-limited psychoanalytic child psychotherapy*" or "Cognitive analytic therap*" or "play psychotherapy*" or "plat therap*" or "psychodynamic therap*" or "psychodynamic psychotherap*" or "dynamic therap*" or "dynamic psychotherap*" or "psychoanalytic therap*" or "psychoanalytic psychotherap*" or "analytic therap*" or "analytic psychotherap*" or "group analy*" | |
| 3. | FT/ti, ab, kw | child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth | 172347 |
| 4. | | 1 AND 2 AND 3 | 22 CDSR 1 DARE 1 CENTRAL 20 |
| 5. | | 1 AND 2 AND 3 Publication date 2015-01-01–2017-01-02 | 2 CDSR 0 DARE 0 CENTRAL 2 |

Databas: PsycInfo Databasleverantör: EBSCO Datum: 2015-01-14, uppdaterad 2017-01-02

Ämne: Lindrig till medelsvår egentlig depression, psykodynamisk psykoterapi 0-17 år

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|-----------------|---|----------------------------|
| 1. | FT/ti DE | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" OR MM "Major Depression" | 76966 |
| 2. | DE FT/ti | (DE "Psychodynamic Psychotherapy") OR (MM "Psychoanalysis") OR TI "psychodynamic short-term psychotherapy*" or "Time-limited psychotherapy*" or "Ego-orientated individual therap*" or "Psychodynamic orientated supportive therap*" or "Time-limited psychoanalytic child psychotherapy*" or "Cognitive analytic therap*" or "play psychotherapy*" or "plat therap*" or "psychodynamic therap*" or "psychodynamic psychotherap*" or "dynamic therap*" or "dynamic psychotherap*" or "psychoanalytic therap*" or "psychoanalytic psychotherap*" or "analytic therap*" or "analytic psychotherap*" or "group analy*" | 44442 |
| 3. | FT/ti, ab | TI (child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth) OR AB (child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth) | 746865 |
| 4. | | 1 AND 2 AND 3 Publication date 2008-2015; Academic journals | 44 |
| 5. | | 1 AND 2 AND 3 Publication date 2015-01-02–2017-01-02 Academic journals | 2 |

Rad: 22

Tillstånd: Barn och ungdomar med lindrig till medelsvår egentlig depression

Åtgärd: Systemisk familjeterapi

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Ikke-göra | FoU | |

Hälso- och sjukvården bör inte erbjuda systemisk familjeterapi till barn och ungdomar med lindrig till medelsvår egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att uttala sig om åtgärdens effekt på depression trots att metoden har använts under lång tid.

Kommentar: Systemiskt familjeterapi kan dock ges som tillägg till behandling specifikt riktad mot depression.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Egentlig depression hos barn och ungdomar är förhållandevis vanligt och är förknippad med lidande och nedsatt funktion. Den kliniska bilden karakteriseras av ihållande nedstämdhet, irriterabilitet, minskat intresse och minskad förmåga att känna glädje. Associerade symtom, som hämning eller agitation, trötthet, energilöshet, sömnproblem, aptitlöshet eller ökad aptit, svårigheter med koncentration och minne, är vanliga, liksom negativa tankar om sig själv. Ytterligare associerade symtom är suicidtankar och risk för suicid. Obehandlad egentlig depression, särskilt återkommande depressioner, har en negativ inverkan på barnets funktion, till exempel gentemot kamrater och i skolan, och påverkar barnets långsiktiga utveckling inom många områden negativt.

Lindrig till medelsvår egentlig depression kännetecknas av fler symtom som är mer uttalade med måttlig påverkan på den sociala funktionsförmågan och med färre bibehållna områden. Det innebär ökat lidande och försämrad livskvalitet samt ökad risk för suicid och negativ påverkan på framtida utveckling.

I systemisk familjeterapi arbetar man med familjemedlemmarna kring en person med ett problem. Syftet med att arbeta med hela eller delar av familjen är att skapa möjligheter att lösa problem eller svåra omständigheter i familjen, där fokus vanligen ligger på kommunikation, språk, samspel, regler och roller.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av systemisk familjeterapi på effektmåten remission, depressionssymtom och funktionsförmåga eller livskvalitet jämfört med aktiva kontroller (icke styrande klientcentrerad terapi, kognitiv beteende terapi, KBT, eller psykodynamisk terapi, PDT).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Suicidbenägenhet, bedömd med hjälp av K-SADS, minskade för samtliga deltagare oavsett erbjuden åtgärd i studien av Brent och medarbetare [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två randomiserade kontrollerade studier [1, 2]. Slutsatserna baseras på 66–173 personer för utfallen remission (andel som fortfarande hade en depressionsdiagnos), 72–179 personer för depressionssymtom och 72 personer för funktionsförmåga eller livskvalitet.

Interventionsgruppen i studien av Brent och medarbetare fick systemisk familjebeteendeterapi (SBFT, Systemic Behavior Family Therapy) i 12–16 sessioner, medan kontrollgrupperna fick antingen klientcentrerad, icke-styrande terapi eller KBT i 12–16 sessioner [1]. SBFT fokuserade på att klargöra bekymmer, identifiera dysfunktionella mönster i familjens interaktion och hade en beteendesystemisk inriktning som syftar till att lära ut kommunikations- och problemlösningsfärdigheter för att minska familjekonflikterna. I den klientcentrerade, icke-styrande terapin låg fokus på att ge stöd och hjälpa tonåringen att identifiera och uttrycka sina känslor och diskutera lösningar på problem. KBT inkluderade kognitiv omstrukturering, beteendeaktivering och problemlösningsträning.

Man kunde inte påvisa någon skillnad i remission eller depressionssymtom mellan de tre grupperna (studien redovisade inte resultatet för jämförelsen mellan KBT och SBFT). Ingen skillnad noterades för suicidbenägenhet eller funktionsnivå mellan de tre grupperna (alla behandlingsgrupper minskade sin suicidbenägenhet, uppskattad med K-SADS ($p < 0,001$) och ökade sin funktionsförmåga enligt CGAS ($p < 0,001$)).

I en studie av Trowell och medarbetare fick interventionsgruppen ta del av ”Systems Integrated Family Therapy” (SIFT) [2]. Interventionen genomfördes under 8–14 stycken 90-minuters sessioner med familjen. Fokus låg på familjedysfunktion, men utan någon särskild ansats att ta upp tidig barndom eller intra-psykiska konflikter. Kontrollgruppen fick individuell PDT där barnet fick 16–30 stycken 50-minuters sessioner, och varannan vecka hade föräldern session. Fokus i behandlingen var på interpersonella relationer, stress och dysfunktionella anknytningsmönster.

Andel patienter som inte längre hade en depressionsdiagnos (remission), direkt efter behandlingen, var likvärdig (22 % för SIFT vs 17 % för PDT) medan det vid 6-månadersuppföljningen var en signifikant lägre andel i PDT gruppen (19 % för SIFT vs 0 % för PDT). Hälften av deltagarna som fick familjeterapi baserades på imputerade värden enligt LOCF vid mätningar efter behandling såväl som vid uppföljningen varför detta effektmått inte är helt tillförlitligt. För depressionssymtom och livskvalitet är resultaten för

mellangruppskillnaden inte redovisade för tidpunkten efter behandling. Vid 6-månadersuppföljningen hade båda behandlingsgrupperna likartade resultat.

Ytterligare en studie är värd att nämnas. I en studie av Dietz och medarbetare [3] inkluderades 63 deltagare från studien av Brent och medarbetare [1]. Studien syftade till att undersöka hur interaktionen mellan ungdomarna och mödrarna förändrades under behandlingstiden och om dessa förändringar hade något samband med en specifik behandling (systemisk familjeterapi, KBT eller klientcentrerad terapi). Vidare undersökte man också om en depression hos modern påverkade ungdomens behandling och samspel med modern. Interaktionen mellan moder och ungdom utvärderades genom en 10-minuters videoinspelning före och efter behandling i vilken ungdomens deltagande, problemlösning och dyadiska konflikter kodades. Resultaten visade att svårare depressionssymtom hos modern ledde till sämre problemlösningsförmåga hos ungdomarna som fick KBT, medan detta inte hade någon betydelse för ungdomarna som fick systemisk familjeterapi.

Följande studier exkluderades eftersom de inte hade relevant intervention [4], effektmått [5] eller population [6].

Saknas någon information i studierna?

–

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Brent, DA, Holder, D, Kolko, D, Birmaher, B, Baugher, M, Roth, C, et al. A clinical psychotherapy trial for adolescent depression comparing cognitive, family, and supportive therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(9):877-85.
2. Trowell, J, Joffe, I, Campbell, J, Clemente, C, Almqvist, F, Soininen, M, et al. Childhood depression: a place for psychotherapy. An outcome study comparing individual psychodynamic psychotherapy and family therapy. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 16(3):157-67.
3. Dietz, LJ, Marshal, MP, Burton, CM, Bridge, JA, Birmaher, B, Kolko, D, et al. Social problem solving among depressed adolescents is enhanced by structured psychotherapies. *J Consult Clin Psychol*. 2014; 82(2):202-11.
4. Boylan, K, Macpherson, HA, Fristad, MA. Examination of disruptive behavior outcomes and moderation in a randomized psychotherapy trial for mood disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013; 52(7):699-708.
5. Garoff, FF, Heinonen, K, Pesonen, A-K, Almqvist, F. Depressed youth: treatment outcome and changes in family functioning in individual and family therapy. *Journal of Family Therapy*. 2012; 34(1):4-23.
6. Horigian, VE, Weems, CF, Robbins, MS, Feaster, DJ, Ucha, J, Miller, M, et al. Reductions in anxiety and depression symptoms in youth receiving substance use treatment. *Am J Addict*. 2013; 22(4):329-37.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|--|--|--|---|--|--|
| Effektmått A – Andel med depressionsdiagnos (DSM) enligt Kiddie-SADS | 173 (2) #1, #2 | Icke-styrande klientcentrerad stödterapi: 42,4% #1 KBT: 17,1% #1 PDT: 17,2% #2 | Icke-styrande klientcentrerad stödterapi: 10,1% #1 till fördel för I KBT: 15,2% #1 till fördel för K (KBT) PDT: 4,4% #2 till fördel för PDT | | Otillräcklig vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Överensstämmelse/Precision (-1) | |
| | 66 (1) #2 Vid 6-månadersuppföljning | PDT: 0% | 18,9 procentenheten till fördel för PDT P<0,01 (LOCF) | | Otillräcklig vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Överensstämmelse/Precision(-1) | LOCF är en konservativ imputationsmetod till nackdel för familjeterapi jämfört med dynamisk terapi. |
| Effektmått B – Depressionsymtom (CDI och BDI) | 179 (1) #1, #2 | Icke-styrande klientcentrerad stödterapi: 9,8 (11,4) KBT: 5,7(8,6) PDT: 15,23 (9,47) | Icke-styrande klientcentrerad stödterapi: 0,7 till fördel för I KBT: 3,4 till fördel för K (KBT) PDT: 4,47 till fördel för intervention(familjeterapi) | | Otillräcklig vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Överensstämmelse/Precision(-1) | För CDI användes "mean substitution" method, där ITT- samt study-completeranalyser visade att imputeringsmetoden inte förändrade resultaten. |
| | 72 (1) #2 Vid 6-månadersuppföljning | PDT: 9.74±6.15 | 0,66 poängenheter till fördel för intervention(familjeterapi) p=ns | | Otillräcklig vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Överensstämmelse/Precision (-1) | |
| Effektmått C –Livskvalitet enligt C-GAS | 72 (1) #2 | PDT: 65.16±10.57 | 0,7 poängenheter till fördel för kontroll (Psykodynamisk terapi, efter intervention) | | Otillräcklig vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Överensstämmelse/Precision (-1) | |
| | 72 (1) #2 Vid 6-månadersuppföljning | PDT: 69.00±7.02 | 2,51 poängenheter till fördel för kontroll (Psykodynamisk terapi) | | Otillräcklig vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Överensstämmelse/Precision (-1) | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A -Andel med depressionsdiagnos (klinisk intervju med Kiddie-SADS) | Effektmått B - Symtomförändring | Effektmått C - Livskvalitet/funktionsföråga | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|---------------------|--|---|---|--|--|---|---|--|
| 1 | Brent et al, 1997 | RCT, Behandling gavs under 12-16 veckor med lika många sessioner. Mätning före, efter behandling och uppföljning | 107 tonåringar i åldrarna 13-18 år av vilka 78 fullföljde studien. 75% flickor. BDI \geq 13 som inklusionskriterie. 32,7% rekryterades via annonsering, resten via klinik. | I: Systemisk beteendefamiljeterapi, SBFT K1: Icke-styrande klientcenterad stödterapi K2: KBT | I: 31 (32,3%) K1: 33 (42,4%) K2: 35 (17,1%) P=0,07 mellan de tre grupperna | Mätt med BDI I: 9,1 (9,1) K1: 9,8 (11,4) K2: 5,7 (8,6) P=0,15 mellan de tre grupperna | | Effektmått A: Måttlig Effektmått B: Måttlig | Analys enligt intention to treat för de som inte fullföljde/exkluderades/hoppade av studien. 72,9% fullföljde studien, 3,7% påbörjade inte behandling, 9,3% exkluderades, 7,5% hoppade av och 6,5% togs ur studien. |
| 2 | Trowell et al, 2007 | RCT. Behandling gavs under 9 månader. Mätning före, efter intervention och vid 6-månadersuppföljning | 72 barn i åldrarna 9-15 år (M=11.71; SD=1.38) av vilka 66 hade egentlig depression (övriga dystymi). 34 av 72 hade både egentlig depression och dystymi. 62% pojkar. CDI>13 som inklusionskriterie. Multi-centerstudie med patienter från London, Aten och Helsingfors. | I: Systemisk familjeterapi (8-14 st 90-minuterssessioner; Medelantal= 11), n=37 K: Individuell psykodynamisk terapi (16-30 st 50-minuterssessioner, Medelantal = 24.7) plus individuell föräldrasession (varannan gång barnet träffade terapeut), n=35 | n=66 I: pre 34 (91,1%), post 8 (21.6%) K: pre 32 (91,4%), post 6 (17.17%) p=n.s mellan grupperna Vid 6-månadersuppföljning: I: 7 (18.9%) K= 0 p<.01 till fördel för K | mätt med Child Depression Inventory (CDI) n=72 I: pre 23,84 (7,07), post 10.76 (7.72) K: pre 23,00 (7,56), post 15.23 (9.47) p = oklart vad gäller mellangruppskillnad Vid 6-månadersuppföljning: I: 9.08 (7.82) K: 9.74 (6.15) p = ns mellan grupperna | The Children's Global Assessment Scale (CGAS): n=72 I: pre 47,41 (6,33), post 64.46 (9.31) K: pre 49,03 (9,21), post 65.16 (10.57) p = oklart vad gäller mellangruppskillnad Vid 6-månadersuppföljning: I: 66.49 (9.31) K: 69.00 (7.02) p=oklart för mellangruppskillnad vid uppföljningen | Effektmått A: Hög Effektmått B: Måttlig Effektmått C: Måttlig | Effektmått A: Imputerade värden (LOCF) för 4 "lost to follow-up" cases i kontrollgruppen vilket utgör hälften av de med depression vid 6-månadersuppföljningen. Effektmått B: För CDI användes "mean substitution" method, där ITT- samt study-completeranalyser visade att imputeringsmetoden inte förändrade resultaten. p <.05 för interaktion över tid, där Individuell terapi förbättrades mer efter avslutad behandling till uppföljningen jämfört med familjeterapi |

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-09 | | | |
|---|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Lindrig till medelsvår egentlig depression, generisk familjeterapi, 0-17 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholic depression[tiab] or depressive episode*[tiab] or mild depression[tiab] or mild-to-moderate depression[tiab] or moderate depression[tiab] | 95464 |
| 2 | Mesh/FT | "Family Therapy"[Mesh] or systemic family therap*[tiab] or functional family therap*[tiab] or family therapy[tiab] or family-based therapy[tiab] or (famil*[ti] AND systemic[ti]) | 8874 |
| 3 | Mesh/FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2863290 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 | 209 |
| 5 | | Systematic Reviews; Publication date from 2005/01/01 to 2015/12/31 | 4 |
| 6 | | Randomized Controlled Trial; Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 22 |
| 7 | | NOT medline[sb] | 1 |

| Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-01-15 | | | |
|---|----------------------------|--|----------------------------|
| Ämne: Lindrig till medelsvår egentlig depression, generisk familjeterapi, 0-17 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | FT/ti, ab, kw | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "moderate depress*" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" or "moderate depression" Publication Year from 2008 to 2015 | 4250 |
| 2 | FT/ti, ab, kw FT/ti | "Family therap*" or "family-based therap*" OR (famil*[ti] AND systemic[ti]) | 1007 |
| 3 | FT/ti, ab, kw | child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth | 172347 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 Publication Year from 2008 to 2015 | 25 DARE 1 CENTRAL 24 |

| Databas: PsycInfo Databasleverantör: EBSCO Datum: 2015-01-15 | | | |
|--|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Lindrig till medelsvår egentlig depression, intervention med generisk familjeterapi, 0-17 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | FT/ti | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "depressive episode*" or "mild | 76966 |

| | | | |
|----|----------------|--|--------|
| | DE | depression" or "mild-to-moderate depression" OR MM "Major Depression" | |
| 2. | DE FT/ti,ab | DE "Family Therapy" OR TI "family therap*" OR AB "family therap*" | 4417 |
| 3. | FT/ti, ab | TI (child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth) OR AB (child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth) | 746865 |
| 4. | | 1 AND 2 AND 3 Publication Year from 2008 to 2015, Academic Journals | 42 |

Rad: 23

Tillstånd: Barn och ungdomar med lindrig till medelsvår egentlig depression

Åtgärd: Anknytningsbaserad familjeterapi (ABFT)

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra |  |

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda anknytningsbaserad familjeterapi (ABFT) till barn och ungdomar med lindrig till medelsvår egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och studier pågår.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Egentlig depression hos barn och ungdomar är förhållandevis vanligt och är förknippad med lidande och nedsatt funktion. Den kliniska bilden karakteriseras av ihållande nedstämdhet, irritabilitet, minskat intresse och minskad förmåga att känna glädje. Associerade symtom, som hämning eller agitation, trötthet, energi-löshet, sömnproblem, aptitlöshet eller ökad aptit, svårigheter med koncentration och minne, är vanliga, liksom negativa tankar om sig själv. Ytterligare associerade symtom är suicidtankar och risk för suicid. Obehandlad egentlig depression, särskilt återkommande depressioner, har en negativ inverkan på barnets funktion, till exempel gentemot kamrater och i skolan, och påverkar barnets långsiktiga utveckling inom många områden negativt.

Lindrig till medelsvår egentlig depression kännetecknas av fler symtom som är mer uttalade med måttlig påverkan på den sociala funktionsförmågan och med färre bibehållna områden. Det innebär ökat lidande och försämrad livskvalitet samt ökad risk för suicid och negativ påverkan på framtida utveckling.

Anknytningsbaserad familjeterapi (Attachment-based family therapy, ABFT) har utvecklats för att behandla tonåringar med depression och suicid-risk. Terapin baseras på interpersonella och attachmentbaserade teorier. Målet med ABFT är att förbättra familjens förmåga till problemlösning, affektreglering och organisation. Ett grundläggande antagande i ABFT är att mycket konflikter, hård kritik, låg affektiv intoning, fysisk eller känslomässig vanvård eller våld och övergrepp påverkar anknytningen negativt. Utgångspunkten i ABFT är dock att anknytningsmönstret kan förbättras och att tilliten och kommunikationen återuppbyggs. ABFT ges genom 12 veckovisa sessioner (60–90 minuter).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av anknytningsbaserad familjeterapi på effektmåttan remission och depressionssymtom jämfört med väntelista, samt depressionssymtom och suicidtankar jämfört med utökad sedvanlig behandling.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I studien av Diamond och medarbetare från 2010 minskade suicidtankarna mer i gruppen som fick ABFT jämfört med de som fick en utökad sedvanlig behandling [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två randomiserade kontrollerade studier [1, 2]. Slutsatserna baseras på 32 personer för remission, 98 för depressionssymptom och 35 personer för suicidtankar. Studierna som inkluderats har utförts av forskargrupper där upphovsmannen till metoden har ingått.

I den ena av studierna prövades ABFT jämfört med väntelista bland en grupp ungdomar med egentlig depression från ett socialt utsatt innerstadsområde. Cirka 80 procent var flickor och 70 procent hade afroamerikanskt ursprung [2]. Den andra studien som ingår i underlaget har främst inkluderat socialt utsatta ungdomar med suicidtankar (cirka 50 % har depression), varför det finns problem med överförbarheten [1].

I en liten studie från Norge som testade genomförbarheten av ABFT fick ungdomar med depression antingen ABFT eller sedvanlig behandling. Ungdomarna som fick ABFT förbättrades något medan de som fick sedvanlig behandling inte förbättrade sig alls, något som är ovanligt. Det skapar viss osäkerhet kring betydelsen av gruppskillnaden i den studien [3].

En öppen studie bland HBTQ ungdomar med suicidtankar ingår inte i underlaget [4]. I en systematisk översikt av Diamond och medarbetare rapporteras att en studie pågår och att en studie har genomförts och att manuskriptet håller på att färdigställas "Feasibility, acceptability and outcomes of Attachment-based Family Therapy as an aftercare model for suicidal youth" [5]. Sammantaget bedöms de populationer som studerats av Diamond och medarbetare inte enkelt överförbara till ungdomar med egentlig depression i Sverige.

Det pågår även en studie i Norge (Israel, *Family Based Treatment of Depressed Adolescents (AHUS) (BudFam2)* ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01830088).

Saknas någon information i studierna?

Information om avbrytande av behandling saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Diamond, GS, Wintersteen, MB, Brown, GK, Diamond, GM, Gallop, R, Shelef, K, et al. Attachment-based family therapy for adolescents with suicidal ideation: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 49(2):122-31.
2. Diamond, GS, Reis, BF, Diamond, GM, Siqueland, L, Isaacs, L. Attachment-based family therapy for depressed adolescents: a treatment development study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002; 41(10):1190-6.
3. Israel, P, Diamond, GS. Feasibility of Attachment Based Family Therapy for depressed clinic-referred Norwegian adolescents. *Clinical child psychology and psychiatry*. 2013; 18(3):334-50.
4. Diamond, GM, Diamond, GS, Levy, S, Closs, C, Ladipo, T, Siqueland, L. Attachment-based family therapy for suicidal lesbian, gay, and bisexual adolescents: a treatment development study and open trial with preliminary findings. *Psychotherapy (Chic)*. 2012; 49(1):62-71.
5. Diamond, G, Russon, J, Levy, S. Attachment-Based Family Therapy: A Review of the Empirical Support. *Fam Process*. 2016; 55(3):595-610.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1 | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|-------------------------------|---|---|--|--|---|
| Effektmått A - Remission efter behandling (12v) | 32 (1) #1 Väntelistekontroll | 7 (47%) | 6 (34 procentenheter) till fördel för ABFT P=.04 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision/Publikationsbias (-1) | |
| Effektmått B – Depressionssymtom efter behandling (12v) | 32 (1) #1 Väntelistekontroll | HAMD: 15.3 (SD=6.7) | 5 poängenheter till fördel för ABFT, P=.005 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision/Publikationsbias (-1) | |
| | 66 (1) #2 Aktiv kontroll | BDI: 18.5 (12.9–24.0) | 5.9 poängenheter till fördel för ABFT, P=ns | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) Precision/Publikationsbias (-1) | Inkluderar även ångeststörningar och externaliserande problem |
| Effektmått C – suicidtankar mätt med SIQ-JR | 35 (1)#2 Aktiv kontroll | Värden ej redovisade | Värden ej redovisade p=.02 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) Precision/Publikationsbias (-1) | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A - Remission | Effektmått B – Depressionssymtom | Effektmått C - Suicidtankar | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|---------------------|--|---|---|---|---|-----------------------------|--|--|
| 1 | Diamond et al, 2002 | RCT. ABFT-behandling gavs under 12 veckor, jämfört med en 6-veckors vänteliste-grupp. Mätning före, 6 och 12 veckor efter behandlingen samt vid 6-månader. | 32 ungdomar i åldrarna 13-17 år (M=14.9 år, SD=1.5) med DSM-III-R egentlig depressionsdiagnos, ställd utifrån K-SADS-P-intervju. 25 flickor (78%), Rekryterade genom kontakt via skola och föräldrar. | K: Väntelista (n=16) I: Attachmentbaserad familjeterapi (ABFT) (n=16), 3-12 st veckovisa 60-90-minuterssessioner (medelantal sessioner=8). | Klinisk intervju med K-SADS efter behandling (12v) K: 7 (47%) I: 13 (81%) p=.04 till fördel för ABFT | mätt med HAM-D efter behandling (12v) K: 15.3 (6.7) I: 10.3 (8.7) p=.005, till fördel för ABFT | | För primärstudier per effektmått: A: måttlig Effektmått B: hög Effektmått C: måttlig | ABFT= Attachmentbaserad familjeterapi. Studien ingår i de tidigare riktlinjerna. 6-månadersuppföljning på depressionsdiagnos redovisas inte separat för varje grupp 6-månadersuppföljning på depressionssymtom redovisas ej |

| | | | | | | | | | |
|---|---------------------|---|---|--|--|--|--|--|--|
| 2 | Diamond et al, 2010 | RCT. ABFT-Behandling gavs under 12 veckor. Jämförelse med utökad sedvanlig behandling(EUC; Enhanced Usual Care). Mätningar vid baslinje, 6, 12 och 24 veckor. | 66 ungdomar i åldrarna 12-17 år (15.1 år, SD=1.5), 83% flickor. 31 st (47%) uppfyllde kriterier för depression, 44 (67%) för ångeststörning, 38 (57%) för externaliserande problematik. | K= Utökad sedvanlig behandling (EUC), första möte med sedvanlig terapeut initierades, n=31; 2 ungdomar deltog i 10 sessioner eller fler. I= Attachment-baserad Family Therapy (ABFT), n=35; 22 ungdomar deltog i 10 sessioner eller fler. | | mätt med BDI-II K: 18.5 (12.9-24.0) I: 12.6 (8.0-17.2) P=ns | mätt med SIQ-JR (för de som uppfyllde kriterier för depression senaste året (n=35, 53%). ABFT större förändring än EUC, p=.02 | För primärstudier per effektmått: C: hög Effektmått D: måttlig | Depressionssymptom för hela gruppen (46% deprimerade). Inkluderar även ångestsstörningar och externaliserande problem. Under uppföljningstiden var det inga signifikanta skillnader i förändring över tid för någon av grupperna. (p=.75) 6-mån., mätt med BDI-II, K=16.2 (10.4-21.9); I=12.4 (7.8-16.9), p=ns Suicidtankar från baslinje till uppföljning (24v) (total förändring på roten ur SIQ-JR): K: - 4,35 (SE 0,66); I: -2,19 (SE 0,62), motsvarande Cohen's d=1, p =0,02 till fördel för ABFT. |
|---|---------------------|---|---|--|--|--|--|--|--|

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-09, uppdaterad sökning 2017-01-02 | | | |
|--|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Lindrig till medelsvår egentlig depression, Attachment Based Family Therapy, 0-17 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholic depression[tiab] or depressive episode*[tiab] or mild depression[tiab] or mild-to-moderate depression[tiab] or moderate depression[tiab] | 95464 |
| 2. | Mesh/FT | ("Family Therapy"[Mesh] AND "Object Attachment"[Mesh]) or Attachment Based Family Therapy[tiab] or ABFT[tiab] | 213 |
| 3. | Mesh/FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2863290 |
| 4. | | 1 AND 2 AND 3 | 24 |
| 5. | | Filters: Randomized Controlled Trial | 6 |
| 6. | | Filters: Systematic Reviews | 0 |
| 7. | | NOT medline[sb] | 0 |
| 8. | | 1 AND 2 AND 3 publication 2015-01-01–2017-01-02 | 0 |

| Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-01-15, uppdaterad sökning 2017-01-02 | | | |
|---|---------------|--|----------------------------|
| Ämne: Lindrig till medelsvår egentlig depression, Attachment Based Family Therapy, 0-17 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 12 | FT/ti, ab, kw | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "moderate depress*" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" or "moderate depression" Publication Year from 2008 to 2015 | 4250 |
| 2 | FT/ti, ab, kw | " Attachment Based Family Therap*" or ABFT | 10 |
| 3 | FT/ti, ab, kw | child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth | 172347 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 Publication Year from 2008 to 2015 | 3 (CENTRAL) |
| 5 | | 1 AND 2 AND 3 Publication Year from 2015-01-01 to 2017-01-02 | 0 (CENTRAL) |

| Databas: PsycInfo Databasleverantör: EBSCO Datum: 2015-01-15, uppdaterad sökning 2017-01-02 | | | |
|---|------------|-----------|----------------------------|
| Ämne: Lindrig till medelsvår egentlig depression, Attachment Based Family therapy, 0-17 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |

| | | | |
|----|--------------------|---|--------|
| 12 | FT/ti DE | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" OR MM "Major Depression" | 76966 |
| 2 | DE FT/ti,ab | (DE "Attachment Behavior" OR DE "Attachment Theory") AND DE "Family Therapy" OR TI ("attachment based family therap*" or ABFT) OR AB ("attachment based family therap*" or ABFT) | 112 |
| 3 | FT/ti, ab | TI (child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth) OR AB (child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth) | 746865 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 Publication Year from 2008 to 2015, Academic Journals | 10 |
| 5 | | 1 AND 2 AND 3 Publication Year from 2015-01-01 to 2017-01-02, Academic Journals | 32 |

Rad: 24

Tillstånd: Barn och ungdomar med långvarig lindrig till medelsvår egentlig depression

Åtgärd: Antidepressiva läkemedel

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|-------------------|-----------------------------------|-----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda behandling med antidepressiva läkemedel till barn och ungdomar med långvarig lindrig till medelsvår egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad och åtgärden ger liten effekt på andel som svarar på behandling (respons) och depressionssymtom.

Kommentar: Fri forskrivningsrätt möjliggör ordination utanför den godkända indikationen, men medför ett större ansvar för den enskilda läkaren.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Egentlig depression hos barn och ungdomar är förhållandevis vanligt och är förknippad med lidande och nedsatt funktion. Den kliniska bilden karakteriseras av ihållande nedstämdhet, irritabilitet, minskat intresse och minskad förmåga att känna glädje. Associerade symtom, som hämning eller agitation, trötthet, energilöshet, sömnproblem, aptitlöshet eller ökad aptit, svårigheter med koncentration och minne, är vanliga, liksom negativa tankar om sig själv. Ytterligare associerade symtom är suicidtankar och risk för suicid. Obehandlad egentlig depression, särskilt återkommande depressioner, har en negativ inverkan på barnets funktion, till exempel gentemot kamrater och i skolan, och påverkar barnets långsiktiga utveckling inom många områden negativt.

Lindrig till medelsvår egentlig depression kännetecknas av fler symtom som är mer uttalade med måttlig påverkan på den sociala funktionsförmågan och med färre bibehållna områden. Det innebär ökat lidande och försämrad livskvalitet samt ökad risk för suicid och negativ påverkan på framtida utveckling. En långdragen egentlig depression kännetecknas av en varaktighet längre än ett år där man erhållit evidensbaserad psykologisk behandling, men inte fått signifikant symtomlindring och funktionsförbättring.

Åtgärden är behandling med antidepressiva läkemedel (SSRI- eller SNRI-preparat).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid långvarig lindrig till medelsvår egentlig depression hos barn och ungdomar ger antidepressiva läkemedel

- liten minskning av depressionsymptomen enligt CDRS-R (weighted mean difference, WMD -3,51 95 % konfidensintervall, KI -4,55; -2,47, standard mean difference, SMD -0,32, KI -0,59; -0,04) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- högre andel som uppnår respons (odds kvot, OR 1,07–1,18) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i remission jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i effekt på självskattade depressionssymtom jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i funktionsförmåga enligt C-GAS jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- liten till måttlig ökning av suicidbenägenheten (relativ risk, RR 1,58, KI 1,02–2,45) jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som avbryter behandlingen jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I en av de ingående Cochraneöversikterna konstaterades att tricykliska antidepressiva läkemedel ökade biverkningar som yrsel, ortostatism och mun torrhet jämfört med placebo [1]. Suicidbenägenhet studerades inte. Den systematiska översikten av samtliga nya generationens antidepressiva visade också en liten, men statistiskt säkerställd ökning av milda biverkningar jämfört med placebo. Duloxetin gav fler biverkningar som illamående, kräkningar, magont, huvudvärk och trötthet [2] och fler som avbröt behandlingen på grund av biverkningar [3] jämfört med både placebo och fluoxetin. Duloxetin gav också lindrig pulsstegring [2], några fall av lätt förhöjt blodtryck och enstaka övergående förhöjningar av leverenzymvärden [3]. Selegilinplåster tolererades väl. Det fanns inga tecken på ökad suicidbenägenhet i studierna på duloxetin och selegilin.

Vilka studier ingår i granskningen?

Underlaget för tricykliska antidepressiva läkemedel utgörs av en systematisk översikt från Cochrane [1] inkluderande 9 RCT med 462 barn och ungdomar. Underlaget för nyare antidepressiva läkemedel har också hämtats från en systematisk översikt från Cochrane [4]. Den inkluderade 19 RCT med 3 335 personer. Dessutom ingår två RCT som jämfört duloxetin med placebo eller fluoxetin [2, 3] och en RCT med selegilin transdermalt plåster [5] med sammanlagt 1 108 personer. Slutsatserna för symtomförändring och respons baseras på 31 RCT med totalt 4 905 barn och ungdomar.

En systematisk översikt av Tsapakis [6] med 30 RCT inkluderande 3 069 personer har valts bort eftersom den innehåller i stort sett samma studier och kommer till liknande slutsatser som översikten av Hetrick och medförfattare [4]. Det finns en nyligen publicerad metaanalys efter Bayesiansk modell med ”multiple treatment meta-analysis” [7] som inkluderar studierna som finns i Cochraneöversikten av Hetrick och medarbetare [4]. De jämför även kombination av antidepressiva och KBT, men analyserade inte grad av förbättring. Cochraneöversikten av Hetrick har därför valts som underlag. Studier som fokuserat på depression och samtidigt substansbrukssyndrom har exkluderats [8].

Studierna av tricykliska antidepressiva läkemedel är små och metodologiskt mer bristfälliga eftersom de är äldre än studierna av nyare antidepressiva läkemedel. Cochraneöversikten av tricykliska antidepressiva läkemedel visade att tonåringar hade en något större effekt av läkemedlet på depressionssymtomen än barn [1].

Studierna av nyare antidepressiva läkemedel har genomgående besvärats av mycket varierad respons på placebobehandling. De äldre studierna med fluoxetin hade en placeborespons på 33–37 procent medan övriga studier på nyare antidepressiva läkemedel i Cochraneöversikten hade placebosvar på 45–61 procent [4]. De senaste stora RCTerna från 2013–2014 visade placebosvar runt 60 procent. Bridge och medarbetare har visat att lägre sjukdomsgrad, enligt clinical global impression-severity (CGI-S), vid baslinjen är relaterat till lägre effekt av antidepressiva läkemedel [9]. Skillnaderna i resultat mellan de äldre och de nyare studierna kan alltså bero på att de senare studierna inkluderat en grupp deltagare som haft lindrigare eller åtminstone snabbare övergående depressioner.

Inklusionskriterierna för studierna i detta underlag är minst medelsvår egentlig depression, vilket innebär att samtliga deltagare har en CGI-S skattning av måttlig sjukdomsgrad eller svårare. Medelvärdena för CGI-S skiljer sig dock inte så mycket åt mellan studierna, vilket skulle tala för att de barn och ungdomar som inkluderats i de olika studierna har liknande svårighetsgrad. Den höga placeboresponsen i de senare studierna indikerar möjligen att sjukdomsgraden överskattats och att de personer som inkluderats i de ingående studierna kan förmodas ha lindrig–medelsvår egentlig depression och därmed vara representativa för populationen som ingår i detta underlag. En tydlig effekt av antidepressiva läkemedel jämfört med placebo har man oftast sett i studier med placeborespons i området 30–40 procent. En rimlig extrapolering är att studier som ger placebosvar på 50–60 procent har inkluderat en population med lindrig–medelsvår depression. Det sammanvägda effektmåttet för symtomförändring, respons och suicidbenägenhet vid lindrig–medelsvår egentlig depression balanserar därmed mellan liten eller ingen effekt. Det går inte säkert att avgöra i hur hög grad personer med svårare grad av depression påverkar resultatet och drar upp både effekt och risk och därför är bedömningen att det finns en liten effekt trots att studierna från 2014 inte visade detta.

Saknas någon information i studierna?

Översikten av tricykliska antidepressiva läkemedel saknar uppgift om suicidbenägenhet [1].

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Hazell, P, Mirzaie, M. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 6:CD002317.
2. Emslie, GJ, Prakash, A, Zhang, Q, Pangallo, BA, Bangs, ME, March, JS. 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.
3. Atkinson, SD, Prakash, A, Zhang, Q, Pangallo, BA, Bangs, ME, Emslie, GJ, 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.
4. Hetrick, SE, McKenzie, JE, Cox, GR, Simmons, MB, Merry, SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11:CD004851.
5. DelBello, MP, Hochadel, TJ, Portland, KB, Azzaro, AJ, Katic, A, Khan, A, et al. A double-blind, placebo-controlled study of selegiline transdermal system in depressed adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2014; 24(6):311-7.
6. Tsapakis, EM, Soldani, F, Tondo, L, Baldessarini, RJ. Efficacy of antidepressants in juvenile depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2008; 193(1):10-7.
7. Ma, D, Zhang, Z, Zhang, X, Li, L. Comparative efficacy, acceptability, and safety of medicinal, cognitive-behavioral therapy, and placebo treatments for acute major depressive disorder in children and adolescents: a multiple-treatments meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30(6):971-95.
8. Cornelius, JR, Bukstein, OG, Douaihy, AB, Clark, DB, Chung, TA, Daley, DC, et al. Double-blind fluoxetine trial in comorbid MDD-CUD youth and young adults. *Drug Alcohol Depend.* 2010; 112(1-2):39-45.
9. Bridge, JA, Birmaher, B, Iyengar, S, Barbe, RP, Brent, DA. Placebo response in randomized controlled trials of antidepressants for pediatric major depressive disorder. *Am J Psychiatry.* 2009; 166(1):42-9.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---------------------------------|--|-------------------------------|---|---|--|---|-----------|
| Depressionssymtom | 3335 (19) #1 | | WMD -3,51 (KI -4,55; -2,47) | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överensstämmelse (-1) | |
| | 453 (9) #2 | | SMD -0,32 (KI-0,59; -0,04) | | | | |
| | 1108 (3) #3-5 | -21,5; -21,6; -24,3 | -3,0; -2,3; 0; +0,2 NS allt på skalan CDRS-R | | | | |
| Respons | 2924 (15) #1 | 38% | 6,8% | OR 1,18 (KI 1,08 - 1,28) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överensstämmelse (-1) | |
| | 453 (9) #2 | | | OR1,07 (KI 0,91-1,26) | | | |
| | 1108 (3) #3-5 | 59,3%; 60%; 62% | -07%, 1,0% | REI -0,012, 0,016, 0,017 NS | | | |
| Remission | 800 (2) #3-4 | 41%, 30% | 0%; 10%; NS 16% (p<0,05) | REI 0 NS, 0,33 NS, 0,53(p<0,05) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överförbarhet (-1) Överensstämmelse (-1) | |
| Självskattade depressionssymtom | (3) #1 | | -0,53 (-2,4; 1,3) | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Precision (-1) | |
| Funktionsförmåga | (6) #1 180 (5) #2 | | WMD 2,2 (0,9-3,5) | SMD -0,1 (-0,4; +0,2) NS | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överensstämmelse/Precision (-2) | |
| Suicidbenägenhet | 3229 (13) #1 | 2,5% | 1,5% | RR 1,58 (1,02-2,45) RRI 0,60 (p<0,05) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överförbarhet/Precision (-1) Överensstämmelse (-1) | |

| | | | | | | |
|-------------------------------|---|-----------------|------------------------|--|--|--|
| | 800 (3) #3-4 | NSSI 1,0%; 4,3% | 2,6%, --1,4%; -1,6% | RRI 2,6 NS; 0, - 0,33 NS, -0,37 NS | | |
| Avbrytande av be- handling | 3290 (15) #1 462 (8) #2 1108 (3) #3-5 | | | RR 1,01 (0,95- 1,06)NS RR 1,65 (0,87- 3,14)NS RRI 0,65; 0,25; 0,017; 0,003 NS | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | |

REI=RelativeEffectIncrease=effektökning interventionsgrupp/effekt i kontrollgrupp

RRI=RelativeRiskIncrease=riskökning interventionsgrupp/riskikontrollgrupp

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Depressionssymtom | Respons | Remission | Självskattade depressionssymtom | Funktionsförmåga | Biverkningar | Avbrytande av behandling | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|----------------|----------------------------------|---|--|---|-----------|-----------------------------------|---|--|------------------------------------|---|-----------|
| 1 | Hetrick, 2012 | SÖ inkl 19 RCT | 3335 unga 6-18 år med depression | I: nyare antidepressiva inkl SSRI K: placebo | Poäng på CDRS-R WMD -3,51 (KI -4,55; -2,47) | 44,8 vs 38% (resp eller remission) OR 1,18 (1,08-1,28) n=2924 | | 0,53 (-2,4-1,3) NS n=3 studier | CGAS SMD 2,2 (KI 0,9-3,5) n=6 studier | Suicidbenägenhet, RR 1,58 (KI 1,02-2,45) eller 4,0% vs 2,5% Allmänna biverkningar RR 1,11 (KI 1,05-1,17) n=3229 | RR 1,01 (0,95 - 1,06) NS n=3290 | Cochrane SÖ med hög tillförlitlighet. Cochrane anger Grade till måttlig evidensstyrka för respons och låg för symtomminskning och suicidalitet | |
| 2 | Hazell 2013 | SÖ inkl 14 RCT | 590 unga 6-18 år med depression | I: tricycliska antidepressiva K: placebo | SMD -0,32 (KI -0,59; -0,04) motsvarar CDRS -3,3 (KI -0,4; 6,1) poäng Tonåringar SMD -0,45 (KI -0,83; - | OR 1,07 (KI 0,9-1,3) | | | CGAS SMD -0,1 (KI -0,4, 0,2) | Yrsel RR 2,8 ortostatism RR4,8 tremor RR 5,4 (p<0,05) | OR 1,65 (KI 0,9-3,1) NS | Cochrane SÖ med hög tillförlitlighet. Cochrane anger Grade till hög risk för bias | |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------|------------------------------|--|---|---|--|--|--|--|---|--|--|---|
| | | | | | 0,007) (n=533) | | | | | | | | |
| 3 | Atkinson 2014 | RCT under 10 veckor | 337 unga 12-17 år | I: duloxetin 60- 120 mg K: placebo, fluoxetin 20-40 mg | Poäng på CDRS NS 0,0 po- äng | duloxetin 67%, pla- cebo 62% NS | duloxetin 41%, pla- cebo 41%, NS | | | Nyttill- komna dödstan- kar: duloxetin 7,1%, pbo 6,8% NS. NSSI duloxetin 3,6% pbo 1,0% NS. Viktminskn -0,1 kg pbo +1,0 kg, p<0,05 | Avbry- tande duloxetin 25,6%, pbo 15,5% NS | | Fler duloxetin- patienter avbröt pga bi- verkan vs fluoxetin 0,9%, p<0,019; men inte ökning vs placebo. Effekt- mässigt miss- lyckad studie pga högt placebo- svar |
| 4 | Emslie 2014 | RCT under 10 veckor | 463 unga 7-17 år med de- pression | I: duloxetin 60 och duloxetin 30 mg K: placebo, fluoxetin 20 mg | poäng CDRS-R -2,3 för dulox 60 mg NS, - 3,0 för dulox 30 mg NS | duloxetin 69%, 69% placebo 60% NS | Duloxetin 30 mg 46% (p<0,05) Duloxetin 60 mg 40%, pla- cebo 30%, NS | | | Nyttill- komna dödstan- kar: Duloxetin 6,7%; 5,2%; pbo 9,4% NS. NSSI duloxetin 2,9%; 2,7% pbo 4,3% NS Duloxetin 60 mg hade fler biverk- ningar 73,1% (p<0,05)vs duloxetin 30 mg 57,8% och pbo 58,2% | Avbry- tande duloxetin 60 mg 30,6%, duloxetin 30 mg 30,2% pbo 30,3%. NS, | | Effekt- mässigt miss- lyckad studie pga högt placebo- svar Dulox inte sämre än fluoxetin men D. fler bi- verk- ningar |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------|------------------------------|---|--|----------------------------|-------------------------------------|--|--|--|---|---|--|
| 5 | DelBello 2014 | RCT under 12 veckor | 308 tonå- ringar 12-17 år med de- pression | I: selegilin plås- ter K: placebo, | poäng CDRS-R -0,1 NS | selegilin 58,6%, pbo 59,3% NS | | | | Dödstan- kar selegilin 2,6% placebo 2,6% NS | Avbry- tande selegilin 33,6% och pbo 26,9% NS. | Effekt- mässig miss- lyckad studie pga högt placebo- svar på 59,3%. God tole- rabilitet. |
|---|------------------|------------------------------|---|--|----------------------------|-------------------------------------|--|--|--|---|---|--|

Litteratursökning

| Databas:PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-26 | | | |
|---|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Lindrig/medelsvår depressionsepisod Läkemedelsbehandling. 0-17 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or depressive episode*[tiab] or mild depress*[tiab] or mild-to-moderate depress*[tiab] | 95699 |
| 2. | Mesh/FT | "Antidepressive Agents"[Majr] or antidepressive agent*[tiab] or antidepressant*[tiab] or Citalopram[MeSH Term] OR duloxetine [Supplementary Concept] or Fluoxetine[MeSH Term] or Fluvoxamine[MeSH Term] or Paroxetine[MeSH Term] or Sertraline[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept] or Citalopram[tiab] or duloxetine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or venlafaxine[tiab] or escitalopram[tiab] or "mirtazapine" [Supplementary Concept] or mirtazapine[tiab] or "Selegiline"[Mesh] or selegilin*[tiab] or "Bupropion"[Mesh]or bupropion[tiab] or "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh] or tricyclic*[tiab] or "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] | 102000 |
| 3. | Mesh/FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2867795 |
| 4. | | 1 AND 2 AND 3 Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 1369 |
| 5. | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 English, Swedish | 99 |
| 6. | | Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 325 |
| 7. | | NOT Medline[sb] AND (random*[tiab] or control*[tiab] or blind*[tiab] or doubl*[tiab]) 2014/01/01 to 2015/12/31 | 22 |

Rad: 27a

Tillstånd: Barn och ungdomar med medelsvår till svår egentlig depression

Åtgärd: Fluoxetin

Rekommendation

| Bör erbjudas | Kan erbjudas | Kan erbjudas i undantagsfall | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|--------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| 1 2 3 | 4 5 6 7 | 8 9 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med fluoxetin till barn och ungdomar med medelsvår till svår egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden ger måttlig effekt på andel som svarar på behandling (respons) och depressionssymtom.

Läkemedelsbehandling innebär en risk för biverkningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Egentlig depression hos barn och ungdomar är förhållandevis vanligt och är förknippad med lidande och nedsatt funktion. Den kliniska bilden karakteriseras av ihållande nedstämdhet, irritabilitet, minskat intresse och minskad förmåga att känna glädje. Associerade symtom, som hämning eller agitation, trötthet, energilöshet, sömnproblem, aptitlöshet eller ökad aptit, svårigheter med koncentration och minne, är vanliga, liksom negativa tankar om sig själv. Ytterligare associerade symtom är suicidtankar och risk för suicid. Obehandlad egentlig depression, särskilt återkommande depressioner, har en negativ inverkan på barnets funktion, till exempel gentemot kamrater och i skolan, och påverkar barnets långsiktiga utveckling inom många områden negativt.

Vid medelsvår till svår egentlig depression finns det ett flertal tydliga symtom, som har måttlig till svår påverkan på den sociala funktionsförmågan. Symtomen är så påtagliga att de ger betydande lidande och dålig livskvalitet. Risken för självskadebeteende och suicid är klart förhöjd, liksom risken för en negativ påverkan på framtida utveckling.

Åtgärden är läkemedelsbehandling med fluoxetin.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid medelsvår till svår egentlig depression hos barn och ungdomar ger fluoxetin

- högre andel som uppnår respons (relativ risk, RR, 1,47, 95 % konfidensintervall, KI 1,03–2,08) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- måttlig minskning av depressionssymtom enligt CDRS-S (weighted mean difference, WMD -5,63, KI, -7,4;-3,9) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i remission jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i självskattade symtom jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- liten ökning av funktionsförmåga enligt C-GAS (WMD 3,08, KI 0,1–6,0) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i suicidbenägenhet jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som avbryter behandling jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I översikten [1] finns en statistiskt säkerställd riskökning (odds ratio, OR 1,58) för suicidbenägenhet vid användning av nya generationens antidepressiva läkemedel, när man bedömer alla preparat sammantaget. Fluoxetin ger ingen statistiskt säkerställd ökning av suicidbenägenheten jämfört med placebo eftersom antalet observationer är få, men OR är 1,77 och är i samma storleksordning som för alla preparat sammantaget och risken kan därför inte bortses ifrån. Den ingående TADS-studien redovisade få och milda somatiska biverkningar med liten betydelse, medan 18 procent i fluoxetingruppen (relativ risk, RR, 2,57) drabbades av psykiska besvär i form av emotionell eller beteendemässig instabilitet. Detta sågs enbart i gruppen som fick fluoxetin utan samtidig samtalsbehandling och inte i gruppen som fick kombinerad behandling med fluoxetin och kognitiv beteendeterapi (KBT). Biverkningsbilden i senare RCT med fluoxetin [2, 3] var beskedlig och skiljde sig inte från placebo. I dessa studier undersöktes särskilt noga vitala parametrar som QT-tid. Ett fall av övergående stegring av leverenzym orsakat av fluoxetin konstaterades.

Vilka studier ingår i granskningen?

Underlaget utgörs av en systematisk översikt från Cochrane [1] där 4 randomiserade kontrollerade studier (RCT) med fluoxetin ingår, som publicerats fram till år 2011, samt två nyare RCT där fluoxetin inkluderats som aktiv kontroll parallellt med en placeboarm [2, 3]. Behandlingstiden i studierna var 10–12 veckor. Det finns en nyligen publicerad metaanalys efter Bayesiansk modell med ”multiple treatment meta-analysis” [4], som inkluderar studierna som finns i Cochraneöversikten av Hetrick och medarbetare. De jämförde även en kombination av antidepressiva läkemedel och KBT och analyserar enbart oddskvoter och man anger därför inte några värden för kontinuerliga variabler såsom symtomförändring och ändring av självskattade symtom och funktionsnivå. Cochraneöversikten av Hetrick har därför valts som underlag.

Slutsatserna baseras främst på den systematiska översikten med 543 personer [1]. I dessa studier var responsen på placebobehandlingen måttlig (33–37 %). Studierna hade följande inklusionskrav: sex veckors stabil depression med funktionsnedsättning inom minst två livsområden, ”placebo run-in”, att studierna bedrevs på få kliniker med stor erfarenhet av depression och diagnostisering av depression. De nytillkomna studierna med sammanlagt 459 deltagare hade placebosvar på 60–62 procent [2, 3], vilket indikerar att deltagarna hade en mildare sjukdomsgrad. Barnens och ungdomarnas symtombelastning enligt CDRS-R vid baslinjen i de senare studierna är dock i samma storleksordning (58 respektive 60 poäng) som TADS-studien (60 poäng), som dominerar översikten [1]. Även för CGI-S bedömningen av svårighetsgrad hamnade TADS-studien och de senare studierna på likande värden, kring 4,5 det vill säga medelsvår till svår egentlig depression. Det höga placebo-svaret är dock sannolikt en säkrare indikator på depressionsgrad än CDRS-R eller CGI-S värdet vid baslinjen och det är därför troligt att de nyare studierna inkluderat deltagare med lägre sjukdomsgrad.

Bridge har också visat att lägre sjukdomsgrad enligt clinical global impression-severity (CGI-S) vid baslinjen är relaterat till mindre effekt av anti-depressiva preparat [5]. Skillnaderna i resultat mellan de äldre och nyare studierna beror alltså troligen på att de senare studierna inkluderat en grupp som haft lindrigare eller åtminstone snabbare övergående depressioner. Evidensen i studierna från 2014 med hög placebo-respons kan då bättre anses avse lindrig till medelsvår depression och i mindre grad vara representativa här. Diskrepansen i resultat leder dock till att det vetenskapliga underlaget nedgraderas. Slutsatserna vad gäller säkerhetsdata, risker och drop-out kan i större utsträckning läggas samman för översikten och de senare RCT med högre placebo-svar.

I en nätverksmetaanalys har man jämfört olika läkemedel vid egentlig depression hos barn och ungdomar [6]. I en nätverksmetaanalys använder man sig av både direkta och indirekta jämförelser och rangordnar de olika läkemedelsbehandlingarna gentemot varandra. I nätverksmetaanalysen av Cipriani och medarbetare framkommer det att fluoxetin är det läkemedel som har bäst effekt vid egentlig depression hos barn och ungdomar och att det också tolereras väl. I detta hänseende stämmer analysen överens med slutsatserna i denna riktlinje.

Saknas någon information i studierna?

Livskvalitet som effektmått vid behandling med fluoxetin har inte bedömts på grund av bristfälligt vetenskapligt underlag. Det finns en systematisk översikt där effekt på livskvalitet värderats [7]. Studierna är få för fluoxetin (TADS respektive ADAPT studierna) och bedömdes sakna robust metodologi och gav motstridiga resultat och har därför inte värderats.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Hetrick, SE, McKenzie, JE, Cox, GR, Simmons, MB, Merry, SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11:CD004851.
2. Atkinson, SD, Prakash, A, Zhang, Q, Pangallo, BA, Bangs, ME, Emslie, GJ, 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.
3. Emslie, GJ, Prakash, A, Zhang, Q, Pangallo, BA, Bangs, ME, March, JS. 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.
4. Ma, D, Zhang, Z, Zhang, X, Li, L. Comparative efficacy, acceptability, and safety of medicinal, cognitive-behavioral therapy, and placebo treatments for acute major depressive disorder in children and adolescents: a multiple-treatments meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30(6):971-95.
5. Bridge, JA, Birmaher, B, Iyengar, S, Barbe, RP, Brent, DA. Placebo response in randomized controlled trials of antidepressants for pediatric major depressive disorder. *Am J Psychiatry.* 2009; 166(1):42-9.
6. Cipriani, A, Zhou, X, Del Giovane, C, Hetrick, SE, Qin, B, Whittington, C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet.* 2016; 388(10047):881-90.
7. Stevanovic, D, Tadic, I, Knez, R. Are antidepressants effective in quality of life improvement among children and adolescents? A systematic review. *CNS Spectr.* 2014; 19(2):134-41.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|------------------|--|-----------------------------------|---|---|--|-----------------------|--|
| Symtomförändring | 543 (4) #1 459 (2) #2-3 | -19,3 (TADS); -24,3; -21,6 | WMD -5,63 (-7,4;-3,9); -3,23 (TADS) -1,0; 0,6, NS avser poäng på CDRS-R | REI 0,17 NS (TADS) REI -0,025; 0,046 | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överensstämmelse (-1) | De absoluta värdena för TADS läggs in då Cochraneeanalysen inte angett dessa värden och då TADS viktas 68% i Cochrane dvs dessa värden är rimligt representativa för SÖ. I TADS var fluoxetin sign bättre än KBT vad gäller symtomreduktion men mot placebo endast en trend. De två senaste RCT #2-3 skiljde ej från placebo men belastades av mkt hög placeborespons. Detta sänker evidensgradering ett steg. |
| Respons | 543 (4) #1 459 (2) #2-3 | 34,8% (TADS) 62 %, 60% | 25,8% (TADS) 1 % | RR 1,47 (1,03-2,08) REI 0,74 (TADS) REI 0,016; 0,017 NS | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överensstämmelse (-1) | På samma sätt beräknas värdena från TADS för REI (relative effect increase) då dessa inte kan tas ur SÖ. SÖ utgör starkt underlag för effekt av fluoxetin men de nyttkomna RCT med högt placebo-svar och därmed ingen effekt minskar säkerheten i det vetenskapliga underlaget. |
| Remission | 459 (2) #2-3 | 41%, 30% | -8%; 2% | REI -0,20; +0,067 NS | Begränsat vetenskapligt underlag | Överförbarhet (-2) | Två studier med mkt högt placebo-svar och dessutom |

| | | | | | | | |
|------------------------|----------------------------|--|--|--|--|---|---|
| | | | | | ⊕⊕○○ | | gjorda av samma grupp |
| Självs kattade symptom | 96 (1) #1 | | -1,3 (-5,9; 3,3) NS | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överförbarhet (-1) | Enbart en RCT |
| Funktionsförmåga | 317 (2) #1 | | WMD 3,08 (0,1-6,0) | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Oprecisa data (-1) | Två RCT som pekar åt samma håll men oprecist resultat med stort konfidensintervall |
| Sucicidbenägenhet | 536 (4) #1 459 (2) #2-3 | 3,57% (TADS) Dödstankar 6,8%; 9,4% NSSI 1,0%; 4,3% | 4,99% (TADS) Dödstankar -1,4%; 1,2% NSSI -2,5%; 4,4% | RR 1,8 (0,8-3,7) NS RR 2,43 (0,73-8,14) NS (TADS) RRI 1,4 NS (TADS) Dödstankar RR 0,85; 1,18 NS NSSI RRI -0,42; 5,4 NS | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överensstämmelse (-1) Oprecisa data (-1) | Översikten visade ett mycket oprecist resultat som nästan gav signifikans. De nyare studierna visade låg risk men hade sannolikt patienter med lägre sjukdomsgrad. Sammantaget får stödet för ingen risk anses begränsat. |
| Avbryter behandling | 543 (4) #1 459 (2) #2-3 | 15,5%, 30,3% | -2,1%, +6,7% | RR 0,86 (0,71 – 1,03) RR 0,93, 1,43 | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | Översikten gav ett rimligen precist svar men tangerade signifikans. De nyare studierna pekade inte heller på skillnad sammantaget starkt underlag. |

REI=RelativeEffectIncrease=effektökning interventionsgrupp/effekt i kontrollgrupp

RRI=RelativeRiskIncrease=riskökning Interventionsgrupp/risk i kontrollgrupp

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Depressionssymtom | Respons | Remission | Självskattade symtom | Funktionsför-måga | Biverkningar | Avbryter behandling | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|-----------------------------|----------------------------------|---|---|---|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|---|--|--|--|
| 1 | Hetrick, 2012 | SÖ inkl 4 RCT med fluoxetin | 543 unga 6-18 år med depression | I: fluoxetin K: placebo | WMD -5,63 (-3,9; -7,4) poäng CDRS n=536 | 50 % symtom-minskning RR 1,47 (1,03-2,08) n=543 | | WMD -1,3 (-5,9;+3,3) NS n=96 | CGAS WMD 3,08 (0,1; 6,0) n=317 | Suicid-beägenhet (RR 1,8; 0,8-3,7) Självskattn allmänna biverkn RR 1,19 (1,05; 1,35) n=536 | RR pbo 1,16 (0,97-1,4) n=543 | Cochrane: Låg risk för bias i Emslie 97 och TADS 04, osäker i Emslie 02 o AM05 | Inkluderade studier: Emslie 97, 02, TADS 04 (68% vikt), Almeida-Montes05 |
| 2 | Atkinson 2014 | RCT under 10 veckor | 220 unga 12-17 år med depression | I: fluoxetin K: placebo | I>K+0,6 poäng NS på CDRS | Fluoxetin 63% - placebo 62% NS. | Fluoxetin 33% - placebo 41% NS. | | | Dödstan- kar nytill- komna fluoxetin 8,0%, pbo 6,8% NS. NSSI fluoxetin 5,4% pbo 1,0% NS. | NS fluoxe- tin 22,2%, pbo 15,5% | Medel- hög | Den mkt höga responsen på placebo pekar på selektionsproblemet av patienter. |
| 3 | Emslie 2014 | RCT under 10 veckor | 239 unga 7-17 år med depression | I: fluoxetin K: placebo | I>K -1,0 poäng NS på CDRS-R | NS, Fluoxetin 61% - placebo 60% | Fluoxetin 32% - placebo 30% NS. | | | Dödstan- kar nytill- komna fluoxetin 8,0%, pbo 9,4% NS. NSSI fluoxetin 1,8% pbo 4,3% NS. | fluoxetin 28,2%, pbo 30,3% NS. | Medel- hög | Hög placebo- respons 60% |

Litteratursökning

| Databas:PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-23 | | | |
|---|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Medelsvår till svår depressionsepisod Läkemedelsbehandling med fluoxetin, 0-17 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | severe depression[tiab] or severely depressed[tiab] or (severe[tiab] AND depression[tiab]) | 20212 |
| 2 | Mesh/FT | Fluoxetine[MeSH Term] or fluoxetine[tiab] or fluoxetine[tiab] or prozac[tiab] | 11359 |
| 3 | Mesh/FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2867795 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 English Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 31 |

| Databas:Cochrane Library Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-26 | | | |
|--|----------------------------|--|--|
| Ämne: Medelsvår till svår egentlig depressionLäkemedelsbehandling. 0-17 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | FT/ti, ab, kw | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "moderate depress*" or "depressive episode*" or "moderate depression" or "severe depression" or "severely depressed" or (severe AND depression) Publication Year from 2008 to 2015 | 7529 |
| 2. | FT/ti FT/ti, ab, kw | (antidepressive or antidepressant*) or Citalopram OR duloxetine or Fluoxetine or Fluvoxamine or Paroxetine or Sertraline or venlafaxine or escitalopram or mirtazapine or selegilin* or bupropion or tricyclic* or "Serotonin Uptake Inhibitor*" or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or SSRI* or "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor" | 13827 |
| 3. | FT/ti, ab, kw | child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth or scool* | 175005 |
| 4. | | 1 AND 2 AND 3 Publication Year from 2008 to 2015 | 482 CDSR 10 DARE 14 CENTRAL 441 |

Rad: 27b

Tillstånd: Barn och ungdomar med medelsvår till svår egentlig depression

Åtgärd: Sertralin eller escitalopram

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda sertralin eller escitalopram till barn och ungdomar med medelsvår till svår egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden ger liten effekt på andel som svarar på behandling (respons) och depressionssymtom. Det finns en alternativ åtgärd med bättre effekt (fluoxetin).

Kommentar: Fri förskrivningsrätt möjliggör ordination utanför den godkända indikationen, men medför ett större ansvar för den enskilda läkaren.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Egentlig depression hos barn och ungdomar är förhållandevis vanligt och är förknippad med lidande och nedsatt funktion. Den kliniska bilden karakteriseras av ihållande nedstämdhet, irriterabilitet, minskat intresse och minskad förmåga att känna glädje. Associerade symtom, som hämning eller agitation, trötthet, energilöshet, sömnproblem, aptitlöshet eller ökad aptit, svårigheter med koncentration och minne, är vanliga, liksom negativa tankar om sig själv. Ytterligare associerade symtom är suicidtankar och risk för suicid. Obehandlad egentlig depression, särskilt återkommande depressioner, har en negativ inverkan på barnets funktion, till exempel gentemot kamrater och i skolan, och påverkar barnets långsiktiga utveckling inom många områden negativt.

Vid medelsvår till svår egentlig depression finns det ett flertal tydliga symtom, som har måttlig till svår påverkan på den sociala funktionsförmågan. Symtomen är så påtagliga att de ger betydande lidande och dålig livskvalitet. Risken för självskaðebeteende och suicid är klart förhöjd, liksom risken för en negativ påverkan på framtida utveckling.

Åtgärden är läkemedelsbehandling med sertralin eller escitalopram.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid medelsvår till svår egentlig depression hos barn och ungdomar ger sertralin

- högre andel som uppnår respons (relativ risk, RR, 1,18, 95 % konfidensintervall, KI 1,01–1,38) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- liten minskning av depressionssymtom enligt CDRS-R (WMD -3,52, KI -6,6; -0,4) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad på funktionsförmåga enligt C-GAS jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i suicidbenägenhet jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som avbryter behandling jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Vid medelsvår till svår egentlig depression hos barn och ungdomar ger escitalopram

- 15 procentenheter fler som uppnår remission jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- högre andel som uppnår respons (cirka 20 procent fler) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- liten minskning av depressionssymtom enligt CDRS-R (WMD -2,67, KI -4,8; -0,5) jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag)
- liten ökning av funktionsförmåga enligt C-GAS (WMD 2,28, KI 0,2–4,3) jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i suicidbenägenhet jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som avbryter behandlingen jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I översikten [1] finns en statistiskt säkerställd riskökning (OR 1,58) för suicidbenägenhet vid användning av nya generationens antidepressiva läkemedel, när man bedömer alla preparat sammantaget. Däremot är riskökningen inte statistiskt säkerställd för de enskilda preparaten. Översikten av samtliga nya generationens antidepressiva läkemedel visar också på en liten, men statistiskt säkerställd ökning av milda, allmänna biverkningar. I den längre studien av escitalopram var biverkningsbilden fortsatt mild med en lätt, men inte statistiskt säkerställd ökning, av huvudvärk, sömnsvårigheter och magbesvär hos ungefär 1 av 10 av ungdomarna, vilket medförde att 5 procent valde att avbryta behandlingen.

Vilka studier ingår i granskningen?

Underlaget utgörs av en systematisk översikt från Cochrane [1] där det ingår en RCT inkluderande 376 personer som fick sertralin eller placebo och två RCT inkluderande 576 personer som fick escitalopram eller placebo. Behandlingstiden var 8–12 veckor. Ytterligare data från en av de ingående RCT

studierna med escitalopram har publicerats [2]. Studien med 165 personer utgör en förlängning av den placebokontrollerade behandlingen från vecka 8 till vecka 24. Studien var inledningsvis öppen, men reviderades till en fortsatt RCT. Enbart data från RCT delen redovisas här.

Studierna av sertralin besvärades av att 59 procent av deltagarna visade respons med placebo, studierna på escitalopram uppvisade mer måttliga placebosvar, 38–46 procent. Studier med fluoxetin har visat placebosvar på 33–37 procent. I likhet med studierna på fluoxetin så har Child Depression Rating Scale – revised (CDRS-R) vid baslinjen legat runt 55–60 poäng och sjukdomsgrad enligt CGI-S runt 4,5, det vill säga måttlig svår depression. Man kan anta att skillnaderna i placebosvar antyder att studierna på escitalopram och särskilt studierna på sertralin kan ha haft en studiepopulation med mindre svår depression än den som är aktuell här. Detta kan innebära att effekten som påvisats i studierna inte helt går att överföra till barn och ungdomar med medelsvår till svår egentlig depression.

I en nätverksmetaanalys har man jämfört olika läkemedel vid egentlig depression hos barn och ungdomar [3]. I en nätverksmetaanalys använder man sig av både direkta och indirekta jämförelser och rangordnar de olika läkemedelsbehandlingarna gentemot varandra. I nätverksmetaanalysen av Cipriani och medarbetare framkommer det att fluoxetin är det läkemedel som har bäst effekt vid egentlig depression hos barn och ungdomar och att det också tolereras väl. I detta hänseende stämmer analysen överens med slutsatserna i denna riktlinje. Escitalopram och sertralin ger något sämre effekt, men är de två läkemedel, tillsammans med fluoxetin, som i direkta jämförelser med placebo visat statistisk säkerställda effekter.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas data för sertralins effekt på remission och självskattad symtombelastning. Livskvalitet som effektmått vid behandling med antidepressiva läkemedel har inte bedömts. Det finns en systematisk översikt [4] där effekt på livskvalitet värderats, men studierna är få och bedömdes sakna robust metodologi och gav dessutom motstridiga resultat.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Hetrick, SE, McKenzie, JE, Cox, GR, Simmons, MB, Merry, SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11:CD004851.
2. 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.
3. Cipriani, A, Zhou, X, Del Giovane, C, Hetrick, SE, Qin, B, Whittington, C, et al. Comparative efficacy and tolerability of

- antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016; 388(10047):881-90.
4. Stevanovic, D, Tadic, I, Knez, R. Are antidepressants effective in quality of life improvement among children and adolescents? A systematic review. *CNS Spectr*. 2014; 19(2):134-41.

Summering av effekt och evidensstyrka

Sertralin

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-risk-reduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---------------------|--|-------------------------------|---------------------------|--|--|--------------------------------------|-----------|
| Symtomförändring | 376 (2) #1 | | WMD -3,52 (-6,6; -0,4) | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överförbarhet (-1) | |
| Respons | 364 (2) #1 | | | RR 1,18 (1,01-1,38) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överförbarhet (-1) | |
| Funktionsförmåga | 376 (1) #1 | | WMD 1,31 (-1,6; 4,2) | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överförbarhet (-1) | |
| Suicidbenägenhet | 376 (1) #1 | | | RR 2,97 (0,6-14) NS | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överförbarhet (-1) Precision (-1) | |
| Avbryter behandling | 376 (2) #1 | | | RR 1,10 (0,99-1,22) NS | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överförbarhet (-1) | |

Escitalopram

| Effektått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---------------------------------------|--|-------------------------------|---------------------------|---|--|-----------------------|--|
| Symtomförändring | 576 (2) #1 | | WMD -2,67 (-4,8; -0,5) | | Starkt vetenskapligt underlag | | SÖ och senare RCT stöder varandra |
| | 165 (1) #2 | -18,7 | -4,5 på CDRS-R skalan | REI 0,24 (p<0,01) | ⊕⊕⊕⊕ | | |
| Respons | 576 (2) #1 | | | RR 1,19 (0,97- 1,45) NS | Måttligt starkt vetenskapligt underlag | Överensstämmelse (-1) | SÖ strax under signifikans och senare RCT med sign respons ger avdrag för heterogenitet |
| | 165 (1) #2 | 50,3% | +15,3% | REI 0,30 (p<0,05) | ⊕⊕⊕○ | | |
| Remission | 165 (1) #2 | 35,7% | +14,9% | REI 0,42 (p<0,05) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag | Överförbarhet (-1) | Avser remission till v24 Bara en RCT redovisar remission och därmed avdrag |
| Funktionsförmåga | 576 (2) #1 | | WMD 2,28 (0,2-4,3) | | Starkt vetenskapligt underlag | | SÖ och RCT stöder varandra |
| | 165 (1) #2 | 11,7 | 3,6 | REI 0,31 (p<0,05) | ⊕⊕⊕⊕ | | |
| Suicidbenägenhet, självska debeteende | 576 (2) #1 | | | Suicidbenägenhet RR 0,91 (0,5-1,8) NS | Begränsat vetenskapligt underlag | Precision (-2) | Vida konfidensintervall i både SÖ och RCT pga få händelser och med tanke på klass effekt med signifikans får dessa negativa fynd anses ha begränsat vetenskapligt stöd |
| | 165 (1) #2 | Självska debeteende 3,7% | Självska debeteende +2,3% | RRI 0,62 NS | ⊕⊕○○ | | |
| Avbryter behandling | 576 (2) #1 | | | RR 1,07 (0,99 -1,16) NS | Starkt vetenskapligt underlag | | SÖ med resultat nära signifikans men konfidensintervallet smalt varför inget avdrag . |
| | 165 (1) #2 | 51% | 4% | RRI 0,08 NS | ⊕⊕⊕⊕ | | |

REI=RelativeEffectIncrease=effektökning interventionsgrupp/effekt i kontrollgrupp, RRI=RelativeRiskIncrease=riskökning Interventionsgrupp/risk i kontrollgrupp

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Symtomförändring | Respons | Remission | Funktionsförmåga | Biverkningar | Avbryter behandling | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|--|-------------------------|---|----------------------------------|---|---|--|--|---------------------------------|----------------------------------|--|
| 1 | Hetrick 2012 | SÖ, inkl 2 studier med sertralín | 376 unga 6-17 år | I:sertralín K:placebo | WMD -3,52 (-6,6; -0,4) på CDRS-R | 50 % minskning av symtom enligt CDRS-R RR 1,18 (1,01, 1,38) | | CGAS WMD 1,31 (-1,6, +4,2) NS 1 studie | Suicidbenägenhet RR 2,97 (0,6, 14) NS | RR 1,10 (0,99-1,22) NS n=357 | Cochrane: osäker risk | Wagner 1&2, 2003 |
| 1 | Hetrick 2012 | SÖ, inkl 2 studier med escitalopram | 576 unga 7-17 år | I:escitalopram K:placebo | WMD -2,67 (-4,8; -0,5) på CDRS-R | 50 % minskning av symtom enligt CDRS-R RR 1,19 (0,97- 1,45) NS | | CGAS WMD 2,28 (0,2- 4,3) | Suicidbenägenhet RR 0,91 (0,5-1,8) NS Allmänna biverkn NS 1,03 (0,9, 1,1) | RR 1,07 (0,99 -1,16) NS | Cochrane: osäker risk | Wagner 06, Emslie 09 |
| 2 | Findling 2013 | RCT förlängning vecka 8-24 förlängning av Emslie 2009 som finns i Hetrick 2012 | 165 tonåringar 12-17 år | I:escitalopram K:placebo | I>K -4,5 på CDRS-R (p<0,01) | 40% minskning av symtom enl CDRS-R och CGI-I ≤ 2 Escitalopram 65,6%, pbo 50,3% (p<0,01) | CDRS-R ≤ 28; Escitalopram 50,6%, pbo 35,7% (p<0,01) | CGAS Esc +3,6 poäng (p<0,05) | Icke-suicidalt självskadande esc 6,0%, pbo 3,7% NS | esc 19%, pbo 15% | Låg risk | Stor dropout så att esc 45%, pbo 49% NS fullföljde till vecka 24 |

Litteratursökning

| Databas:PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-23 | | | |
|--|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Medelsvår till svår egentlig depression Läkemedelsbehandling med SSRI, 0-17 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | Mesh/FT | severe depression[tiab] or severely depressed[tiab] or (severe[tiab] AND depression[tiab]) | 20219 |
| 2. | Mesh/FT | Citalopram[MeSH Term] or Fluvoxamine[MeSH Term] or Paroxetine[MeSH Term] or Sertraline[MeSH Term] or Citalopram[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or escitalopram[tiab] or "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] | 29227 |
| 3. | Mesh/FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2868255 |
| 4. | | 1 AND 2 AND 3 Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/3; English | 91 |

| Databas:Cochrane Library Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-26 | | | |
|---|------------------------|---|--|
| Ämne: Medelsvår till svår egentlig depression Läkemedelsbehandling. 0-17 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | FT/ti, ab, kw | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "moderate depress*" or "depressive episode*" or "moderate depression" or "severe depression" or "severely depressed" or (severe AND depression) Publication Year from 2008 to 2015 | 7529 |
| 2. | FT/ti FT/ti, ab, kw | (antidepressive or antidepressant*) or Citalopram OR duloxetine or Fluoxetine or Fluvoxamine or Paroxetine or Sertraline or venlafaxine or escitalopram or mirtazapine or selegilin* or bupropion or tricyclic* or "Serotonin Uptake Inhibitor*" or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or SSRI* or "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" | 13827 |
| 3. | FT/ti, ab, kw | child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth or school* | 175005 |
| 4. | | 1 AND 2 AND 3 Publication Year from 2008 to 2015 | 482 CDSR 10 DARE 14 CENTRAL 441 |

Rad: 27c

Tillstånd: Barn och ungdomar med medelsvår till svår egentlig depression

Åtgärd: Paroxetin

| Rekommendation | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|-----------------------------------|
| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Ikke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör inte erbjuda paroxetin till barn och ungdomar med medelsvår till svår egentlig depression.

Motivering till rekommendation
Åtgärden ger ingen effekt på depressionssymtom och ökar sannolikt suicidrisken. Det finns andra alternativa åtgärder som har effekt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Egentlig depression hos barn och ungdomar är förhållandevis vanligt och är förknippad med lidande och nedsatt funktion. Den kliniska bilden karakteriseras av ihållande nedstämdhet, irritabilitet, minskat intresse och minskad förmåga att känna glädje. Associerade symtom, som hämning eller agitation, trötthet, energilöshet, sömnproblem, aptitlöshet eller ökad aptit, svårigheter med koncentration och minne, är vanliga, liksom negativa tankar om sig själv. Ytterligare associerade symtom är suicidtankar och risk för suicid. Obehandlad egentlig depression, särskilt återkommande depressioner, har en negativ inverkan på barnets funktion, till exempel gentemot kamrater och i skolan, och påverkar barnets långsiktiga utveckling inom många områden negativt.

Vid medelsvår till svår egentlig depression finns det ett flertal tydliga symtom, som har måttlig till svår påverkan på den sociala funktionsförmågan. Symtomen är så påtagliga att de ger betydande lidande och dålig livskvalitet. Risken för självskadegörande och suicid är klart förhöjd, liksom risken för en negativ påverkan på framtida utveckling.

Åtgärden är läkemedelsbehandling med paroxetin.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid medelsvår till svår egentlig depression hos barn och ungdomar ger paroxetin

- ingen påvisad skillnad i depressionssymtom enligt CDRS-R (weighted mean difference, WMD -1,2, 95 % konfidensintervall, KI, -6,3–3,9) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i respons (odds kvot, OR 1,12, KI 0,90–1,38) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i självskattade symtom (WMD -0,43, KI -2,9–2,05) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i funktionsförmåga enligt C-GAS (WMD 1,6, KI -2,5–5,7) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- troligen en ökad suicidbenägenhet (relativ risk, RR 1,57, KI 0,5–5,3) jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som avbryter behandlingen (RR 1,06, KI 0,98–1,16) jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I översikten [1] finns en statistiskt säkerställd riskökning (OR 1,58, KI 1,02–2,45) för suicidbenägenhet vid användning av nya generationens antidepressiva läkemedel, när man bedömer alla läkemedel sammantaget. Däremot var riskökningen inte statistiskt säkerställd för paroxetin, men visar på likvärdig riskökning. I en re-analys av en av studierna som ingår i översikten har man kunnat visa att rapporteringen av oönskade händelser (adverse events) var bristfällig [2]. I den publicerade studien [3] rapporterades 265 händelser medan re-analysen identifierade 481 händelser utifrån läkemedelsföretagets kliniska rapport. Dessutom saknades redovisning av ytterligare händelser i den kliniska rapporten, som identifierats vid analys av de enskilda fallrapporterna. Det framkom också i re-analysen att händelser som kategoriserats som ”emotional lability” i vissa fall varit suicidbenäget beteende och att man inte har rapporterat suicidbenägenhet i nedtrappningsfasen, endast i den akuta fasen. Det vill säga suicidbenägenheten var större än vad som redovisades i originalpublikationen. Detta skulle kunna tyda på att det finns en kliniskt relevant riskökning vid användning av paroxetin. I studierna som inkluderats i översikten ses också en högre förekomst av yrsel, somnolens, skakningar och sömnstörning jämfört med placebo [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

Underlaget utgörs av en systematisk översikt från Cochrane [1] där det ingår fyra randomiserade kontrollerade studier (RCT) inkluderande 728 personer som fick paroxetin eller placebo. Behandlingstiden var 8–12 veckor i studierna.

Studierna har genomgående besvärats av en hög respons (50–60 %) hos de som fick placebo. Detta står i kontrast till studier med fluoxetin där placebo-svaren är cirka 33–37 procent. Detta tyder på att deltagarna som selekterats för studierna på paroxetin kan haft lindrigare eller åtminstone snabbare över-

gående depressioner. Detta kan innebära både oprecisa data med stora skillnader inom grupperna, men främst bristande överförbarhet till gruppen barn och ungdomar med medelsvår till svår egentlig depression.

I en nätverksmetaanalys har man jämfört olika läkemedel vid egentlig depression hos barn och ungdomar [4]. I en nätverksmetaanalys använder man sig av både direkta och indirekta jämförelser och rangordnar de olika läkemedelsbehandlingarna gentemot varandra. I nätverksmetaanalysen av Cipriani och medarbetare framkommer det att fluoxetin är det läkemedel som har bäst effekt vid egentlig depression hos barn och ungdomar och att det också tolereras väl. I detta hänseende stämmer analysen överens med slutsatserna i denna riktlinje. Paroxetin ger inte några statistiskt säkerställda effekter i jämförelser med placebo.

Saknas någon information i studierna?

Data på livskvalitet och remission saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Hetrick, SE, McKenzie, JE, Cox, GR, Simmons, MB, Merry, SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11:CD004851.
2. Le Noury, J, Nardo, JM, Healy, D, Jureidini, J, Raven, M, Tufanaru, C, et al. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ.* 2015; 351:h4320.
3. Keller, MB, Ryan, ND, Strober, M, Klein, RG, Kutcher, SP, Birmaher, B, et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001; 40(7):762-72.
4. Cipriani, A, Zhou, X, Del Giovane, C, Hetrick, SE, Qin, B, Whittington, C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet.* 2016; 388(10047):881-90.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|----------------------|--|-------------------------------|----------------------------|---|--|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Symtomförändring | 337 (2) #1 | | WMD -1,18 (KI -6,3; +3,9) | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Överförbarhet (-1) | |
| Respons | 704 (4) #1 | | | OR 1,12 (KI 0,90 -1,38) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Överförbarhet (-1) | 3 studier respons, 1 studie remission |
| Självskattade symtom | 328 (1) #1 | | WMD -0,43 (KI -2,9, +2,05) | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Överförbarhet (-1) | |
| Funktionsförmåga | 328 (1) #1 | | WMD 1,6 (KI -2,5, +5,7) | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Överförbarhet (-1) | |
| Suicidbenägenhet | 702 (4) #1 | | | RR 1,57 (KI 0,5-5,3) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Precision (-2) | |
| Avbryter behandling | 728 (4) #1 | | | RR 1,06 (KI 0,98 -1,16) | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Depressionssymtom | Respons | Självskattade symtom | Funktionsförmåga | Biverkningar | Avbryter behandling | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|----------------------------------|---------------------------------|---|--|---|--|--|---|---------------------------|--|---|
| 1 | Hetrick 2012 | SÖ, inkl 4 studier med paroxetin | 728 unga 6-18 år med depression | I:paroxetin K:placebo | WMD -1,18 (KI -6,3; +3,9) NS och n=2 studier på CDRS-R | RR 1,12 (KI 0,90 -1,38) NS n=4 studier respons (n=3), remission (n=1) Sensitivitetsanalys RR 1,11 (KI 0,98-1,27) | WMD -0,43 (KI -2,9; +2,05) NS n=1 studie | CGAS WMD 1,6 (KI -2,5; +5,7) NS n=1 studie | Suicidbenägenhet RR 1,57 (KI 0,5-5,3) NS Allmänna biverkn NS 1,11 (KI 0,98-1,25) | RR1,06 (KI 0,98 -1,16) NS | Cochrane: Berard låg risk (49% av vikt) medan övr osäker till hög risk | Inkluderade studier: Berard 2006, Emslie 2006, Keller 2001, Paroxetine I, |

Litteratursökning

| Databas:PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-23 | | | |
|--|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Medelsvår till svår egentlig depression Läkemedelsbehandling med SSRI, 0-17 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | Mesh/FT | severe depression[tiab] or severely depressed[tiab] or (severe[tiab] AND depression[tiab]) | 20219 |
| 2. | Mesh/FT | Citalopram[MeSH Term] or Fluvoxamine[MeSH Term] or Paroxetine[MeSH Term] or Sertraline[MeSH Term] or Citalopram[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or escitalopram[tiab] or "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] | 29227 |
| 3. | Mesh/FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2868255 |
| 4. | | 1 AND 2 AND 3 Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/3; English | 91 |

| Databas:Cochrane Library Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-26 | | | |
|---|----------------------------|--|--|
| Ämne: Medelsvår till svår egentlig depression Läkemedelsbehandling. 0-17 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | FT/ti, ab, kw | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "moderate depress*" or "depressive episode*" or "moderate depression" or "severe depression" or "severely depressed" or (severe AND depression) Publication Year from 2008 to 2015 | 7529 |
| 2. | FT/ti FT/ti, ab, kw | (antidepressive or antidepressant*) or Citalopram OR duloxetine or Fluoxetine or Fluvoxamine or Paroxetine or Sertraline or venlafaxine or escitalopram or mirtazapine or selegilin* or bupropion or tricyclic* or "Serotonin Uptake Inhibitor*" or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or SSRI* or "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor" | 13827 |
| 3. | FT/ti, ab, kw | child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth or school* | 175005 |
| 4. | | 1 AND 2 AND 3 Publication Year from 2008 to 2015 | 482 CDSR 10 DARE 14 CENTRAL 441 |

Rad: 28a

Tillstånd: Egentlig depression, medelsvår till svår i remission, barn och ungdomar

Åtgärd: Återfallsförebyggande behandling med antidepressiva läkemedel

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda återfallsförebyggande behandling med antidepressiva läkemedel till barn och ungdomar med medelsvår till svår egentlig depression i remission.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har en möjlig måttlig effekt på återfall jämfört med placebo.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En period med egentlig depression ska ha varat i minst två veckor, men varar vanligen knappt ett år. Många får sjukdom under flera år och många får återfall efter det att man återhämtat sig. Depression hos barn och ungdomar leder till betydande lidande och nedsatt funktion och den kliniska bilden karakteriseras av ledsenhet, nedstämdhet och irritation, liksom svårigheter att känna glädje i situationer när något positivt hänt. Gråt i ensamhet, ständig trötthet, sömnproblem och koncentrationsproblem är också vanligt.

Remission efter en depressiv episod kan dels definieras utifrån sjukdomens svårighetsgrad (inga eller sub-kliniska symptom enligt klinikerns bedömning) och dels att symptomen enligt lämplig symptomskala minskat under en nivå som ses som kliniskt relevant eller att patienten kliniskt bedömts blivit mycket eller väldigt mycket förbättrad.

Åtgärden är återfallsförebyggande behandling med antidepressiva läkemedel. Denna åtgärd får ses i samband med den behandling för depression som lett till remission (27A och 27B) i riktlinjerna och som anger att de läkemedel som har evidens (fluoxetin samt sertralin och escitalopram) bör, respektive kan, erbjudas vid medelsvår till svår depression.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad

Vilken effekt har åtgärden?

Vid egentlig depression (MDD) i remission för barn och unga ger återfallsprevention med antidepressiva läkemedel

- Möjlig en måttlig effekt på återfall jämfört med placebo (RR 2,1, 95% KI 1,3-3,6) (låg tillförlitlighet)

Den måttliga skillnad man noterar är av klinisk relevans, men om åtgärden inte utförs, dvs. ytterligare ett halvt års fluoxetinbehandling inte ges, är återfallsrisken betydande.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Inga gruppkillnader förelåg vad gäller biverkningar och ingen avslutade behandlingen på grund av detta under prövningsperioden.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad kontrollerad studie[1]. Slutsatserna baseras på 102 personer för effektmåttet återfall.

Alla patienter som uppfyllde inklusionskriterierna påbörjade behandling med fluoxetin, 10-40 mg i 12 veckor. De patienter som svarade på behandling med fluoxetin och uppnådde remission (definierat som CGI-poäng 1 eller 2 och CDRS-R poäng < 28) eller såg en minskning i depressionssymtom (definierat som CGI-poäng ≤ 2 och minskning i CDRS-poäng $\geq 50\%$) randomiserades till dubbelblindad återfallsförebyggandebehandling med fluoxetin, 10-40 mg eller dubbelblindad återfallsförebyggande behandling med placebo i sex månader. Majoriteten av patienterna uppnådde remission vid tid för randomisering, 90 procent i fluoxetingruppen och 86,5 procent i placebogruppen.

Totalt fyrtiosex artiklar granskades i fulltext och av dessa exkluderades flertalet då de inte behandlade vår frågeställning, eller, som de som citeras nedan, behandlade näraliggande frågeställningar eller var en rapport från ett tidigare skede i den studie som rapporteras [2-4]. En studie av Emslie och medarbetare [5] uppfyllde PICOS och stöder i huvudsak tanken att fluoxetinbehandling som förlängs utöver de tio veckor som krävs för att ge remission minskar risken för återfall. Den utslöts dels då den var en förhållandevis liten studie (n=40); dels för att det fanns en oklarhet på vilka grunder man bedömde att ett återfall skett. I övrigt har inga relevanta studier identifierats i registren över pågående studier.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning Datum: 2020-01-10

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Studier som granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 23 |
| Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 46 |
| Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 1 |

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studie design | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Återfall | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------------|---------------|---|---|--|----------------------------------|-----------|
| Emslie, G. J., et al. 2008,[1] | RCT | 102 barn och ungdomar 7-18 år med depression som efter 12 veckors Fluoxetin behandling 10-40 mg uppnått remission (CGI poäng 1 eller 2, CDRS-R poäng ≤28). Kön: 42,3 % flickor | I: Fluoxetin 10-40 mg (n=50) K: Placebo (n=52) Återfallsförebyggande behandling 6 månader | Återfall (höjning av CDRS-R poäng ≥40) K: 69,2% (n=21) I: 42,0% (n=36), p=0,009 Fullständigt återfall (CDRS-R poäng ≥40, minst två veckor klinisk försämring och klinisk försämring enligt läkarbedömning): K: 48,1 % (n=25) I: 22 % (n= 11) Mediantid för fullständigt återfall: K: 14 veckor I: ≥ 24 veckor | Låg-medelhög | |

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|------------|--|--|---------------------------|---|------------------------------|---|------------------|
| Återfall | 102 (1), [1] | 69,2 % (alt 48,1 % om man gav striktare definition av relaps CDRS-R score ≥ 40) | | RR 2,1 (95 % KI 1,3-3,6) p=0,004 | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ | Eventuellt avdrag för studiekvalitet samt brist på överförbarhet (-1) Brist på överensstämmelse (-1) | Endast en studie |

Referenser

1. Emslie, G. J., et al. (2008). "Fluoxetine versus placebo in preventing relapse of major depression in children and adolescents." Am J Psychiatry **165**(4): 459-467.
2. Cox, G. R., et al. (2012) "Interventions for preventing relapse and recurrence of a depressive disorder in children and adolescents." Cochrane Database Syst Rev, **11**, Cd007504.
3. Emslie, G. J., et al. (2010). "Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA): week 24 outcomes". Am J Psychiatry, **167**(7): 782-791.
4. Le Grange, D., et al. (2014). "Relapse from remission at two- to four-year follow-up in two treatments for adolescent anorexia nervosa". J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, **53**(11): 1162-1167.
5. Emslie, G. J., et al. (2004). "Fluoxetine treatment for prevention of relapse of depression in children and adolescents: a double-blind, placebo-controlled study". J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, **43**(11): 1397-1405.

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2020-01-10 Ämne: Tillstånd: Recidiverande egentlig depression i remission, barn och unga. Åtgärd: Återfallsprevention med psykoterapeutisk eller psykofarmakologisk åtgärd. Kan åtgärderna minska risken för återfall i depressiv sjukdom efter det att remission från indexepisoden uppnåtts. | | | |
|---|------------|---|----------------------------|
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] OR major depression*[tiab] OR MDD[tiab] OR major depressive[tiab] OR depressive syndrome*[tiab] OR unipolar depression*[tiab] OR melancholic depression[tiab] OR depressive episode*[tiab] OR mild depression[tiab] OR mild-to-moderate depression[tiab] OR moderate depression[tiab] | 127346 |
| 2. | Mesh/FT | "Remission, Spontaneous"[Mesh:NoExp] OR remission*[tiab] OR symptom diminution*[tiab] OR symptom abatement[tiab] OR diminution*[ti] OR abatement[ti] | 134859 |
| 3. | Mesh/FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 3553305 |
| 4. | | 1 AND 2 AND 3 | 1079 |
| 5. | | "Recurrence"[Mesh] OR "Recurrence/prevention and control"[Mesh] OR "Secondary Prevention"[Mesh] OR relapse*[tiab] OR recrudescence*[tiab] OR recurrence*[tiab] OR secondary prevention[tiab] OR continuation[tiab] OR maintenance[tiab] OR rehospitalization[tiab] OR relapse prevention*[tiab] | 853018 |
| 6. | | 4 AND 5 | 241 |
| 7. | | 6 AND Filters activated: publication date from 2000-01-01, English, Ages: Child, 7-18 years | 176 |

| | | | |
|-----|--|--|-----------|
| 8. | | 7 AND Filters activated: Meta-analysis, Systematic Reviews | 5 |
| 9. | | 7 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Clinical Trial | 86 |
| 10. | | | |
| 11. | | | |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2020-01-13

Ämne: Tillstånd: Recidiverande egentlig depression i remission, barn och unga. Åtgärd: Återfallsprevention med psykoterapeutisk eller psykofarmakologisk åtgärd. Kan åtgärderna minska risken för återfall i depressiv sjukdom efter det att remission från indexepisoden uppnåtts.

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1. | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] this term only OR MeSH descriptor: [Depressive Disorder] this term only OR MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Treatment-Resistant] explode all trees OR ("depressive disorder*" OR "major depression*" OR MDD OR "major depressive" OR "depressive syndrome*" OR "unipolar depression*" OR "melancholic depression" OR "depressive episode*" OR "mild depression" OR "mild-to-moderate depression" OR "moderate depression"):ti,ab,kw | 20577 |
| 2. | | MeSH descriptor: [Remission, Spontaneous] this term only OR (remission* OR "symptom diminution*" OR "symptom abatement"):ti,ab,kw OR (diminution* OR abatement):ti | 31065 |
| 3. | | MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees OR MeSH descriptor: [Child] explode all trees OR (child* OR adolescent* OR teenage* OR paediatric OR pediatric OR youth):ti,ab,kw OR (school OR young):ti | 248575 |
| 4. | | 1 AND 2 AND 3 | 493 |
| 5. | | MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees OR MeSH descriptor: [Secondary Prevention] explode all trees OR (relapse* OR recrudescence* OR recurrence* OR "secondary prevention" OR continuation OR maintenance OR rehospitalization OR "relapse prevention*"):ti,ab,kw | 216885 |
| 6. | | 4 AND 5 | 175 |
| 7. | | 6 AND CDSR AND Filters activated: publication date from 2000-01-01 | 4 |
| 8. | | 6 AND Central AND Filters activated: publication date from 2000-01-01 | 153 |
| 9. | | | |

Databas: PsycInfo Databasleverantör: Ebsco Datum: 2020-01-20

Ämne: Tillstånd: Recidiverande egentlig depression i remission, barn och unga. Åtgärd: Återfallsprevention med psykoterapeutisk eller psykofarmakologisk åtgärd. Kan åtgärderna minska risken för återfall i depressiv sjukdom efter det att remission från indexepisoden uppnåtts.

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|-----------------------|--|----------------------------|
| 1. | DE/ FT/ TI, AB, SU | (DE "Treatment Resistant Depression") OR (DE "Major Depression") OR TI ("depressive disorder*" OR "major depression*" OR MDD OR "major depressive" OR "depressive syndrome*" OR "unipolar depression*" OR | 154754 |

Databas: PsycInfo Databasleverantör: Ebsco Datum: 2020-01-20

Ämne: Tillstånd: Recidiverande egentlig depression i remission, barn och unga. Åtgärd: Återfallsprevention med psykoterapeutisk eller psykofarmakologisk åtgärd. Kan åtgärderna minska risken för återfall i depressiv sjukdom efter det att remission från indexepisoden uppnåtts.

| | | | |
|-----|-------------------|--|----------------|
| | | "melancholic depression" OR "depressive episode*" OR "mild depression" OR "mild-to-moderate depression" OR "moderate depression") OR AB ("depressive disorder*" OR "major depression*" OR MDD OR "major depressive" OR "depressive syndrome*" OR "unipolar depression*" OR "melancholic depression" OR "depressive episode*" OR "mild depression" OR "mild-to-moderate depression" OR "moderate depression") OR SU ("depressive disorder*" OR "major depression*" OR MDD OR "major depressive" OR "depressive syndrome*" OR "unipolar depression*" OR "melancholic depression" OR "depressive episode*" OR "mild depression" OR "mild-to-moderate depression" OR "moderate depression") | |
| 2. | DE/ FT/TI, AB, SU | DE "Remission (Disorders)" OR DE "Spontaneous Remission" OR DE "Symptom Remission" OR TI (remission* OR "symptom diminution*" OR "symptom abatement" OR diminution* OR abatement) OR AB (remission* OR "symptom diminution*" OR "symptom abatement") OR SU (remission* OR "symptom diminution*" OR "symptom abatement") | 16160 |
| 3. | FT/TI, AB, SU | TI (child* OR adolescent* OR teenage* OR paediatric OR pediatric OR youth OR young) OR AB (child* OR adolescent* OR teenage* OR paediatric OR pediatric OR youth) OR SU (child* OR adolescent* OR teenage* OR paediatric OR pediatric OR youth) | 1076426 |
| 4. | | 1 AND 2 AND 3 | 974 |
| 5. | DE/ FT/TI, AB, SU | (DE "Relapse (Disorders)") OR (DE "Relapse Prevention") OR TI (relapse* OR recrudescence* OR recurrence* OR "secondary prevention" OR continuation OR maintenance OR rehospitalization OR "relapse prevention*") OR AB (relapse* OR recrudescence* OR recurrence* OR "secondary prevention" OR continuation OR maintenance OR rehospitalization OR "relapse prevention*") OR SU (relapse* OR recrudescence* OR recurrence* OR "secondary prevention" OR continuation OR maintenance OR rehospitalization OR "relapse prevention*") | 112195 |
| 6. | | 4 AND 5 | 209 |
| 7. | | 6 AND Limiters - Publication Year: 2000-2019, Narrow by Language: - english, Narrow by SubjectAge: - school age (6-12 yrs), Narrow by SubjectAge: - adolescence (13-17 yrs) | 50 (42) |
| 8. | | 7 AND Narrow by Methodology: - meta analysis Narrow by Methodology: - literature review | 3 |
| 9. | | 7 AND Narrow by Methodology: - clinical trial | 5 |
| 10. | | | |
| 11. | | | |

Rad: 28b

Tillstånd: Egentlig depression, medelsvår till svår i remission, barn och ungdomar

Åtgärd: Återfallsförebyggande behandling med kognitiv beteendeterapi (KBT) som tillägg till antidepressiva läkemedel

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda återfallsförebyggande behandling med KBT som tillägg till antidepressiva läkemedel till barn och ungdomar med medelsvår till svår egentlig depression i remission.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har en möjlig måttlig effekt på risken för återfall. Skillnaden i risk för återfall mellan kombinationsbehandling och enbart antidepressiva läkemedel är betydande och av klinisk relevans och signifikans.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En period med egentlig depression ska ha varat i minst två veckor, men varar vanligen knappt ett år. Många får sjukdom under flera år och många får återfall efter det att man återhämtat sig. Depression hos barn och ungdomar leder till betydande lidande och nedsatt funktion och den kliniska bilden karakteriseras av ledsenhet, nedstämdhet och irritation, liksom svårigheter att känna glädje i situationer när något positivt hänt. Gråt i ensamhet, ständig trötthet, sömnproblem och koncentrationsproblem är också vanligt.

Remission efter en depressiv episod kan dels definieras utifrån sjukdomens svårighetsgrad (inga eller sub-kliniska symptom enligt klinikerns bedömning) och dels att symptomen enligt lämplig symptomskala minskat under en nivå som ses som kliniskt relevant eller att patienten kliniskt bedömts blivit mycket eller väldigt mycket förbättrad.

Åtgärden är återfallsförebyggande behandling med kognitiv beteendeterapi, KBT som tillägg till antidepressiva läkemedel. KBT ges efter det att patienten är i remission genom läkemedelsbehandling. Metoden inkluderar både psykoedukation, kognitiv restrukturering, aktivering och problemlösning liksom då metoden används i akutstadiet av en depressionsbehandling, men inkluderar även familjeinterventioner och specifika återfallsförebyggande åtgärder.

Denna åtgärd får således ses i samband med den behandling för depression som lett till remission (rad 27A och 27B) i riktlinjerna och som anger att de

läkemedel som har evidens (fluoxetin samt sertralin och escitalopram) bör, respektive kan, erbjudas vid medelsvår till svår depression.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid egentlig depression (MDD) i remission för barn och unga har återfallsförebyggande kombinationsbehandling med KBT och antidepressiva läkemedel under en uppföljningstid på 78-veckor

- möjligen en måttlig effekt på risken för återfall jämfört med antidepressiva läkemedel (HR 0,47, 95 % KI 0,26- 0,82) (låg tillförlitlighet)

Skillnaden i risk för återfall mellan kombinationsbehandling med KBT och antidepressiva läkemedel och enbart antidepressiva läkemedel är betydande och av klinisk relevans och signifikans. För de som får återfall är den längre tiden i remission av värde om än svår att ge stor betydelse.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad kontrollerad studie [1]. Slutsatserna baseras på 144 personer för effektmåttet återfall. Alla patienter som uppfyllde inklusionskriterierna behandlades med fluoxetin, 10-40 mg i sex veckor. De patienter som uppnått respons ($\geq 50\%$ minskning i CDRS-R) randomiserades till fortsatt behandling med fluoxetin, 10-40 mg eller KBT som tilläggsbehandling till fluoxetin, 10-40 mg i sex månader. Den första månaden utfördes KBT en gång i veckan, andra månaden varannan vecka och efter det en session var fjärde till sjätte vecka fram till vecka 30. Långtidsuppföljning skedde i vecka 52 och 78.

De flesta patienter uppnådde remission under den totala behandlingstiden på 30 veckor. Man såg ingen skillnad i tid till remission mellan interventions-och kontrollgrupp.

Totalt fyrtiosex artiklar granskades i fulltext och av dessa exkluderades flertalet då de inte behandlade vår frågeställning, eller, som de som citeras nedan, behandlade näraliggande frågeställningar eller utgjorde en rapport från ett tidigare skede i den studie som rapporteras [2-5]. Studien av Brent et al., 2015[3] utvärderade om KBT kunde förebygga depression i en grupp ungdomar med hög risk att utveckla depression. Om än inte identisk med den studie som ingår i detta underlag [1], är den KBT-metod som användes av intresse eftersom den överlappar på viktiga punkter med den metod Emslie et al [1] använde och illustrerar värdet av KBT hos patienter i remission efter en depression.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning Datum: 2020-01-10

| Beskrivning | Antal |
|---|-------|
| Studier som granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO | 23 |
| Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå | 46 |
| Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget | 1 |

Tabellering av inkluderade studier

| Författare, år, referens | Studie-design | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Återfall | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|-----------------------------------|---------------|---|---|---|----------------------------------|-----------|
| Emslie, G. J., et al. (2015). [1] | RCT | 144 barn och ungdomar 8-17 år med egentlig depression som efter 6 veckors fluoxetin-behandling 10-40 mg uppnått respons (≥ 50 % minskning i CDRS-R) | I: Fluoxetin (10-40 mg)+ återfallsförebyggande KBT (N=75) K: Fluoxetin (10-40 mg) N=69 Fluoxetin: Uppföljning v. 8,10,12,14, 18, 24, 30 Fluoxetin+ KBT: KBT-behandling varje vecka 1 månad, därefter varannan vecka 1 månad, fortsättningsvis 1 session efter 4-6 veckor tills vecka 30. Vecka 52 och 78 ny uppföljning gjordes med oberoende bedömare IE | Fluoxetin+KBT grupp hade signifikant lägre risk för återfall jämfört med fluoxetingrupp under en 78-veckors uppföljningsperiod HR = 0,467 (95 % KI = 0,264- 0,823), p= 0,009 Beräknad sannolikhet för återfall under en 78-veckors period var lägre med fluoxetin + KBT-gruppen jämfört med fluoxetingrupp (36 % vs 62 %) Genomsnittlig tid för återfall var ungefär 3 månader längre för fluoxetin+KBT-gruppen jämfört med fluoxetingruppen, p = 0,007 | Låg-medelhög | |

| Författare, år, referens | Studie-design | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Återfall | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|--------------------------|---------------|------------|---|----------|----------------------------------|-----------|
| | | | med hjälp av skattningar CDRS-R, C-SSRS, CGI, och A-LIFE. | | | |

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt [referens] | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|------------|--|-------------------------------|---------------------------|--|------------------------------|--|------------------|
| Återfall | 144 (1), (1) | | | HR 0,467 (95 % KI 0,26-0,82) p = 0,009 | Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ | Eventuellt avdrag för studiekvalitet, brist på överbarhet samt publikationsbias (-1) Brist på överensstämmelse (-1) | Endast en studie |

Referenser

1. Emslie, G. J., et al. (2015). "Continued Effectiveness of Relapse Prevention Cognitive- Behavioral Therapy Following Fluoxetine Treatment in Youth With Major Depressive Disorder." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **54**(12): 991-998.
2. Kennard, B. D., et al. (2014). "Sequential treatment with fluoxetine and relapse-prevention CBT to improve outcomes in pediatric depression." Am J Psychiatry **171**(10): 1083-1090.
3. Brent, D. A., et al. (2015). "Effect of a Cognitive-Behavioral Prevention Program on Depression 6 Years After Implementation Among At-Risk Adolescents: A Randomized Clinical Trial." JAMA Psychiatry **72**(11): 1110-1118.
4. Goodyer, I. M., et al. (2017). "Cognitive behavioural therapy and short-term psychoanalytical psychotherapy versus a brief psychosocial intervention in adolescents with unipolar major depressive disorder (IMPACT): a multicentre, pragmatic, observer-blind, randomised controlled superiority trial." Lancet Psychiatry **4**(2): 109-119.
5. Cox, G. R., et al. (2012). "Interventions for preventing relapse and recurrence of a depressive disorder in children and adolescents." Cochrane Database Syst Rev **14**(11).

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2020-01-10 Ämne: Tillstånd: Recidiverande egentlig depression i remission, barn och unga. Åtgärd: Återfallsprevention med psykoterapeutisk eller psykofarmakologisk åtgärd. Kan åtgärderna minska risken för återfall i depressiv sjukdom efter det att remission från indexepisoden uppnåtts. | | | |
|---|------------|---|----------------------------|
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] OR major depression*[tiab] OR MDD[tiab] OR major depressive[tiab] OR depressive syndrome*[tiab] OR unipolar depression*[tiab] OR melancholic depression[tiab] OR depressive episode*[tiab] OR mild depression[tiab] OR mild-to-moderate depression[tiab] OR moderate depression[tiab] | 127346 |
| 2. | Mesh/FT | "Remission, Spontaneous"[Mesh:NoExp] OR remission*[tiab] OR symptom diminution*[tiab] OR symptom abatement[tiab] OR diminution*[ti] OR abatement[ti] | 134859 |
| 3. | Mesh/FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 3553305 |
| 4. | | 1 AND 2 AND 3 | 1079 |
| 5. | | "Recurrence"[Mesh] OR "Recurrence/prevention and control"[Mesh] OR "Secondary Prevention"[Mesh] OR relapse*[tiab] OR recrudescence*[tiab] OR recurrence*[tiab] OR secondary prevention[tiab] OR | 853018 |

| | | | |
|-----|--|---|-----------|
| | | continuation[tiab] OR maintenance[tiab] OR rehospitalization[tiab] OR relapse prevention*[tiab] | |
| 6. | | 4 AND 5 | 241 |
| 7. | | 6 AND Filters activated: publication date from 2000-01-01, English, Ages: Child, 7-18 years | 176 |
| 8. | | 7 AND Filters activated: Meta-analysis, Systematic Reviews | 5 |
| 9. | | 7 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Clinical Trial | 86 |
| 10. | | | |
| 11. | | | |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2020-01-13

Ämne: Tillstånd: Recidiverande egentlig depression i remission, barn och unga. Åtgärd: Återfallsprevention med psykoterapeutisk eller psykofarmakologisk åtgärd. Kan åtgärderna minska risken för återfall i depressiv sjukdom efter det att remission från indexepisoden uppnåtts.

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1. | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] this term only OR MeSH descriptor: [Depressive Disorder] this term only OR MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Treatment-Resistant] explode all trees OR ("depressive disorder*" or "major depression*" or MDD or "major depressive" or "depressive syndrome*" or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "depressive episode*" or "mild depression" or "mild-to-moderate depression" or "moderate depression"):ti,ab,kw | 20577 |
| 2. | | MeSH descriptor: [Remission, Spontaneous] this term only OR (remission* or "symptom diminution*" or "symptom abatement"):ti,ab,kw OR (diminution* or abatement):ti | 31065 |
| 3. | | MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees OR MeSH descriptor: [Child] explode all trees OR (child* or adolescent* or teenage* or paediatric or pediatric or youth):ti,ab,kw OR (school or young):ti | 248575 |
| 4. | | 1 AND 2 AND 3 | 493 |
| 5. | | MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees OR MeSH descriptor: [Secondary Prevention] explode all trees OR (relapse* or recrudescence* or recurrence* or "secondary prevention" or continuation or maintenance or rehospitalization or "relapse prevention*"):ti,ab,kw | 216885 |
| 6. | | 4 AND 5 | 175 |
| 7. | | 6 AND CDSR AND Filters activated: publication date from 2000-01-01 | 4 |
| 8. | | 6 AND Central AND Filters activated: publication date from 2000-01-01 | 153 |
| 9. | | | |

Rad: 29

Tillstånd: Barn och ungdomar med medelsvår till svår egentlig depression

Åtgärd: Antidepressiva läkemedel och kognitiv beteendeterapi (KBT) som kombinationsbehandling

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och KBT till barn och ungdomar med medelsvår till svår egentlig depression.

Motivering till rekommendation

På kort sikt ger åtgärden bättre effekt än KBT, men på längre sikt ger åtgärden ingen ytterligare effekt jämfört med enbart antidepressiva läkemedel eller KBT.

Kommentar: Åtgärden innefattar inte internetföremad eller datorbaserad KBT.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Egentlig depression hos barn och ungdomar är förhållandevis vanligt och är förknippad med lidande och nedsatt funktion. Den kliniska bilden karakteriseras av ihållande nedstämdhet, irritabilitet, minskat intresse och minskad förmåga att känna glädje. Associerade symtom, som hämning eller agitation, trötthet, energilöshet, sömnproblem, aptitlöshet eller ökad aptit, svårigheter med koncentration och minne, är vanliga, liksom negativa tankar om sig själv. Ytterligare associerade symtom är suicidtankar och risk för suicid. Obehandlad egentlig depression, särskilt återkommande depressioner, har en negativ inverkan på barnets funktion, till exempel gentemot kamrater och i skolan, och påverkar barnets långsiktiga utveckling inom många områden negativt.

Vid medelsvår till svår egentlig depression finns det ett flertal tydliga symtom, som har måttlig till svår påverkan på den sociala funktionsförmågan. Symtomen är så påtagliga att de ger betydande lidande och dålig livskvalitet. Risken för självskadebeteende och suicid är klart förhöjd, liksom risken för en negativ påverkan på framtida utveckling.

Åtgärden är kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel, mestadels SSRI, och kognitiv beteendeterapi (KBT). KBT är en behandlings-

metod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid. Samarbetet med barnet eller ungdomen kompletteras regelmässigt med föräldrakontakter som, beroende på behov, inriktas på allt från informationsutbyte till insatser som fokuserar på föräldrarnas omvårdnad eller insatser inriktade på barnets trygghet. Vid egentlig depression är det viktigt att behandlingen fokuserar på beteendeaktivering och att barnet eller ungdomen får lära sig att utmana negativa förväntningar, tankemönster och känslor, samt att behandlingen är inriktad på att förbättra funktionsförmågan. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad KBT.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid medelsvår till svår egentlig depression ger kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och KBT jämfört med enbart *antidepressiva läkemedel direkt efter behandlingen*

- ingen påvisad skillnad på depressionssymtom enligt CDRS-R (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad på självskattade symtom (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som uppnår remission (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i funktionsförmåga (starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som avbryter behandlingen (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad på suicidbenägenhet (begränsat vetenskapligt underlag).

Vid medelsvår till svår egentlig depression ger kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och KBT jämfört med enbart *KBT direkt efter behandlingen*

- en minskning av depressionssymtom med 8,3 poäng (KI 6,0–10,6) enligt CDRS-R (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som uppnår remission (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad på suicidbenägenhet (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kombinationsbehandling på självskattade symtom, funktionsförmåga och avbrytande av behandling jämfört med enbart KBT.

Vid medelsvår till svår egentlig depression ger kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och KBT jämfört med enbart *antidepressiva läkemedel vid 6–9 månaders uppföljning*

- ingen påvisad skillnad på depressionssymtom enligt CDRS-R (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad på självskattade symtom (starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andel som uppnår remission (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i funktionsförmåga (starkt vetenskapligt underlag).

Vid medelsvår till svår egentlig depression ger kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och KBT jämfört med enbart *KBT vid 6–9 månaders uppföljning*

- ingen påvisad skillnad på depressionssymtom enligt CDRS-R (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad på självskattade symtom (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kombinationsbehandling på remission och funktionsförmåga jämfört med enbart KBT.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i Cochraneöversikten om biverkningar eller oönskade effekter. I analysen har man inte beskrivit biverkningar förutom den rapporterade suicidaliteten. För biverkningar av SSRI hänvisas till åtgärder som behandlar antidepressiva läkemedel som monoterapi.

Vilka studier ingår i granskningen?

Underlaget utgörs av en systematisk översikt av hög kvalitet från Cochrane [1], samt en mindre randomiserad kontrollerad studie [2], som publicerats efter översiktens sökperiod. Psykologisk behandling har i samtliga studier varit KBT.

Studierna som inkluderats är i flera avseenden heterogena. Svårighetsgraden skiljer sig åt hos deltagarna och olika dosintervall av SSRI förekommer. Kontrollgrupperna har utöver läkemedel antingen fått sedvanlig behandling eller väntelista. En annan svaghet är att blindning inte har kunnat upprätthållas. Den stora TADS studien gav till exempel kombinationsbehandlingen öppet, vilket innebär att dessa deltagare visste att de fick ett aktivt läkemedel. I studien av Melvin och medarbetare blindades varken deltagare eller bedömare.

Jämförelsen mellan kombinationsbehandling och enbart läkemedel utgörs för effektmåttet remission av 419 deltagare, där TADS-studien, som använder fluoxetin, står för 51 procent av vikten. Clarke som använde valfri SSRI står för 41 procent, samt studien av Melvin med sertralin 8 procent. Data på klinikerskattade depressionssymptom baseras på 415 patienter och kommer från TADS-studien (57 % vikt) och från ADAPT-studien (43%) medan data på självskattade symptom baseras på 743 deltagare från sex studier. Data på avbrytanden finns för 699 deltagare i fem studier. Data på suicidbenägenhet är hämtade från ADAPT och TADS med 388 deltagare och funktionsförmåga från tre studier med 396 deltagare.

Vid tolkningen av data framstår två svårigheter. I den engelska ADAPT-studien fick kontrollgruppen inte enbart läkemedel utan även en kortare familjeinriktad psykopedagogisk behandling. Denna studie kontrasterar mot de övriga, mestadels amerikanska, studierna, där kontrollgruppen fick läkemedel utan något som helst samtalsstöd. ADAPT-studien hade även en patientgrupp med högre grad av funktionsnedsättning och samsjuklighet, vilket sannolikt försämrar möjligheten till förbättring med KBT. Det har gett upphov till heterogena resultat då ADAPT-studien inte visade någon fördel alls i något avseende för kombinationsbehandlingen. I de analyser (t.ex. remission) där ADAPT-studien inte ingår balanserar istället resultatet precis på gränsen för signifikans, trots vida konfidensintervall. Vid uppföljning 6–9 månader efter avslutad behandling minskar heterogeniteten mellan studierna och slutsatserna är därmed något starkare.

Jämförelsen mellan kombinationsbehandling och KBT har mestadels kommit från studien av Melvin och medarbetare med endast 47 deltagare. Deltagarna fick 12 sessioner av individuell KBT och sertralin 50–100 mg/dag. I TADS-studien fick 218 deltagare 15 sessioner KBT och fluoxetin 20–60 mg/dag. Data för remission baseras på 265 deltagare, där TADS-studien står för 60 procent av vikten och Melvins studie för 40 procent. Data på klinikerskattade depressionssymptom baseras på 218 deltagare och har enbart kommit från TADS studien medan data på självskattade symptom baseras på 320 deltagare. Resultatet baseras även på en studie av Iftene och medarbetare med 16 sessioner av grupp-KBT av typen "rational/emotive" och sertralin 25–50 mg/dag.

Vad gäller avbrytande av behandling och suicidbenägenhet så grundar sig jämförelserna på 265 deltagare från studien av Melvin och TADS-studien och för funktionsförmåga endast på 43 patienter från Melvin och medarbetare. TADS-studien, som använde fluoxetin, visade bättre resultat för kombinationsbehandlingen jämfört med studierna av Melvin och Iftene, som använde sertralin i lägre doser än fluoxetin. Fluoxetin, som monoterapi har visat sig ha bättre effekt än sertralin. I studier där sertralin använts som monoterapi har mediandosen varit 112 mg, vilket är mer än den tillåtna i studierna av Melvin och Iftene.

Cochraneöversikten angav att tre studier pågår (Craighead 2012, Davey 2012, Gunlicks-Stoessel 2013a-b). Studien av Gunlick och medarbetare inkluderar interpersonell terapi (IPT) medan de andra två studierna fokuserar på KBT eller beteendeaktivering.

En metaanalys av Dubicka och medarbetare [3] har inte tagits med då de inkluderade studierna även finns med i Cochraneöversikten. I översikten av Dubicka så har TORDIA-studien inkluderats, vilken fokuserar på behandlingsresistent depression. Slutsatserna i översikten av Dubicka är dock i linje med Cochraneöversiktens resultat.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Referenser

1. Cox, GR, Callahan, P, Churchill, R, Hunot, V, Merry, SN, Parker, AG, et al. Psychological therapies versus antidepressant medication, alone and in combination for depression in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2014; (11):CD008324.
2. Iftene, F, Predescu, E, Stefan, S, David, D. Rational-emotive and cognitive-behavior therapy (REBT/CBT) versus pharmacotherapy versus REBT/CBT plus pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder in youth; A randomized clinical trial. Psychiatry research. 2014.
3. Dubicka, B, Elvins, R, Roberts, C, Chick, G, Wilkinson, P, Goodyer, IM. Combined treatment with cognitive-behavioural therapy in adolescent depression: meta-analysis. Br J Psychiatry. 2010; 197(6):433-40.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-risk-reduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|-------------------------------|--|--|--|--|-----------|
| Depressionssymtom, CDRS-R, komb vs läkemedel, post | 415 (2) #1 | | MD -0,27 KI -4,95; 4,41 | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Precision (-1) Överensstämmelse (-1) | |
| Depressionssymtom, CDRS-R, komb vs psykologisk behandling, post | 218 (1) #1 | | MD -8,27 KI -10,6 ; -6,0 | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) | |
| Depressionssymtom CDRS-R, komb vs läkemedel, 6-9 mån uppföljning | 408 (2) #1 | | MD -0,27 KI -2,26; 1,72 | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Precision (-1) | |
| Depressionssymtom, komb vs lpsykologisk behandling, 6-9 månaders uppföljning | 218 (1) #1 | | MD -0,87 KI -3,1; 1,36 | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) | |
| Självskattade depressionssymtom, komb vs läkemedel, post | 683 (5) #1 60 (1)#2 | | SMD -0,14 KI -0,36; 0,09 ES +0,35 (NS) | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överensstämmelse (-1) | |
| Självskattade depressionssymtom, komb vs psykologisk behandling, post | 265 (2) #1 55 (1)#2 | | SMD -0,28 KI -1,41; 0,84 ES +0,35 (NS) | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Precision (-2) Överensstämmelse (-1) | |
| Självskattade depressionssymtom, komb vs läkemedel, 6-9 månaders uppföljning | 610 (4) #1 | | SMD -0,06 KI -0,28; 0,17 | | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | |
| Självskattade depressionssymtom, | 265 (2) #1 | | SMD -0,16 KI -0,63; 0,31 | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överensstämmelse/studiekvalitet (-1) Precision (-1) | |

| | | | | | | | |
|--|------------|--|----------------------------|--------------------------|--|---|--|
| komb vs psykologisk behandling, 6–9 månaders uppföljning | | | | | | | |
| Remission, komb vs läkemedel, post | 419 (3) #1 | | | OR 1,50 KI 0,99–2,27 | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Precision (-1) | |
| Remission, komb vs psykologisk behandling, post | 265 (2) #1 | | | OR 1,61 KI 0,38–6,90 | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Precision (-2) Överensstämmelse(-1) | |
| Remission, komb vs läkemedel, 6-9 mån uppföljning | 203 (2) #1 | | | OR 1,93 KI 0,93–4,0 | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Precision (-1) | |
| Remission, komb vs psykologisk behandling, 6-9 mån uppföljning | 47 (1) #1 | | | OR 2,55 KI 0,78–8,36 | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överförbarhet (-1) Precision (-2) | |
| Funktionsförmåga, komb vs läkemedel, post | 396 (3) #1 | | SMD 0,09 KI -0,11; 0,28 | | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | |
| Funktionsförmåga komb vs psykologisk behandling, post | 43 (1) #1 | | MD -2,38 KI -8,65; 3,89 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överförbarhet (-1) Precision (-2) | |
| Funktionsförmåga, komb vs läkemedel, 6-9 mån uppföljning | 385 (3) #1 | | SMD 0,08 KI -0,12; 0,28 | | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | |
| Funktionsförmåga CGAS, komb vs psykologisk behandling, 6-9 mån uppföljning | 38 (1) #1 | | MD 0,43 KI -7,04, 7,90 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överförbarhet (-1) Precision (-2) | |
| Avbrytande av behandling, komb vs läkemedel, post | 699 (5) #1 | | | RR 0,84 KI 0,51–1,39 | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Precision (-1) | |
| Avbrytande av behandling, komb vs psykologisk behandling, post | 265 (2) #1 | | | RR 1,23 KI 0,12–12,71 | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Precision (-2) Överensstämmelse (-1) | |

| | | | | | | |
|--|------------|--|---------------------------|-------------------------|--|--|
| Suicidalitet, komb vs läkemedel, post | 388 (2) #1 | | | RR 0,75 KI 0,26–2,16 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Precision (-1) Överensstämmelse(-1) |
| Suicidalitet, komb vs psykologisk behandling, post | 265 (2) #1 | | MD 0,60 KI -2,25; 3,45 | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Precision (-1) |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Population | Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp | Effektmått A1 – depressions-symtom | Effektmått A2 självskattade depressions-symtom | Effektmått B – remission | Effektmått – funktionsför-måga | Effektmått D - avbrytande av behandling | Effektmått D – biverkningar | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|----------------|--|--|--|--|---|---|---|---|---|-----------|
| 1 | Cox, 2014 | SÖ inkl 11 RCT | 1 307 barn och ungdomar 6–18 år med depression (MDD) | I: Antidepressiva läkemedel (SSRI n=8, imipramin n=1, venlafaxin n=1, bupropion n=1) och psykologisk behandling (KBT/IPT/PDT) K: psykologisk (n=5), farmakologisk (n=5), placebo (n=1) eller treatment as usual (n=1) | Kombination vs läkemedel CDRS-R Post MD -0,27 (KI -4,95; 4,41) (p=0,91) 5 RCT n=683 Uppföljning 6-9 mån MD -0,27 (KI -2,26; 1,72) (p=0,79) 2 RCT n=408 | Kombination vs läkemedel Post SMD -0,14 (KI -0,36; 0,09) (p=0,23) 5 RCT n=683 Uppföljning 6-9 mån SMD -0,06 (KI -0,28; 0,17) (p=0,013) 4 RCT n=610 | Kombination vs läkemedel Post OR 1,5 (KI 0,99–2,27) (p=0,053) 3 RCT n=419 Uppföljning 6-9 mån OR 1,93 (KI 0,93–4,0) (p=0,076) 2 RCT n=203 | Kombination vs läkemedel Post SMD 0,09 (KI -0,11; 0,28) (p=0,39) 3 RCT n=396 Uppföljning 6-9 mån SMD 0,08 (KI -0,12; 0,28) (p=0,42) 3 RCT n=385 | Kombination vs läkemedel Post RR 0,84 (KI 0,51–1,39) (p=0,51) 5 RCT n=699 | Suicidalitet Kombination vs läkemedel Post RR=0,75 (KI 0,26–2,16) (P=0,59) 2 RCT n=388 | Måttlig risk främst beroende på att deltagarna inte var blindade, men även bristande rapportering om randomiseringsförfarande i några studier | |
| | | | | | Kombination vs psykologisk behandling CDRS-R Post MD -8,27 (KI -10,6; -6,0) (p<0,05) 1 RCT n=218 Uppföljning 6-9 mån MD -0,87 | Kombination vs psykologisk behandling Post SMD -0,28 (KI -1,41; 0,84) (p=0,62) 2 RCT n=265 Uppföljning 6-9 mån SMD -0,16 (KI -0,63; 0,31) (p=0,50) 2 RCT n=265 | Kombination vs psykologisk behandling Post OR 1,61 (KI 0,38–6,90) (p=0,52) 2 RCT n=265 Uppföljning 6-9 mån OR 1,82 (KI 0,38–8,68) (p=0,45) 1 RCT n=47 | Kombination vs psykologisk behandling Post MD -2,38 (KI -8,65; 3,9) (NS) 1 RCT n=43 Uppföljning 6-9 mån MD -0,43 (KI -7,0; 7,9) (NS) 1 RCT n=38 | Kombination vs psykologisk behandling Post RR 1,23 (KI 0,12–12,71) (p=0,86) 2 RCT n=265 | Kombination vs psykologisk behandling Post MD 0,60 (KI -2,25; 3,45) (p=0,68) 2 RCT n=265 | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|-----|---|---|--|--|--|--|--|--|--|---|
| | | | | | (KI -3,1; 1,36) (NS) 1 RCT n=218 | | | | | | | |
| 2 | Iftene 2015 | RCT | 88 ungdomar 11–17 år med depression (MDD) | I: Sertralin +KBT i grupp K1: sertralin K2: KBT i grupp | | CDI Kombination vs sertralin Post KBT+sertralin Effektstorlek (ES) 0,85 KBT ES 1,2 Sertralin ES 1,2 P=0,58 (time x treatment interaction) | | | | | Måttlig risk då deltagarna ej var blinda | Kombinationsgruppen fick en låg eller ofillräcklig dos av sertralin på 25-50 mg/dag |

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-23, Uppdatering 2017-01-19 Ämne: Medelsvår till svår depressionsepisod Kombinationsbehandling. Läkemedelsbehandling med antidepressiva och samtidig 0-17 år. | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or depressive episode*[tiab] or severe depression[tiab] or severely depressed[tiab] or (severe[tiab] AND depression[tiab]) | 109316 |
| 2. | Mesh/FT | "Psychotherapy, Psychodynamic"[Mesh] OR "Psychotherapy"[Mesh:NoExp] OR "Cognitive Therapy"[Mesh] OR CBT[tiab] OR cognitive therap*[tiab] OR cognitive behavio*[tiab] OR psychotherap*[tiab] or psychological therap*[tiab] or psychological treatment[tiab] or psychological intervention*[tiab] OR Interpersonal psychotherapy[tiab] or IPT[tiab] or Interpersonal relations[Mesh] or behavior therap*[tiab] or behavior therap*[tiab] or behavior therapy[Mesh:NoExp] | 354866 |
| 3. | Mesh/FT | drug therap*[tiab] or drug intervention*[tiab] or Drug treatment*[tiab] or medication[tiab] or Pharmacotherap*[tiab] or Pharmacological intervention*[tiab] or Pharmacological treatment*[tiab] or pharmacological therap*[tiab] OR "Antidepressive Agents"[Mesh] or antidepressive agent*[tiab] or antidepressant*[tiab] | 293800 |
| 4. | Mesh/FT | "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Melatonin/agonists"[Mesh] or melatonin agonist*[tiab] or antidepress*[tiab] OR alaproclate [Supplementary Concept] or alaproclate[tiab] or Citalopram[MeSH Term] or Clomipramine[MeSH Term] or duloxetine [Supplementary Concept] or femoxetine[Supplementary Concept] or Fenfluramine[MeSH Term] or Trazodone[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept] or vortioxetine [Supplementary Concept] or Zimeldine [MeSH Term] or Amoxapine [MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[tiab] or Clomipramine [tiab] or duloxetine[tiab] or femoxetine[tiab] or Fenfluramine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or indalpine[tiab] or milnacipran[tiab] or Norfenfluramine[tiab] or olanzapine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or Trazodone[tiab] or venlafaxine[tiab] or vortioxetine[tiab] or Zimeldine[tiab] or agomelatine[tiab] or escitalopram[tiab] OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] or "Amitriptyline"[Mesh] or amitriptyline[tiab] or "mirtazapine" [Supplementary | 89270 |

| | | | |
|------------------------------|---------|--|---------|
| | | Concept] or mirtazapine[tiab] or Paroxetine[MeSH Term] | |
| 5. | | 3 OR 4 | 322233 |
| 6. | Mesh/FT | "Combined Modality Therapy"[Mesh] or multimodal[tiab] or combined[tiab] or combination[tiab] or integration[tiab] or integrated[tiab] or add-on[tiab] or adjuvant[tiab] or Sequential[tiab] or augment*[tiab] or adjunct*[tiab] or addition[tiab] or added[tiab] or adding[tiab] | 2894151 |
| 7. | Mesh/FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2867795 |
| 8. | | 1 AND 2 AND 5 AND 6 AND 7 | 495 |
| 9. | | Filters: Systematic Reviews, English | 48 |
| 10. | | Filters: Randomized Controlled Trial; English | 143 |
| 11. | | NOT Medline[sb] | 18 |
| Uppdaterad 2017-01-19 | | | |
| 12. | | 8 AND Publication date from 2015/01/01 | 37 |
| 13. | | Filters: Systematic Reviews, English | 5 |
| 14. | | Filters: Randomized Controlled Trial; English | 13 |
| 15. | | NOT Medline[sb] AND random*[tiab] | 3 |

Databas:Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-01-23, Uppdaterad 2017-01-19

Ämne: Medelsvår till svår depressionsepisod Kombinationsbehandling. Läkemedelsbehandling med antidepressiva och samtidig 0-17 år

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|---------------|--|----------------------------|
| 1. | FT/ti, ab, kw | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "moderate depress*" or "depressive episode*" or "moderate depression" or "severe depression" or "severely depressed" | 17947 |
| 2. | FT/ti, ab, kw | CBT or "cognitive therap*" or "cognitive behavio*" or psychotherap* or "psychological therap*" or "psychological treatment" or "psychological intervention*" or IPT or Interpersonal or "behavior therap*" or psychodynamic | 21625 |
| 3. | FT/ti, ab, kw | "drug therap*" or "drug intervention*" or "drug treatment*" or medication or Pharmacotherap* or "Pharmacological intervention*" or "Pharmacological treatment*" or Antidepressive or antidepressant* or "tricyclic antidepress*" or Nortriptyline or "Monoamine Oxidase Inhibitors" or "MAO inhibitor*" or "monoamine oxidase inhibitor*" or "monoamine reuptake inhibitor*" or "melatonin agonist*" or alaproclate or Citalopram or Clomipramine or duloxetine or femoxetine or Fenfluramine or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or Amoxapine or indalpine or milnacipran or Norfenfluramine or olanzapine or Paroxetine or Sertraline or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine | 120692 |

| | | | |
|------------------------------|---------------|---|---|
| | | or Zimeldine or agomelatine or escitalopram or "Serotonin Uptake Inhibitor*" or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or SSRI* or "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" or amitriptyline or mirtazapine | |
| 4. | FT/ti, ab, kw | multimodal or combined or combination or integration or integrated or add-on or adjuvant or sequential or augment* or adjunct* or addition* or added | 223328 |
| 5. | FT/ti, ab, kw | child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth or school* | 175005 |
| 6. | | 1 AND 2 AND 3 AND 4 AND 5 | 267 |
| 7. | | | CENTRAL 13 DARE 5 CENTRAL 243 |
| Uppdaterad 2017-01-19 | | | |
| 8. | | 6 AND Publication Year from 2015 | 30 Cochrane Review 1 CENTRAL 28 HTA 1 |

Rad: 30

Tillstånd: Ungdomar med behandlingsresistent medelsvår till svår egentlig depression

Åtgärd: Kognitiv beteendeterapi (KBT) som tillägg till antidepressiva läkemedel

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda KBT som tillägg till läkemedelsbehandling till ungdomar med behandlingsresistent medelsvår till svår egentlig depression.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad och det vetenskapliga underlaget är begränsat för en måttlig effekt på andel som svarar på behandling (respons).

Kommentar: Fri förskrivningsrätt möjliggör ordination utanför den godkända indikationen, men medför ett större ansvar för den enskilda läkaren. Åtgärden innefattar inte internetförmedlad eller datorbaserad KBT.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Egentlig depression hos barn och ungdomar är förhållandevis vanligt och är förknippad med lidande och nedsatt funktion. Den kliniska bilden karakteriseras av ihållande nedstämdhet, irritabilitet, minskat intresse och minskad förmåga att känna glädje. Associerade symtom, som hämning eller agitation, trötthet, energilöshet, sömnproblem, aptitlöshet eller ökad aptit, svårigheter med koncentration och minne, är vanliga, liksom negativa tankar om sig själv. Ytterligare associerade symtom är suicidtankar och risk för suicid. Obehandlad egentlig depression, särskilt återkommande depressioner, har en negativ inverkan på barnets funktion, till exempel gentemot kamrater och i skolan, och påverkar barnets långsiktiga utveckling inom många områden negativt.

Vid medelsvår till svår egentlig depression finns det ett flertal tydliga symtom, som har måttlig till svår påverkan på den sociala funktionsförmågan. Symtomen är så påtagliga att de ger betydande lidande och dålig livskvalitet. Risken för självskadande beteende och suicid är klart förhöjd, liksom risken för en negativ påverkan på framtida utveckling.

Behandlingsresistent egentlig depression kännetecknas av delvis eller otillräcklig respons och kvarstående signifikanta depressionssymtom trots läkemedelsbehandling under minst åtta veckor, varav minst 4 veckor med fluoxetin 40 mg eller ekvivalent dos av sertralin eller escitalopram.

Åtgärden är kognitiv beteendeterapi (KBT) som tillägg till läkemedelsbehandling. KBT är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid. Samarbetet med barnet eller ungdomen kompletteras regelmässigt med föräldrakontakter som, beroende på behov, inriktas på allt från informationsutbyte till insatser som fokuserar på föräldrarnas omvårdnad eller insatser inriktade på barnets trygghet.

Vid egentlig depression är det viktigt att behandlingen fokuserar på beteendeaktivering och att barnet eller ungdomen får lära sig att utmana negativa förväntningar, tankemönster och känslor, samt att behandlingen är inriktad på att förbättra funktionsförmågan. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad KBT.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid behandlingsresistent medelsvår till svår egentlig depression hos ungdomar ger KBT som tillägg till läkemedelsbehandling

- högre andel som uppnår respons (35 % fler) jämfört med endast läkemedelsbehandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- liten minskning av symtom, självskattade symtom och funktionsförmåga jämfört med endast läkemedelsbehandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som avbryter behandlingen jämfört med endast läkemedelsbehandling (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av KBT som tillägg till läkemedelsbehandling på suicidbenägenhet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en välgjord randomiserad kontrollerad studie (RCT) som studerade KBT som tillägg till läkemedelsbehandling vid behandlingsre-

sistent egentlig depression[1]. Studien ingår i en systematisk översikt som inkluderar barn och ungdomar med behandlingsresistent egentlig depression [2].

KBT-behandlingen utgjordes av nio samtal under 12 veckor varav cirka en fjärdedel till hälften av samtalen var familjesamtal. Samtliga individer kvarstod på någon antidepressiv läkemedelsbehandling under KBT-behandlingen. Ett bekymmer med studien var att 39 procent av deltagarna i gruppen som fått KBT avslöjade för bedömarna att de fått behandlingen. Bedömarna kunde i 58 procent av fallen skatta rätt behandlingstillhörighet ($p = 0,02$).

Saknas någon information i studierna?

Det saknas underlag för att värdera effekten av KBT som tillägg till läkemedelsbehandling på remission.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Brent, D, Emslie, G, Clarke, G, Wagner, KD, Asarnow, JR, Keller, M, 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.
2. Zhou, X, Michael, KD, Liu, Y, Del Giovane, C, Qin, B, Cohen, D, et al. Systematic review of management for treatment-resistant depression in adolescents. *BMC Psychiatry*. 2014; 14:340.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|----------------------|--|-------------------------------|---------------------------|--|--|---|--|
| Respons | 334 (1) #1 | 40,5% | 14,3% | REI 0,35 (p<0,01) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) | |
| Symtomförändring | 334 (1) #1 | -20,3 | -2,0 | REI 0,10 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) | Studien angav ej signifikansvärde för denna skillnad |
| Självskattade symtom | 334 (1) #1 | -9,1 | -1,3 | REI 0,14 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) | Studien angav ej signifikansvärde för denna skillnad |
| Funktionsförmåga | 334 (1) #1 | 12,4 | 2,1 | REI 0,17 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) | Studien angav ej signifikansvärde för denna skillnad |
| Suicidbenägenhet | 334 (1) #1 | 21,7% | -2,7% | RRI -0,12 NS | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Oprecisa data (-1) | |
| Avbryter behandling | 334 (1) #1 | 33% | -5% | RRI -0,15 NS | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) | |

REI=RelativeEffectIncrease=effektökning interventionsgrupp/effekt i kontrollgrupp

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Symtomförändring | Respons | Sälvskattade symptom | Funktionsförmåga | Suicidbenägenhet | Avbryter behandling | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|---------------|---|--|---|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------------|-----------|
| 1 | Brent 2008 | RCT | Ungdomar 12-18 år (n=334) med depression som inte svarat på 8 veckors behandling med en SSRI varav minst 4 veckor med fluoxetin 40 mg eller motsvarande | I: SSRI eller venlafaxin tillägg med KBT (n=166) K: SSRI eller venlafaxin men inget tillägg av KBT (n=168) I | Poäng på CDRS-R I: -22,3 K: -20,3 | I: 55% K: 40% (p<0,01) | Poäng på BDI I: -10,4 K: -9,1 | Poäng på CGAS I: 14,5 K: 12,4 | I: 21,7% K: 19,0% NS | I: 33% K: 28% NS | Låg risk | |

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-23, uppdaterad 2016-12-20 | | | |
|---|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Medelsvår till svår egentlig depression Kombinationsbehandling: SSRI kombinerat med annan antidepressiv farmakologisk behandling, 0-17 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | Mesh/FT | "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or depressive episode*[tiab] or severe depression[tiab] or severely depressed[tiab] or (severe[tiab] AND depression[tiab]) | 109322 |
| 2. | Mesh/FT | "Antidepressive Agents"[Majr] or antidepressive agent*[tiab] or antidepressant*[tiab] or Citalopram[MeSH Term] OR duloxetine [Supplementary Concept] or Fluoxetine[MeSH Term] or Fluvoxamine[MeSH Term] or Paroxetine[MeSH Term] or Sertraline[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept] or Citalopram[tiab] or duloxetine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or venlafaxine[tiab] or escitalopram[tiab] or "mirtazapine" [Supplementary Concept] or mirtazapine[tiab] or "Selegiline"[Mesh] or selegilin*[tiab] or "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] | 82366 |
| 3. | Mesh/FT | "Bupropion"[Mesh] or bupropion[tiab] or "mirtazapine" [Supplementary Concept] or mirtazapine[tiab] or "Lithium"[Mesh] OR "Lithium Carbonate"[Mesh] OR "Lithium Compounds"[Mesh:NoExp] or lithium*[tiab] | 45432 |
| 4. | Mesh/FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2867795 |
| 5. | | 1 AND 2 AND 3 AND 4 | 260 |
| 6. | | Systematic Reviews; English | 17 |
| 7. | | Randomized Controlled Trials | 74 |

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-23 | | | |
|---|---------------|--|----------------------------|
| Ämne: Medelsvår till svår egentlig depression Kombinationsbehandling: SSRI kombinerat med annan antidepressiv farmakologisk behandling, 0-17 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | FT/ti, ab, kw | "depressive disorder*" or "major depress*" or MDD or "unipolar depression*" or "melancholic depression" or "moderate depress*" or "depressive episode*" or | 17947 |

| | | | |
|----|---------------|---|--|
| | | "moderate depression" or "severe depression" or "severely depressed" | |
| 2. | FT/ti, ab, kw | antidepressive or antidepressant* or Citalopram or duloxetine or Fluoxetine or Fluvoxamine or Paroxetine or Sertraline or venlafaxine or escitalopram or selegilin* or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or "Serotonin uptake Inhibitor*" or SSRI* OR "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" | 16191 |
| 3. | FT/ti, ab, kw | bupropion or mirtazapine or lithium* | 3409 |
| 4. | FT/ti, ab, kw | child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth or school* | 175005 |
| 5. | | 1 AND 2 AND 3 AND 4 | 135 DARE 1 CENTRAL 132 |

Rad: 31

Tillstånd: Ungdomar efter pubertetsdebut med svår egentlig depression och psykotiska symtom, katatoni eller behandlingsresistens

Åtgärd: Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

Rekommendation

| Bör erbjudas | Kan erbjudas | Kan erbjudas i undantagsfall | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|--------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| 1 2 3 | 4 5 6 7 | 8 9 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda elektrokonvulsiv behandling (ECT) till ungdomar efter pubertetsdebut med svår egentlig depression och psykotiska symtom, katatoni eller behandlingsresistens.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för ungdomar, men åtgärden ger måttlig till stor effekt på diagnosfrihet (remission) och depressionssymtom hos vuxna. Det finns klinisk erfarenhet av att ECT även ger effekt hos ungdomar. Åtgärden kan vara livräddande och ger en snabbare effekt på depressionssymtom jämfört med antidepressiva läkemedel.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Egentlig depression hos barn och ungdomar är förhållandevis vanligt och är förknippad med lidande och nedsatt funktion. Den kliniska bilden karakteriseras av ihållande nedstämdhet, irritabilitet, minskat intresse och minskad förmåga att känna glädje. Associerade symtom, som hämning eller agitation, trötthet, energilöshet, sömnproblem, aptitlöshet eller ökad aptit, svårigheter med koncentration och minne, är vanliga, liksom negativa tankar om sig själv. Ytterligare associerade symtom är suicidtankar och risk för suicid. Obehandlad egentlig depression, särskilt återkommande depressioner, har en negativ inverkan på barnets funktion, till exempel gentemot kamrater och i skolan, och påverkar barnets långsiktiga utveckling inom många områden negativt.

Vid svår depression finns flertalet eller samtliga av ovanstående symptom och är av stor allvarlighetsgrad. Dessutom kan det förekomma psykotiska symptom eller katatoni. Tidigare läkemedelsbehandlingen ska ha varit adekvat och inkluderat fluoxetin i tillräcklig dos, men där responsen varit otillräcklig. Vid livshotande situation behöver behandlingskriteriet inte vara uppfyllt.

Elektrokonvulsiv behandling (ECT) innebär att man inducerar ett kortvarigt krampanfall under narkos. Behandlingen ges vanligen två till tre dagar

per vecka under två till fyra veckors tid. ECT har visat sig ha en stor symptomlindrande effekt framförallt i de svåraste fallen av depression där det är mest angeläget med en effektiv och snabb symptomlindring. Många uppnår dock inte full remission varför det är viktigt att inte avbryta behandlingen för tidigt. Det är också vanligt med recidiv av sjukdomen efter behandlingen varför personen bör följas även efter avslutad ECT behandling [1].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av ECT på respons och remission hos ungdomar efter pubertetsdebut som har svår egentlig depression med psykotiska symptom, katatoni eller behandlingsresistens

Det vetenskapliga underlaget för effekten av ECT på respons hos ungdomar efter pubertetsdebut stärks av de samstämmiga resultat (måttlig till stor minskning av depressionssymtom), som rapporterats för vuxna med samma tillstånd.

Hos vuxna med svår depression ger ECT en måttlig till stor minskning av depressionssymtom jämfört med enbart sövning eller antidepressiva läkemedel (begränsat vetenskapligt underlag). ECT ger också en måttlig till stor effekt på remission jämfört med rTMS (måttligt starkt vetenskapligt underlag). Resultaten i de okontrollerade kohortstudierna på ungdomar är samstämmiga med de effektstorlekar som ses hos vuxna med motsvarande tillstånd. Merparten av ungdomarna förbättrades markant parallellt med ECT-behandlingen. Den kliniska bilden vid allvarlig depression med psykos eller katatoni hos unga överensstämmer med bilden som finns för vuxna. Det är därmed rimligt att resultaten från studierna på vuxna kan överföras till att gälla ungdomar efter pubertetsdebut och därmed stärka de resultaten.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

De biverkningar som är vanligast vid ECT under själva behandlingen är illamående, huvudvärk och minnesstörning. Sent uppträdande krampanfall har rapporterats i något enstaka fall, men inga dödsfall finns rapporterade avseende ECT till ungdomar [2].

Biverkningarna förefaller vara likartade hos ungdomar som hos vuxna. Det är oklart om ECT kan orsaka glömska av personliga händelser som ägde rum före behandlingen eller om detta fenomen kan förklaras av andra orsaker, t.ex. effekter av själva depressionen. Därför går det inte att utesluta långvariga subjektiva upplevelser av minnesstörning hos enstaka ungdomar som behandlas med ECT. I en studie på ungdomar som fick ECT skiljde sig inte resultaten på kognitiva test från kontrollpersoner vid långtidsuppföljning [3].

Vilka studier ingår i granskningen?

Det saknas randomiserade kontrollerade studier som utvärderar effekten av ECT vid svår egentlig depression hos ungdomar efter pubertetsdebut. Sanno-

likt beror det delvis på att ECT är en mycket ovanlig åtgärd, årligen behandlas cirka 5 ungdomar i Sverige [4]. Kunskaperna om effekterna av ECT på ungdomar bygger på kohortstudier med [5-7] eller utan jämförelsegrupp [2, 8-13] och på extrapolering av resultat från studier på vuxna [2]. Huvuddelen av deltagarna i studierna har vårdats inneliggande för svår depression och ECT har prövats först efter att det konstaterats att läkemedelsbehandling inte har haft gynnsam effekt.

Den största enskilda studien inkluderade 42 ungdomar under 18 år från Australien. Av dessa 42 ungdomar hade 26 egentlig depression. Personer med psykotisk depression svarade på behandlingen i högre grad (11/13) än personer med egentlig depression utan psykotiska symtom (5/13). De som var så sjuka att tvångsvård behövdes svarade i högre grad än de som vårdades frivilligt. De med samtidig personlighetsstörning hade sämre resultat [10].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas randomiserade kontrollerade studier genomförda på ungdomar.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Ottosson, JO, Odeberg, H. Evidence-based electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012; 125(3):177-84.
2. Ghaziuddin, N, Walter, G. *Electroconvulsive therapy in children and adolescents*. Oxford university press; 2013.
3. Cohen, D, Taieb, O, Flament, M, Benoit, N, Chevret, S, Corcos, M, et al. Absence of cognitive impairment at long-term follow-up in adolescents treated with ECT for severe mood disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2000; 157(3):460-2.
4. Nordenskjöld, A, von Knorring, L. *Årsrapport 2013 Kvalitetsregister ECT*. Göteborg: Örebro läns landsting; 2014.
5. Stein, D, Kurtsman, L, Stier, S, Remnik, Y, Meged, S, Weizman, A. Electroconvulsive therapy in adolescent and adult psychiatric inpatients - a retrospective chart design. *Journal of Affective Disorders*. 2004; 82(3):335-42.
6. Bloch, Y, Sobol, D, Levkovitz, Y, al., e. Reasons for referral for electroconvulsive therapy: a comparison between adolescents and adults. *Australas Psychiatry* 2008; 16:191-4.
7. Bloch, Y, Levcovitch, Y, Bloch, AM, Mendlovic, S, Ratzoni, G. Electroconvulsive therapy in adolescents: Similarities to and differences from adults. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2001; 40(11):1332-6.
8. Ghaziuddin, N, King, CA, Naylor, MW, Ghaziuddin, M, Chaudhary, N, Giordani, B, et al. Electroconvulsive treatment in adolescents with pharmacotherapy-refractory depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1996; 6(4):259-71.
9. Rey, JM, Walter, G. Half a century of ECT use in young people. *Am J Psychiatry*. 1997; 154(5):595-602.

10. Walter, G, Rey, JM. An epidemiological study of the use of ECT in adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1997; 36(6):809-15.
11. Strober, M, Rao, U, DeAntonio, M, Liston, E, State, M, Amaya-Jackson, L, et al. Effects of electroconvulsive therapy in adolescents with severe endogenous depression resistant to pharmacotherapy. *Biol Psychiatry*. 1998; 43(5):335-8.
12. Cohen, D, PaillereMartinot, ML, Basquin, M. Use of electroconvulsive therapy in adolescents. *Convulsive Therapy*. 1997; 13(1):25-31.
13. Ghaziuddin, N, Dumas, S, Hodges, E. Use of Continuation or Maintenance Electroconvulsive Therapy in Adolescents With Severe Treatment-Resistant Depression. *Journal of Ect*. 2011; 27(2):168-74.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|------------|--|-------------------------------|---------------------------|--|--|---------------------|--|
| Respons | 128 (6) #1-6 | | | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) | Observationsstudier utan kontrollgrupp |
| Remission | 43 (2) #4, 6 | | | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) | Observationsstudier utan kontrollgrupp |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Respons | Remission | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|-----------------------|---------------------|--|---|---------|-----------|----------------------------------|-----------|
| 1 | Ghaziuddin (1996) | Retrospektiv kohort | 9 ungdomar med egentlig depression, minst 3 läkemedelsförsök | I:ECT K:saknas | 100% | | hög | |
| 2 | Rey Walter 1997 | SÖ | 40 ungdomar med egentlig depression | I:ECT K:saknas | 63% | | hög | |
| 3 | Walter and Rey (1997) | Retrospektiv kohort | 26 ungdomar med egentlig depression | I:ECT K:saknas | 62% | | hög | |
| 4 | Strober (1998) | Prospektiv kohort | 10, psykotisk depression | I:ECT K:saknas | 100% | 60% | hög | |
| 5 | Cohen 1997 | Retrospektiv kohort | 10, ungdomar med egentlig depression | I:ECT K:saknas | 100% | | hög | |
| 6 | Ghaziuddin (2011) | Retrospektiv kohort | 33 ungdomar med svår egentlig depression | I:ECT K:saknas | 97% | 60% | hög | |

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-11 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Ämne: ECT behandling av ungdomar med svår egentlig depressionsepisod | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | Mesh/FT | "Convulsive Therapy"[Mesh] OR "Electroconvulsive Therapy"[Mesh] OR electric convulsive therap*[tiab] OR electric shock therap*[tiab] OR electroshock[tiab] OR electroconvulsive therap*[tiab] OR ECT[tiab] | 17710 |
| 2. | Mesh/FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] or adolescent*[tiab] or teens[tiab] or youth*[tiab] or teenager*[tiab] or Young*[tiab] or Child*[tiab] or 18[tiab] | 3637301 |
| 3. | | 1 AND 2 | 1760 |
| 4. | | 3 AND Filters activated: Systematic Reviews, English, Danish, Norwegian, Swedish | 51 (11 valda) |
| 5. | | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] or adolescent*[tiab] or teens[tiab] or youth*[tiab] or teenager*[tiab] or Young*[tiab] or Child*[tiab] | 3024749 |
| 6. | | 1 AND 5 AND Filters: Randomized Controlled Trial; published in the last 5 years | 13 (9 valda) |
| 7. | | 1 AND 5 NOT medline[sb] Filters: published in the last 5 years | 32 (7 valda) |

| Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-12-11 | | | |
|--|---------------|---|----------------------------------|
| Ämne: ECT behandling av unga under 18 år med svår egentlig depressionsepisod | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | FT/ti, ab, kw | "electric convulsive therap*" or "electroconvulsive therap*" or ECT Publication Year from 2000 to 2014 | 517 |
| 2. | FT/ti, ab, kw | adolescence or adolescent* or teens or youth* or teenager* or young* or child* | 57548 |
| 3. | | 1 AND 2 | 47 |
| 4. | | | Trials 46 |
| 5. | FT/ti, ab, kw | 1 AND (adolescence or adolescent* or teens or youth* or teenager* or young* or child*) | Cochrane Review 2 |

Behandling vid ångestsyndrom hos vuxna

Rad: 13

Tillstånd: Vuxna med lindrig till medelsvår depression eller ångestsyndrom

Åtgärd: Basal kroppskänedom som tillägg till annan behandling

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda basal kroppskänedom som tillägg till annan behandling till vuxna med lindrig till medelsvår depression eller ångestsyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden ger en liten effekt på kroppsrelaterade besvär och på depressionssymtom. Åtgärden kan vara värdefull för personer med mycket kroppsliga besvär.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Lindrig till medelsvår depression eller ångestsyndrom hos vuxna kan ofta vara förenat med somatisk sjuklighet, stressutlösta besvär, psykosociala problem eller nedsatt arbetsförmåga. Även om de lindrigaste formerna av depression eller ångest inte fullt når upp till kraven för diagnosen egentlig depression eller ångestsyndrom kan påverkan på funktion och arbetsförmåga vara förhållandevis stor, och det kan också finnas viss ökad suicidrisk.

Varje individs situation är unik och behovet av vårdens stöd och behandling varierar också under sjukdomsförloppet.

Vid lindrig till medelsvår depression varierar behovet av sjukskrivning, liksom behovet av psykologisk behandling, läkemedelsbehandling, psykosocialt stöd och övriga sjukvårdskontakter.

Depression och ångesttillstånd leder ofta till kroppsliga symtom såsom smärta, muskelspänningar, rörelsesavvikelser, brist på kraft och olika vegetativa störningar [1-3]. Förmågan att adekvat uppfatta kroppens signaler är påverkad; signalen kan vara överdriven, alltför avgränsad eller nedsatt så att naturliga behov inte uppfattas [4-9]. Hos vissa patienter med depression är förmågan att identifiera och verbalisera kroppsupplevelser och känslor nedsatt [5].

De kroppsliga besvären kan vara primära, som del av sjukdomspanoramat, eller sekundära, till följd av pålagring av ökade stressnivåer och inaktivitet.

Intresset för den kroppsliga aspekten och samspelet mellan top-down (kognitiva konstruktioner påverkar perceptionen) och bottom-up (perceptionen skapar kognitionen) processer vid psykopatologi har ökat senaste decenniet [10, 11]. Bland annat har spänningsnivån i andningsmuskulaturen visats öka känsligheten för ångest [12]. Studier har även visat att personer med depression och ångest har en lägre fysisk aktivitetsnivå än normalbefolkningen 13.

Basal kroppskännedom är en fysioterapeutisk behandlingsmetod som i Sverige är utvecklad och kliniskt utbredd. Metoden har sina rötter i Tai Chi Chuan och Zenbuddistisk tradition, i kombination med fysioterapeutisk, neurofysiologisk, beteendemedicinsk och psykologisk teoribildning [14-16].

Behandlingen med basal kroppskännedom syftar till att förändra rörelsebeteendet genom att öka rörelsekvaliteten, kroppsmedvetandet och självkänslan samt graden av vitalitet/kraft genom att systematiskt träna kroppsfunktionerna (balans, grundning, koordination, andningsfrihet, fritt rörelseflöde, medveten närvaro och relaterande (ICF: b142, b180, b167 m.fl.)). Genom övande i basal kroppskännedom exponeras patienterna för de kroppsliga sinnesförmåelserna, lär sig att differentiera och sätta ord på dessa förmåelser så att de kan bli föremål för en kognitiv bearbetning.

Behandlingen är processinriktad och kan ske individuellt eller i grupp (14-16 personer). Senare forskning på normalpopulationen (n=13) antyder att basal kroppskännedom kan påverka "heart rate variability" (HRV, ett mått på flexibiliteten i autonoma nervsystemet; HRV kan vara nedsatt vid olika ångesttillstånd och stressrelaterad utmattning) [17].

Kopplat till basal kroppskännedom finns bedömningsinstrumentet Body Awareness Scale – Health. Instrumentet skattar kroppsliga och psykiska besvär (ångest, aggressivitet, sänkt grundstämning, koncentration), patientens attityd till sin kropp samt kroppslig aktivitet. Rörelsetestet består av funktionella vardagsrörelser [14, 15]. Instrumentet är validerat och har på senare tid förfinats ytterligare, till BAS MQ-E.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid lindrig till medelsvår depression och ångestsyndrom hos vuxna ger basal kroppskännedomsbehandling som tillägg till annan behandling

- liten minskning av kroppsrelaterade besvär jämfört med sedvanlig allmänpsykiatrisk behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- liten minskning av självskattade depressionssymtom jämfört med råd om fysisk aktivitet (begränsat vetenskapligt underlag)

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av basal kroppskännedomsträning som tillägg på symtom på kroppsrelaterade besvär på lång sikt, funktionsnivå på kort och lång sikt samt sjukskrivningslängd och sjukvårdskonsumtion på lång sikt (12 månader) hos vuxna med lindrig till medelsvår depression eller ångestsyndrom.

Patienter med depression och/eller ångest som påverkas mycket av sina kroppsliga besvär behöver oftast parallellt få hjälp med dessa, såväl behandling som psykoedukation över tid. En liten effekt på kroppsrelaterade besvär kan i kombination med minskade depressionssymtom leda till en kliniskt relevant mer positiv inställning till kroppen och kroppsaktivitet samt ge en generellt minskad stressnivå.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Sex personer hade högre MADRS/MADRS-S värden efter behandlingstiden (fysisk aktivitet, n=1; basal kroppskänedom, n=1; råd om fysisk aktivitet, n=4). Från interventionsgruppen fysisk aktivitet rapporterades dessutom; hälseneinflammation (n=1), ledsmärta (n=1) och muskelsmärta (n=1). Från interventionsgruppen basal kroppskänedom rapporterades ökad oro och ångest (n=4) vilket uppfattades vara kopplat till storleken/interaktionen i behandlingsgruppen.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 2 randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 124 personer för depressionssymtom, på 62 personer för funktionsnivå samt på 62 personer för sjukskrivningslängd och sjukvårdskonsumtion.

I den ena studien fick kontrollgruppen sedvanlig allmänpsykiatrisk vård (teambaserad behandling med medicinering, psykoterapi och sjukskrivning) och interventionsgruppen fick basal kroppskänedomsbehandling. Studien pågick i tre månader. Uppföljning gjordes vid sex och nio månader efter avslutad behandling. Resultaten redovisas både som inomgruppsanalyser och som mellangruppsanalyser. Fyra olika fysioterapeuter gav basal kroppskänedomsbehandlingen.

I den andra studien finns tre jämförelsearmar; kontrollgrupp med råd om fysisk aktivitet, en interventionsgrupp med fysisk aktivitet och en interventionsgrupp med basal kroppskänedomsbehandling. Studien pågick i 10 veckor. De tre armarna i studien leddes av en fysioterapeut/sjukgymnast vardera. Enbart mellangruppskillnader analyserades.

Studierna som exkluderades saknade kontrollgrupper eller belyste inte basal kroppskänedomsbehandling specifikt [1, 5-13].

Saknas någon information i studierna?

Det finns överlag få studier om basal kroppskänedom eller andra liknande metoder, där man undersöker behandlingsalternativ till samexisterande kroppsliga besvär vid depression och ångest. Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Nyboe Jacobsen, L, Smith Lassen, I, Friis, P, Videbech, P, Wentzer Licht, R. Bodily symptoms in moderate and severe depression. Nord J Psychiatry. 2006; 60(4):294-8.

2. Kessler, RC, Bromet, EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013; 34:119-38.
3. Dennehy, EB, Robinson, RL, Stephenson, JJ, Faries, D, Grabner, M, Palli, SR, et al. Impact of non-remission of depression on costs and resource utilization: from the COMorbidities and symptoms of DEpression (CODE) study. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(6):1165-77.
4. Dunn, BD, Stefanovitch, I, Evans, D, Oliver, C, Hawkins, A, Dalgleish, T. Can you feel the beat? Interoceptive awareness is an interactive function of anxiety- and depression-specific symptom dimensions. *Behaviour research and therapy*. 2010; 48(11):1133-8.
5. Wiebking, C, Bauer, A, de Greck, M, Duncan, NW, Tempelmann, C, Northoff, G. Abnormal body perception and neural activity in the insula in depression: an fMRI study of the depressed "material me". *World J Biol Psychiatry*. 2010; 11(3):538-49.
6. Terhaar, J, Viola, FC, Bar, KJ, Debener, S. Heartbeat evoked potentials mirror altered body perception in depressed patients. *Clin Neurophysiol*. 2012; 123(10):1950-7.
7. Furman, DJ, Waugh, CE, Bhattacharjee, K, Thompson, RJ, Gotlib, IH. Interoceptive awareness, positive affect, and decision making in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2013; 151(2):780-5.
8. Paulus, MP, Stein, MB. Interoception in anxiety and depression. *Brain Struct Funct*. 2010; 214(5-6):451-63.
9. Domschke, K, Stevens, S, Pfleiderer, B, Gerlach, AL. Interoceptive sensitivity in anxiety and anxiety disorders: an overview and integration of neurobiological findings. *Clin Psychol Rev*. 2010; 30(1):1-11.
10. Michalak, J, Burg, J, & Heidenreich, T. Don't Forget Your Body: Mindfulness, Embodiment, and the Treatment of Depression. *Mindfulness* (2012) 3: 190. doi:10.1007/s12671-012-0107-4.
11. Worsfold, KE. Embodied Reflection in Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Depression. *The Humanistic Psychologist*, 41:1, 54-69, DOI: 10.1080/08873267.2012.732154. 2013.
12. Ritz T, MAE, Bhaskara L & Petersen S. Respiratory Muscle Tension as Symptom Generator in Individuals With High Anxiety Sensitivity. *Psychosomatic Medicine*, 75, 00 – 00 DOI: 10.1097/PSY.0b013e31827d1072. . 2013.
13. Helgadottir, B, Forsell, Y, Ekblom, O. Physical activity patterns of people affected by depressive and anxiety disorders as measured by accelerometers: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2015; 10(1):e0115894.
14. Gyllensten AL, HL, Ekdahl C. Outcome of Basic Body Awareness Therapy. A Randomized Controlled Study of Patients in Psychiatric Outpatient Care, *Advances in Physiotherapy*, 5:4, 179-190, DOI:10.1080/14038109310012061. 2003.
15. Gyllensten AL, EC, Hansson L. Long-term effectiveness of Basic Body Awareness Therapy in psychiatric outpatient care. A randomized controlled study. *Advances in Physiotherapy*; 11: 2-12 DOI: 10.1080/14038190802242061. 2009.
16. Danielsson, L, Papoulias, I, Petersson, EL, Carlsson, J, Waern, M. Exercise or basic body awareness therapy as add-on treatment for major depression: a controlled study. *J Affect Disord*. 2014; 168:98-106.
17. Wang, F, Lee, EK, Wu, T, Benson, H, Fricchione, G, Wang, W, et al. The effects of tai chi on depression, anxiety, and psychological well-being: a systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Med*. 2014; 21(4):605-17.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1 | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|---|--|---|---|--|---|--|
| A- Symtom efter behandling, mätt med BAS-H, intervju, MADRS samt MADRS - S | 124 (2) #1, #2 Jämfört med sedvanlig behandling, råd om fysisk aktivitet eller fysisk aktivitet | Medelförändring från baslinje till 10 veckor MADRS, klinikerskattad: Råd om fysisk aktivitet (K1): -4.6 (95% KI -7.9 till 1.2) Fysisk aktivitet (K2): -10.3 (95% KI -13.5 till -7.1) MADRS-S, självskattad: Råd om fysisk aktivitet (K1): -1.8 (95% KI -4.8 till -1.1) Fysisk aktivitet (K2): -7.2 (95% KI -10.0 till -4.4) Ångest enligt BAI K1 -3.4±1.5 K2 -3.6±1.4 | BAS-H: Cohens d= -0.39 (KI-0.5 till -0.13), p=0,01 Medelförändring från baslinje till 10 veckor MADRS, klinikerskattad: K1 vs I=-0,3 till fördel för I K2 vs I=4,5 till fördel för K2 p=0,038 mellan I, K1 och K2 MADRS-S, självskattad K1 vs I=-2,4 till fördel för I K2 vs I=3 till fördel för K2 p=0,034 mellan I, K1 och K2 Ångest enligt BAI, skillnad i utfall på BAI K1 vs I : 1,6 K2 vs I: 1.4 p=ns | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | Klinikerskattad MADRS är det primära utfallsmåttet. Resultat redovisas inte för I vs K1 och I vs K2 separat. Symtomminskning för depression men inte för ångest. |
| B – Funktionsnivå efter behandling, mätt med BAS – H/Rörelsekvalitet, tilltro till egen förmåga (ASES) och NHP | 62+62 (2) #1, 2 Jämfört med sedvanlig behandling Jämfört med sedvanlig behandling, råd om fysisk aktivitet eller fysisk aktivitet | Kroppsuppfattning (SBC) Baslinje vs 10v. K1 2.1±1.3 K2 1.9±1.2 I 3.6±1.3 p=ns | BAS-H: Cohens d= -0.49 (KI -1.1 till -0.43), p<0.001 ASES: Cohens d= 0.26 (KI 0.46-53.9), p=0.05 NHP: Cohens d= -0.31 (KI -21.8 till -2.6), p<0,01 Kroppsuppfattning (SBC) Baslinje vs 10v, skillnad i utfall K1 vs I:1,5 K2 vs I: 0,6 p=ns | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | |
| C – Symtom vid 9 månader, mätt | 62 (1) #1 Jämfört med sedvanlig | | Cohens d = 0.44 till fördel för I (KI -0.6 till -0.16), p<0,001 | | Otillräckligt vetenskapligt | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) | |

| | | | | | | | |
|--|---|---|--|--|--|---|--------------------------|
| med BAS-H/intervju | behandling | | | | underlag ⊕○○○ | 1) Precision (-1) | |
| D – Funktionsnivå vid 9 månader, mätt med BAS-H/Rörelsekvalitet eller ASES | 62 (1) #1 Jämfört med sedvanlig behandling | | BAS-H: Cohens d =-0.52 (KI -1.36 till - 0.54), p<0,001 ASES: Cohens d = -0.26 (KI -0.27 till -60.5), p<0,05 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | |
| E- Sjukskrivningslängd och Sjukvårdskonsumtion vid 12 månader | 62 (1) #1 Jämfört med sedvanlig behandling | Antal sjukskrivningsdagar: 79,7 (SD 117,1) p<0.05 Sjukvårdskonsumtion: 5,5 (SD 9,6) | Antal sjukskrivningsdagar: -61,8, fördel I, p<0.05 Sjukvårdskonsumtion: -3, fördel I, p<0.05 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Stora standardavvikelser |

ASES=Arthritis Self-Efficacy Scale, BAS-H=Body Awareness Scale – Health, BAI=Beck’s Anxiety Inventory, MADRS=Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MADRS-S=Montgomery Asberg Depression Rating Scale – Self Reported, NPH=Nottingham Health Profile, SBC=Scale of Body Connection, TAU=Treatment As Usual. Alla instrument utom MADRS och BAS-H är självskattningsinstrument.

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Symtom efter behandling | Effektmått B – Funktionsnivå efter behandling | Effektmått C – Symtom vid 9 månadersuppföljning | Effektmått D – Funktionsnivå vid 9 månadersuppföljning | Effektmått E – Sjukvårdskonsumtion och sjukskrivningslängd vid 12 månader | Risk för systematisk a fel (bias) | Kommentar |
|---|---|--------------|--|---|---|---|--|--|---|---|---|
| 1 | Gyldensten, Hansson och Ekdahl, 2003 (efter behandling) Gyldensten, Ekdahl och Hansson 2009 (9 och 12 månadersuppföljning) | RCT, | 62 patienter inom allmänpsykiatrisk verksamhet. ICD-10 diagnostiserade med depression, ångest, personlighetsstörningar med klagomål på kroppsliga besvär. Originalstudien innehåller 77 patienter, 18-71 år, medel 32 år. 74 % kvinnor. Ingen signifi- | K: TAU - heterogen behandlingsrelaterad behandling med sjukskrivning, medicinering och psykoterapi (n=32) I: Som tillägg till TAU enligt ovan, basal | BAS-H/ intervju (besvär och kroppsrelaterade items) Baseline vs 3 mån K 0.9 vs 0.9 I 0.9 vs 0.6 33 % förbättring i I Cohens d = -0.39 (KI -0.5 till -0.13) p=0,01 | BAS-H/ Rörelsekvalitet Baseline vs 3 mån K. 2.3 vs 2.4, 4 % försämring I. 2.2 vs 1.6, 27 % förbättring Cohens d = -0.49 (KI -1.1 till -0.43) (p<0.001) ASES (Tilltro till egen förmåga) K. 209 vs 218 4 % förbättring I. 216 vs 246 | BAS-H/ intervju (besvär och kroppsrelaterade items) Baseline vs 9 mån K. 0.9 vs 0.9 I. 0.9 vs 0.5 44% förbättring i I Cohens d = -0.44 (KI -0.6 till -0.16) (p<0.001) | BAS-H/ Rörelsekvalitet Baseline vs 9 mån K. 2.3 vs 2.4 (4 % försämring) I. 2.2 vs 1.5 (31 % förbättring) Cohens d =-0.52 (KI -1.36 till - 0.54) (p<0,001) ASES (Tilltro till egen förmåga) K. 209 vs 223 (6 % förbättring) I. 216 vs 253 (17 % förbättring) | Sjukvårdskonsumtion K5.5 (SD 9.6) I 2.5 (SD 5.4) Dagar (±SD) K 79,7 (117,1) I 17,9 (48,3) (p<0.05) | Efekt-mått A måttlig till hög Efekt-mått B Låg Efekt-mått C Måttlig Efekt- | Nya analyser med enbart patienter med depression och ångestsyndrom genomfördes (n=62) Bortfall, I n=1, K n=5 Statistik – last observation carried forward (dropoutanalys visade |

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|------|---|--|---|---|--|--|--|--|--|
| | | | kant skillnad mellan grupperna vid baslinje. | Kroppskännetdom 12 gånger, individuell behandling 1 gång/veckan a' 60 min. (n=30) Ingen signifikant skillnad mellan grupperna för behandlingsfördelning enligt TAU | | 14% förbättring Cohens d= 0.26 (KI 0.46-53.9), p=0.05 NHP (Hälsa) K. 23.5, 26.2 I. 20.2, 14.0 Cohens d= -0.31 (KI -21.8 till -2.6) (p<0.01) | | Cohens d = -0.26 (KI -0.27 till -60.5), p<0.05 | | mått D(BAS-H) Måttlig Effekt-mått E Låg | ingen skillnad) Sjukvårds-konsumtion: summerat antal besök hos olika psykiatriska vårdgivare, exklusive psykiatriker från baslinje till 12 mån (p<0.05) 50% mindre för I vs K. 7 patienter från K fick på önskemål uppfyll 3 behandlingar med Basal Kroppskännetdom, mellan TT och 6 mån uppföljn. för att stanna i studien, |
| 2 | Daniels-son, Papoulias, Petersson, Carlsson, 2014 | RCT, | 62 patienter rekryterade framför allt via media (6 från primärvården)med egentlig depression enligt DSM-IV (diagnosticerade | K1 Råd om fysisk aktivitet som tillägg till medicinering, (n=20) K2. Fysisk aktivitet | Medelförändring från baslinje till efter behandling MADRS (Depression, klinikerskattad) K1 -4.6 | Kroppsuppfattning (SBC) Baslinje vs 10v. K1 2.1±1.3 K2 1.9±1.2 I 3.6±1.3 p=ns | | | | Effekt-mått A, Låg till måttlig Effekt-mått B | Bortfall n=13 för primärt utfallsmått med MADRS, Bortfall n=9 för självskattningsinstrumentet. (bortfallsanalys, visade |

| | | | | | | | | |
|--|--|--|---|--|--|--|------------------------|---|
| | med MINI) 77 % kvinnor, 18-65 år, medelålder 45 år Ingen signifikant skillnad mellan grupperna vid baslinje | 10 veckor (medel 14 ggr) med hög intensitet, 45 min + uppvärmning och nedvarvning, som tillägg till mediciner (n=22) I. Basal Kroppskännetdom 10 veckor a'60 min, (medel 13 ggr) Initialt 2 individuella tillfällen sedan i grupp om 5-8 deltagare, som tillägg till mediciner (n=20) | (95 % KI -7.9 till 1.2) K2 -10.3 (95 % KI -13.5 till -7.1) I -5.8 (95% KI -9.2 till -2.5) p=0,038 mellan grupperna och p=0,048 mellan K1 och K2 MADRS-S, självskattad depression) K1 -1.8 (95 % KI -4.8 till -1.1) K2 -7.2 (95 % KI -10.0 till -4.4) I -4.2 (95 % KI -7.1 till -1.3) p=0,034 Ångest enligt BAI K1 -3.4±1.5 K2 -3.6±1.4 I -5.0 ± 1.5 p=ns | | | | (SBC) måttlig till hög | ingen skillnad) För missade data användes last observation carried forward. Självskattning av ångestnivå och kroppsmedvetande förbättrades mest i I , Skillnaden var inte signifikant. |
|--|--|--|---|--|--|--|------------------------|---|

ASES=Arthritis Self-Efficacy Scale, BAS-H=Body Awareness Scale – Health, BAI=Beck's Anxiety Inventory, MADRS=Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MADRS-S=Montgomery Asberg Depression Rating Scale – Self Reported, NPH=Nottingham Health Profile, SBC=Scale of Body Connection, TAU=Treatment As Usual. Alla instrument utom MADRS och BAS-H är självskattningsinstrument.

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum:15-11-09 | | | |
|---|-----------|---|-----------------------|
| Ämne: Kroppskännedom som tillägg vid depression eller ångestsyndrom | | | |
| Söknr | Termtyp*) | Söktermer | Databas/Antal ref.**) |
| 1. | Mesh | "Mood Disorders" | 120988 |
| 2. | Mesh | "Anxiety Disorders" | 72477 |
| 3. | Mesh | "Depressive Disorder" | 84948 |
| 4. | Ft | Body awareness | 5761 |
| 5. | Mesh | ((("Mood Disorders"[Mesh]) OR "Depressive Disorder"[Mesh]) OR "Anxiety Disorders"[Mesh]) | 178315 |
| 6 | Mesh, Ft | ((("Mood Disorders"[Mesh]) OR "Depressive Disorder"[Mesh]) OR "Anxiety Disorders"[Mesh]) AND body awareness | 99 |
| 7 | | Filters; English, | 92 |

| Databas: PsycINFO Databasleverantör: EBSCOhost Datum: 15-11-09 | | | |
|---|-----------|--|-----------------------|
| Ämne: Kroppskännedom som tillägg vid depression eller ångestsyndrom | | | |
| Söknr | Termtyp*) | Söktermer | Databas/Antal ref.**) |
| 1. | DE | DE "Major Depression" OR DE "Anaclitic Depression" OR DE "Dysthymic Disorder" OR DE "Endogenous Depression" OR DE "Postpartum Depression" OR DE "Reactive Depression" OR DE "Recurrent Depression" OR DE "Treatment Resistant Depression" | 104022 |
| 2. | DE | DE "Anxiety Disorders" OR DE "Acute Stress Disorder" OR DE "Castration Anxiety" OR DE "Death Anxiety" OR DE "Generalized Anxiety Disorder" OR DE "Obsessive Compulsive Disorder" OR DE "Panic Disorder" OR DE "Phobias" OR DE "Posttraumatic Stress Disorder" OR DE "Separation Anxiety" | 63640 |
| 3. | DE | S1 OR S2 | 158999 |
| 4. | Ft | Body awareness | 5736 |
| 5 | DE, Ft | S3 OR S4 | 157 |
| 6 | | Filters: English, Academic Journals | 99 |

| Databas: Svemed Databasleverantör: KI Datum: 15-11-09 | | | |
|---|-----------|----------------|-----------------------|
| Ämne: Kroppskännedom som tillägg vid depression eller ångestsyndrom | | | |
| Söknr | Termtyp*) | Söktermer | Databas/Antal ref.**) |
| 1. | Ft | Body Awareness | 75 |

Rad: 94

Tillstånd: Vuxna med generaliserat ångestsyndrom (GAD)

Åtgärd: Mindfulnessbaserad stressreduktion (MBSR) eller mindfulnessbaserad kognitiv terapi (MBKT)

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda mindfulnessbaserad stressreduktion (MBSR) eller mindfulnessbaserad kognitiv terapi (MBKT) till vuxna med generaliserat ångestsyndrom.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och det förväntas studier.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Generaliserat ångestsyndrom (GAD) kännetecknas av en överdriven rädsla och oro som är svår att kontrollera och som finns närvarande under en stor del av tiden och i många olika situationer för den drabbade. Karakteristiskt för tillståndet är en känsla av olust, oro och rädsla, negativa känslor och kroppsliga signaler för fara. Reaktionerna kan vara mycket starka och utlösas av få och avgränsade situationer eller vara mindre intensiva men uppkomma i många vardagliga situationer.

Ångesten ger ofta negativa effekter på och tenderar ibland att underminera normalt mänskligt fungerande, t.ex. att kunna arbeta och fungera i dagliga aktiviteter som ger glädje och livskvalitet.

För att ställa diagnos behöver symtomen ha funnits under minst sex månader, men i praktiken brukar personer med diagnosen ha dessa symtom under många år. GAD har en stor samsjuklighet med andra ångestsyndrom, depression och personlighetsstörning.

Mindfulness är en särskild meditationsteknik som bygger på att vara uppmärksam på det som händer i stunden. Personer som tar del av dessa insatser tränas i medveten närvaro, i att observera saker och ting som de är i stunden och i att vara i upplevelser i nuet utan att värdera eller döma. Mindfulnesssträning omfattar både formella övningar, ofta med uppmärksamheten riktat mot andningen, och informell träning i att vara medvetet uppmärksam i vardagen. I forskning har man huvudsakligen undersökt effekterna av två strukturerade mindfulnessprogram: mindfulnessbaserad stressreduktion (Mindfulness-Based Stress Reduction, MBSR) och mindfulnessbaserad kognitiv terapi (Mindfulness-Based Cognitive Therapy, MBKT). Åtgärden är MBSR eller MBKT. I protokollet för MBCT, som bygger på MBSR, har en del av innehållet bytts

ut till förmån för inslag som fokuserar på negativa tankemönster som är vanliga inom depression eller oro. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på manualbaserad MBKT eller MBSR.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av MBSR eller MBKT på symtomminskning och funktionsnivå hos vuxna med GAD.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I en av studierna rapporterades ett fall av muskelsmärter vid behandling med MBSR. [1]. I samma studie rapporterades även sömnsvårigheter hos en person i kontrollgruppen (personen gick en kurs i stresshantering).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två randomiserade kontrollerade studier [1, 2]. Slutsatserna på effekterna av MBCT eller MBSR baseras på 211 personer vid förändring av GAD-symtom och på 89 personer på funktionsnivå, jämfört med aktiv kontroll [1].

Fem metaanalyser exkluderades efter läsning i fulltext eftersom de inkluderade personer med blandade ångestdiagnoser, inkluderade blandade åtgärder eller var av annan studiedesign [3-7]. Inga relevanta subgruppsanalyser gjordes i dessa studier.

Tre randomiserade kontrollerade studier lästes i fulltext och exkluderades eftersom studierna inkluderade blandade ångestdiagnoser [8-10]. En av studierna inkluderades 13 personer av vilka endast 17 procent hade GAD som primär diagnos. Subgruppsanalyser på GAD redovisades inte [10]. Nästa studie inkluderade amerikanska veteraner med ångestsyndrom, varav flera med GAD som primär diagnos (n=38, 37 %) men utan att redovisa subgruppsanalyser [8]. Den tredje studien genomfördes i Sverige på internetbaserad mindfulnessbehandling för ångestsyndrom. Sjutton personer (19 %) hade GAD som primär diagnos men utvärderas inte med subgruppsanalyser [9].

Ytterligare en studie exkluderades eftersom en relevant information inte redovisades. Bland annat saknades beskrivning av randomiseringsmetoden och kontrollbetingelsen [11].

En uppdaterad litteratursökning genomfördes på Socialstyrelsen 2017-01. Det ledde till att kunskapsunderlaget uppdaterades med en publikation [2] utan att förändra slutsatserna.

Saknas någon information i studierna?

Överlag saknas det studier med tillräcklig kvalitet som redovisar behandlingseffekter hos personer med GAD.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Hoge, EA, Bui, E, Marques, L, Metcalf, CA, Morris, LK, Robinaugh, DJ, et al. Randomized controlled trial of mindfulness meditation for generalized anxiety disorder: effects on anxiety and stress reactivity. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74(8):786-92.
2. Wong, SY, Yip, BH, Mak, WW, Mercer, S, Cheung, EY, Ling, CY, et al. Mindfulness-based cognitive therapy v. group psychoeducation for people with generalised anxiety disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2016; 209(1):68-75.
3. Goyal, M, Singh, S, Sibinga, EM, Gould, NF, Rowland-Seymour, A, Sharma, R, et al. Meditation programs for psychological stress and well-being: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014; 174(3):357-68.
4. Hofmann, SG, Sawyer, AT, Witt, AA, Oh, D. The effect of mindfulness-based therapy on anxiety and depression: A meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol*. 2010; 78(2):169-83.
5. Khoury, B, Lecomte, T, Fortin, G, Masse, M, Therien, P, Bouchard, V, et al. Mindfulness-based therapy: a comprehensive meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2013; 33(6):763-71.
6. Strauss, C, Cavanagh, K, Oliver, A, Pettman, D. Mindfulness-based interventions for people diagnosed with a current episode of an anxiety or depressive disorder: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One*. 2014; 9(4):e96110.
7. Vollestad, J, Nielsen, MB, Nielsen, GH. Mindfulness- and acceptance-based interventions for anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Psychol*. 2012; 51(3):239-60.
8. Arch, JJ, Ayers, CR, Baker, A, Almklov, E, Dean, DJ, Craske, MG. Randomized clinical trial of adapted mindfulness-based stress reduction versus group cognitive behavioral therapy for heterogeneous anxiety disorders. *Behaviour research and therapy*. 2013; 51(4-5):185-96.
9. Boettcher, J, Astrom, V, Pahlsson, D, Schenstrom, O, Andersson, G, Carlbring, P. Internet-based mindfulness treatment for anxiety disorders: a randomized controlled trial. *Behavior therapy*. 2014; 45(2):241-53.
10. Vollestad, J, Sivertsen, B, Nielsen, GH. Mindfulness-based stress reduction for patients with anxiety disorders: evaluation in a randomized controlled trial. *Behaviour research and therapy*. 2011; 49(4):281-8.
11. Asmaee Majid, S, Seghatoleslam, T, Homan, HA, Akhvast, A, Habil, H. Effect of Mindfulness Based Stress Management on Reduction of Generalized Anxiety Disorder. *Iranian Journal of Public Health*. 2012; 41(10):24-8.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-risk-reduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--------------------------------------|--|--|--|---|--|--|--|
| A – GAD-symtom | 211 (2) #1, #2 Jämfört med stresshanteringskurs | 16,27 poäng (HAM-A) 11,33 poäng (BAI) 25 poäng (BAI) | HAM-A: 2,62 poäng, fördel I. BAI: 2,23 poäng, fördel I, p=0.041 1 poäng, fördel K, p>0.05 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet/publikationsbias (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | |
| | 117 (1), #1 Jämfört med inaktiv kontroll | 28,31 poäng (BAI) 34,44 poäng (PSWQ) 33 poäng (BAI) | 15,38 poäng, fördel I (BAI), p=0,001 22,24 poäng, fördel I (PSWQ), p=0,001 5.1 poäng, fördel I (BAI), p<0.05 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Publikationsbias (-1) | |
| B – Funktionsnivå (andel responders) | 89 (1), #2 Jämfört med stresshanteringskurs | 40% | 26%, fördel I, p=0,025 | RR=1,65 (95% KI, 1.04–2.60) NNT: 3,9 (95% KI) 2.23–26,19 | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet/publikationsbias (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | CGI mäter inte bara funktion, utan även symptom. |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Symtom efter behandling | Effektmått B – Funktionsnivå efter behandling | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|---|---|--|--|---|----------------------------------|--|
| 1 | Wong, 2016 | RCT, 182 patienter inkluderades, 178 analyserades | Vuxna patienter med primär GAD och BAI ≥ 19 poäng, rekryterade via remisser och annonser. Kina, 79 % kvinnor. Ålder M=50. Alla deltagare screenade positivt för depression. Medicin för GAD | I: MBCT i grupp, en session 2 h/vecka i 8 veckor. K1: Aktiv kontroll, psyko-educationsgrupp, en session 2 h/vecka i 8 veckor. K2: Sedvanlig behandling, dvs. tillgång till primärvård. | BAI, ITT, estimerat medelvärde och 95% KI I: M=26 (22-29) K1: M=25 (23-28) K2: M=33 (29-36) I vs K1, p>0.05 I vs K2, p<0.05 | | Effektmått A: Måttlig | Medelvärden redovisades endast i figur i artikeln, regressions-estimerade medelvärden och KI för grupperna vid eftermätning extraherades därför ur figuren med WebPlotDigitizer. |

| | | | | | | | | |
|---|------------|--|--|---|---|---|--|---|
| | | | och/eller depression i stabil dos hos 34 %. | | | | | |
| 2 | Hoge, 2013 | RCT, 93 patienter, ITT-analys av 89 patienter som deltagit på minst en session | Vuxna patienter med GAD rekryterade via remisser och annonser, USA, 51 % kvinnor. Ålder M=39. Samsjuklig depression 12,5 %, panikångest 8 %, social fobi 29 %. Medicin i stabil dos hos 19 % (SSRI eller bensodiazepin). | I: MBSR i grupp, 2 h session/vecka i 8 veckor + 4 h retreat. K: Aktiv kontroll, Stress Management Education i grupp, en session 2h/vecka i 8 veckor + 4 h halvdag. | HAM-A, klinikerskattad, ITT I: M=13.7, SD=7.0 K: M=16.3, SD=7.3 I vs K, p=0,244 BAI, självskattad ITT I: M=9.1, SD=7.1 K: M=11.3, SD=5.7 I vs K, p=0,041 | Responders enligt CGI, ITT I: 66% K:40% I vs K, p=0,025 RR=1,65 (95% KI, 1.04–2.60) NNT: 3,9 (95% KI) 2,23–26,19 | Effektmått A: Måttlig Effektmått B: Måttlig | Som responders räknades de som vid endpoint hade CGI-värde på 1 (very much improved) eller 2 (much improved) Rekrytering delvis via annons. Alla som fullföljde åtminstone 1 session inkluderades i ITT analyserna. |

BAI= Beck Anxiety Inventory, CGI= Clinical Global Impression, HAM-A= Hamilton Anxiety Rating Scale, GAD = Generaliserat ångestsyndrom, MBCT = Mindfulness-Based Cognitive Therapy, MBSR = Mindfulness-Based Stress Reduction, PSWQ= Penn State Worry Questionnaire, RR = Risk ratio.

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-29, Uppdaterad 2017-01-20 | | | |
|---|---------------|---|----------------------------|
| Ämne: GAD intervention med mindfulness | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | "Anxiety Disorders"[Mesh:NoExp] or general anxiety[tiab] or generalized anxiety[tiab] or generalised anxiety[tiab] or GAD[tiab] | 30587 |
| 2 | Mesh/FT | "Mindfulness"[Mesh] or mindfulness*[tiab] | 2239 |
| 3 | | 1 AND 2 | 108 |
| 4 | | Filters: Systematic Reviews | 16 |
| 5 | | Filters: Randomized Controlled Trial | 25 |
| 6 | | NOT Medline[sb] | 19 (6 valda) |
| Uppdaterad 2017-01-20 | | | |
| | | 3 AND Publication date from 2014/12/01 | 64 |
| | | Filters: Systematic Reviews | 9 |
| | | Filters: Randomized Controlled Trial | 8 |
| | | 3 AND random*[tiab] NOT Medline[sb] | 8 |
| Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-12-29, Uppdaterad 2017-01-20 | | | |
| Ämne: GAD intervention mindfulness | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | FT/ti, ab, kw | "general anxiety" or "generalized anxiety" or "generalised anxiety" or GAD | 1396 |
| 2 | FT/ti, ab, kw | Mindfulness* | 1469 |
| 3 | | 1 AND 2 | 12 CDSR 1 CENTRAL 11 |
| Uppdaterad 2017-01-20 | | | |
| | | 3 AND Publication Year from 2015 | 14 CENTRAL 14 |
| Databas: PsycInfo Databasleverantör: EBSCO Datum: 2014-12-29, Uppdaterad 2017-01-20 | | | |
| Ämne: GAD intervention med mindfulness | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | DE/FT/ti | DE "Generalized Anxiety Disorder" OR TI ("general anxiety" or "generalized anxiety" or "generalised anxiety" or GAD) | 2839 |
| 2 | DE/FT/ti | DE "Mindfulness" OR TI mindfulness* | 4063 |
| 3 | | 1 AND 2 Academic journals | 24 |
| Uppdaterad 2017-01-20 | | | |
| | | 3 AND Publication Year from 2015 | 7 |

Rad: 95

Tillstånd: Vuxna med generaliserat ångestsyndrom

Åtgärd: Kognitiv beteendeterapi (KBT)

| Rekommendation | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda kognitiv beteendeterapi till vuxna med generaliserat ångestsyndrom.

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden ger måttlig effekt på ångestsymtom. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Generaliserat ångestsyndrom (GAD) kännetecknas av en överdriven rädsla och oro som är svår att kontrollera och som finns närvarande under en stor del av tiden och i många olika situationer för den drabbade. Karakteristiskt för tillståndet är en känsla av olust, oro och rädsla, negativa känslor och kroppsliga signaler för fara. Reaktionerna kan vara mycket starka och utlösas av få och avgränsade situationer eller vara mindre intensiva men uppkomma i många vardagliga situationer.

Ångesten ger ofta negativa effekter på och tenderar ibland att underminera normalt mänskligt fungerande, t.ex. att kunna arbeta och fungera i dagliga aktiviteter som ger glädje och livskvalitet.

För att ställa diagnos behöver symtomen ha funnits under minst sex månader, men i praktiken brukar personer med diagnosen ha dessa symtom under många år. GAD har en stor samsjuklighet med andra ångestsyndrom, depression och personlighetsstörning.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid.

Vid ångestsyndrom är KBT inriktad på att förändra dysfunktionella tanke-mönster och beteenden som vidmakthåller ångestsyndromet genom negativ förstärkning. Behandlingen inkluderar exponering, kognitiv omstrukturering, coping och problemlösning. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad kognitiv beteendeterapi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med generaliserat ångestsyndrom ger KBT på kort sikt

- måttlig minskning av ångestsymtom (SMD -0,71, 95 % konfidensintervall, KI -1,04; -0,38) jämfört med psykologisk placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i ångestsymtom (SMD 0,19, KI (-0,22–0,60) jämfört med tillämpad avslappning (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i ångestsymtom (SMD 0,46, KI -0,09–1,01) jämfört med psykodynamisk terapi (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som uppnår remission (10 procentenheter fler, $p < 0,35$) jämfört med tillämpad avslappning (begränsat vetenskapligt underlag).

För vuxna med generaliserat ångestsyndrom ger KBT på lång sikt

- stor minskning av ångestsymtom (odds kvot, OR 1,97 (KI 1,02–3,82) jämfört med tillämpad avslappning (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som uppnår remission (2 procentenheter fler, $p < 0,87$) jämfört med tillämpad avslappning (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av KBT på respons och symtom på kort sikt jämfört med läkemedelsplacebo för vuxna med generaliserat ångestsyndrom.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av KBT på symtom på kort sikt jämfört med läkemedel för vuxna med generaliserat ångestsyndrom.

För vuxna med generaliserat ångestsyndrom och internetförmedlad KBT har Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) dragit följande slutsatser:

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (inga studier av medelhög eller hög kvalitet) för att bedöma om effekten av internetförmedlad KBT med behandlarstöd är likvärdig med effekten av annan psykologisk behandling för vuxna med generaliserat ångestsyndrom.
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (inga studier av medelhög eller hög kvalitet) för att bedöma om internetförmedlad KBT med behandlarstöd har gynnsam effekt på lång sikt för vuxna med generaliserat ångestsyndrom.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 5 studier, varav 2 är systematiska översikter och 3 är randomiserade kontrollerade studier [1-5]. Slutsatserna jämfört med läkemedelsplacebo på kort sikt baseras på 21 patienter för symtom och på 40 patienter

ter för respons. Slutsatserna jämfört med psykologisk placebo, tillämpad avslappning, PDT och antidepressiva läkemedel på kort sikt baseras på 199, 321, 126, samt på 87 patienter för symtom. Slutsatserna jämfört med tillämpad avslappning på lång sikt baseras på 81 patienter för symtom, på 81 patienter för remission.

Ytterligare tre RCT-studier har identifierats men inte tabellerats och evidensgraderats eftersom studierna utvärderade alternativa jämförelsegrupper (stepped care) [6], olika typer av KBT [7] eller omfattade patienter som redan ingår i underlaget [8].

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) har utvärderat internetförmiddlad KBT med behandlarstöd via mejl eller motsvarande [9]. En litteratursökning genomfördes 2012-03 och uppdaterades med avseende på patientnytta 2013-03 och med avseende på hälsoekonomi 2012-10 [9]. En uppdaterad sökning gjordes 2015-06 men genererade inga ytterligare studier. Internetförmiddlad KBT med behandlarstöd kan övervägas som en del av ett bredare utbud av psykologiska metoder vid generaliserat ångestsyndrom hos vuxna patienter som är motiverade och efterfrågar denna behandlingsform.

En uppdaterad litteratursökning genomfördes på Socialstyrelsen 2016-12. Det ledde till att referenslistan uppdaterades med en publikation [10] som inte ändrar effekt eller evidens men stödjer det nuvarande kunskapsunderlaget.

Saknas någon information i studierna?

För flera av jämförelsegrupperna (läkemedelsplacebo, psykologisk placebo, PDT och läkemedel) saknas information om långtidsuppföljningar. För tillämpad avslappning är det fortfarande för få studier med tillräckligt hög kvalitet för att med säkerhet kunna uttala sig om effekten jämfört med KBT.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Cuijpers, P, Sijbrandij, M, Koole, S, Huibers, M, Berking, M, Andersson, G. Psychological treatment of generalized anxiety disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2014; 34(2):130-40.
2. Hayes-Skelton, SA, Roemer, L, Orsillo, SM. A randomized clinical trial comparing an acceptance-based behavior therapy to applied relaxation for generalized anxiety disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 2013; 81(5):761-73.
3. Power, KG, Simpson, RJ, Swanson, V, Wallace, LA. Controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of generalized anxiety disorder in primary care. *Br J Gen Pract.* 1990; 40(336):289-94.
4. Zhu, Z, Zhang, L, Jiang, J, Li, W, Cao, X, Zhou, Z, et al. Comparison of psychological placebo and waiting list control conditions in the assessment of cognitive behavioral therapy for the treatment of generalized anxiety disorder: a meta-analysis. *Shanghai archives of psychiatry.* 2014; 26(6):319-31.
5. Power, KG, Jerrom, D. W. A., Simpson, R. J., Mitchell, M. J., & Swanson, V. A controlled comparison of cognitive—behaviour therapy,

- diazepam and placebo in the management of generalized anxiety. Behavioural Psychotherapy. 1989; 17(1):1-14.
6. Muntingh, A, van der Feltz-Cornelis, C, van Marwijk, H, Spinhoven, P, Assendelft, W, de Waal, M, et al. Effectiveness of collaborative stepped care for anxiety disorders in primary care: a pragmatic cluster randomised controlled trial. Psychother Psychosom. 2014; 83(1):37-44.
 7. Avdagic, E, Morrissey, SA, Boschen, MJ. A randomised controlled trial of acceptance and commitment therapy and cognitive-behaviour therapy for generalised anxiety disorder. Behaviour Change. 2014; 31(2):110-30.
 8. Millstein, DJ, Orsillo, SM, Hayes-Skelton, SA, Roemer, L. Interpersonal Problems, Mindfulness, and Therapy Outcome in an Acceptance-Based Behavior Therapy for Generalized Anxiety Disorder. Cogn Behav Ther. 2015; 44(6):491-501.
 9. SBU. Internetförmiddlad psykologisk behandling vid ångest- och förstämningssyndrom. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013. SBU Alert-rapport nr 2013-02. ISSN 1652-7151. <http://www.sbu.se>.
 10. Cuijpers, P, Gentili, C, Banos, RM, Garcia-Campayo, J, Botella, C, Cristea, IA. Relative effects of cognitive and behavioral therapies on generalized anxiety disorder, social anxiety disorder and panic disorder: A meta-analysis. J Anxiety Disord. 2016; 43:79-89.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|-------------------------------|---|---|--|--|---|
| A - Symtom efter behandling | 21 patienter (1 RCT), #1 Jämfört med pillerplacebo | 12,6 (#1) | 8,2 till fördel för I, p < 0,05 (#1) | | Otillräckligt vetenskapligt underlag | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) | Mycket små studier |
| C - Respons efter behandling | 40 patienter (1 RCT), #2 Jämfört med pillerplacebo | 26% (#2) | 60% till fördel för I, p < 0,001 (#2) | | ⊕○○○ | Blandade brister (-1) | |
| A- Symtom efter behandling | 153 patienter (3 RCT), #3 Enligt nätverksmeta-analys på 349 patienter och 12 RCT Jämfört med psykologisk placebo | | SMD= -0.71, 95% KI=-1.04 till -0.38), till fördel för I NMA: SMD=0.63, 95% KI=0.13 till 1.14 till fördel för KBT | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | Måttlig effekt för KBT, vida konfidensintervall. NMA=nätverksmeta-analys. |
| A - Symtom efter behandling | 321 patienter (7 RCT), #4-5 Jämfört med tillämpad avslappning | 11,5 (#4) | 0,5 till fördel för I (#4) Hedges g = 0,19 (-0,22 till 0,60) till fördel för I, ej signifikant, I ² =65 | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | Författarna till #5 påpekar att det låga antalet studier i beräkningarna begränsar möjligheterna att dra några egentliga slutsatser ur jämförelserna |
| A - Symtom efter behandling | 126 (2 RCT), #5 Jämfört med PDT | | Hedges g = 0,46 (-0,09 till 1,01) till fördel för I, ej signifikant, I ² =41 | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Precision (-1) Blandade brister (1) | |
| A - Symtom efter behandling | 87 patienter (4 RCT), #5 Jämfört med antidepressiva läkemedel | | Hedges g = 0,18 (-0,76 till 1,12) till fördel för I, I ² =77 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) Precision (-1) | |
| B - Symtom vid uppföljning (6-24 månader) | Ca 300 patienter (6 RCT), #4, 5 Jämfört med tillämpad avslappning | 10,8 (#4) | 1,3 till fördel för I, ej signifikant (#4) OR=1,97(1,02 till 3,82), till fördel för KBT I ² =11, #5 | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | Författarna till #5 påpekar att det låga antalet studier i beräkningarna begränsar möjligheterna att dra några egentliga slutsatser ur jämförelserna. |
| E - Remission efter behandling | 81 patienter (1 RCT), #4 Jämfört med tillämpad avslappning | 70% (#4) | 10% till fördel för I, p < 0,35 | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) | |
| F - Remission vid uppföljning (6 månader) | 81 patienter (1 RCT), #4 Jämfört med tillämpad avslappning | 70% (#4) | 2% till fördel för I, p < 0,87 | | | | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Symtom efter behandling | Effektmått B – Symtom vid uppföljning | Effektmått C – Respons efter behandling | Effekt-mått D – Respons vid uppföljning | Effekt-mått E – Remission efter behandling | Effekt-mått F – Remission vid uppföljning | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|--|--|--|--|---------------------------------------|---|---|--|---|----------------------------------|--|
| 1 | Power, 1989 | RCT, 21 patienter Totala antalet patienter i studien är 31. | Patienter med generaliserat ångest-syndrom, 90% kvinnor, medelålder 35,2 år, behandling i primärvårdsmiljö, inga uppmätta skillnader mellan grupperna före behandling. | K: Pillerplaceto, 4 besök hos utvärderande psykolog (totalt ca 3 h 20 min) och 2 hos allmänläkare (totalt ca 30 min) I: KBT enligt manual, 4 besök hos terapeut à ca 50 min (totalt ca 3 h 20 min), 2 hos allmänläkare (totalt ca 30 min), samt 2 hos utvärderande terapeut Utvärdering efter genomförd behandling, dvs. 6 veckor. | Mätt med HAMA K: 12,6 ($\pm 6,4$), n=11 I: 4,4 ($\pm 4,6$) K vs I: $p < 0,05$ till fördel för I, n=10 | | | | | | Effekt-mått A: Hög | Diagnos baserad på Present State Examination och Research Diagnostic Criteria. Studien inleddes med en veckolång single-blind placebo run-in period för pillerplacebogrupperna. Undersöker också andra mått, t.ex. en global utfallsskala samt Kellner and Sheffield rating scale of distress (anges vara primärt utfallsmått och påvisar ingen skillnad mellan grupperna) – här redovisas HAMA eftersom det är ett mer välanvänt mått. Förutom KBT och pillerplaceto görs också jämförelser mot läkemedel. Här redovisas endast de jämförelser som görs mellan KBT och pillerplaceto. |
| 2 | Power, 1990 | RCT, 40 patienter Totala anta- | Patienter med generaliserat ångest-syndrom, | K: Pillerplaceto, 7 uppföljningar hos psykolog à ca 40 min | | | Mätt med av läkare skattad symtomförändring | | | | Effekt-mått C: Hög | Studien inleddes med en veckolång single-blind placebo run-in period för pillerplacebogrupperna. |

| | | | | | | | | | | |
|---|-----------|---|---|--|--|--|--|--|-----|---|
| | | let patienter i studien är 101 | 73% kvinnor, medelålder 42,1 år, behandling i primärvårdsmiljö, inga uppmätta skillnader i symtomsvårighetsgrad mellan grupperna före behandling. | I: KBT enligt manual, individuell, max 7 sessioner à ca 40 min Utvärdering efter genomförd behandling + en vecka, dvs 10 veckor. | | | | | | pen. Undersöker också ett antal andra mått, t.ex. symtomsvårighetsgrad. Förutom KBT och pillerplacebo görs också jämförelser mot läkemedel och kombinationsbehandlingar. Här redovisas endast de jämförelser som görs mellan KBT och pillerplacebo. |
| 3 | Zhu, 2014 | SÖ med totalt 12 RCT och 531 patienter, sökt t.o.m. oktober 2014 För jämförelsen av KBT mot psykologisk placebo anges 4 RCT och 199 patienter. | Patienter med generaliserat ångest-syndrom, medelålder i de fyra studierna var 37,5, 68,3, 66,2 och 67,1 år (könsfördelning inte specificerad) | K: Psykologisk placebo (bestod av non-directive, stödjande, minimal kontakt eller diskussionsgrupp), 1 individuell och 3 i gruppformat, 12-15 sessioner I: KBT, 1 individuell och 3 i gruppformat, 12-15 sessioner Utvärdering efter genomförd behandling. | Mätt med HAMA, BAI, STAI-T, PSWQ eller SAS I vs K: SMD = -0,53 (-1,03 till -0,02), till fördel för I, I ² =66,7, p=0,03 Genom att ta bort en outlierstudie (stödjande psykoterapi) blev I ² =49 med p=0,14 SMD= -0.71, 95% KI=-1.04 till -0.38), till fördel för I | | | | Hög | Patienter diagnosticerade med DSM III, IV, ICD-10 eller CCMD (Chinese Classification of Mental Disorders). |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---------------------|---|---|--|--|---|--|---|--|---|--|--|
| | | | | | En nätverksmeta-analys av de 12 studierna på KBT (n=250) och de 4 studierna på placebo (n=99) gav SMD=0.63, 95% KI=0.13 till 1.14 till fördel för KBT | | | | | | | |
| 4 | Hayes-Skelton, 2013 | RCT, 81 patienter Totala antalet patienter i studien är 81 | <p>Patienter med generaliserat ångest-syndrom</p> <p>I placebo-gruppen: 41 patienter, 70,7% kvinnor, medelålder 32,56 (±12,05) år</p> <p>I KBT-gruppen: 40 patienter, 60,0% kvinnor, medelålder 33,30 (±12,42) år</p> | <p>K: Tillämpad avslappning, 4 sessioner à 90 min. en gång i veckan, sedan 9 sessioner à 60 min. en gång i veckan, sedan 3 sessioner à 60 min. en gång varannan vecka (41 patienter)</p> <p>I: KBT (Acceptance-based behavioral therapy), 4 sessioner à 90 min. en gång i veckan, sedan 9 sessioner à 60 min. en gång i veckan, sedan 3 sessioner à 60 min. en gång varannan vecka (41 patienter)</p> <p>Utvärdering efter genomförd behand-</p> | <p>Mätt med SIGH-A</p> <p>K: 11,5 (±6,2)</p> <p>I: 11,0 (±7,1)</p> <p>K vs I: En mixed effects regression model som inkluderar pre-, post- och uppföljningsdata visar ingen skillnad, Cohen's d = 0,12 till fördel för I, ej signifikant</p> | <p>Mätt med SIGH-A efter 6 månader</p> <p>K: 10,8 (±6,9)</p> <p>I: 9,5 (±7,5)</p> <p>K vs I: En mixed effects regression model som inkluderar pre-, post- och uppföljningsdata visar ingen skillnad, Cohen's d = 0,12 till fördel för I, ej signifikant</p> | | <p>Mätt som CSR ≤ 3</p> <p>K: 70%</p> <p>I: 80%</p> <p>K vs I: p = 0,35; Cohen's d = 0,12 till fördel för I, ej signifikant</p> | <p>Mätt som CSR ≤ 3 efter 6 mån.</p> <p>K: 70%</p> <p>I: 72%</p> <p>K vs I: p = 0,87; Cohen's d = 0,05 till fördel för I, ej signifikant</p> | <p>Effekt-mått A: Måttlig</p> <p>Effekt-mått B: Måttlig</p> <p>Effekt-mått E: Måttlig</p> <p>Effekt-mått F: Måttlig</p> | <p>Undersöker också ett antal andra mått, t.ex. en skattning av svårighetsgrad (CSR), PSWQ, DASS-21 och STAI-T (med liknande resultat – här redovisas SIGH-A eftersom det är välanvänt och lättare att uppfatta i termer av poäng)</p> | |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------|---|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 5 | Cuijpers, 2014 | <p>SÖ med totalt 41 studier och 2132 patienter, sökt t.o.m. april 2012</p> <p>För jämförelsen av KBT mot enbart tillämpad avslappning (K1) anges 6 RCT och 240 patienter (127 vs 113)</p> <p>För jämförelsen av KBT mot PDT (K2) anges 3 RCT och 126 patienter</p> <p>För jämförelsen av KBT mot läkemedel (K3) anges 4 RCT och 87 patienter (44 vs 43)</p> | <p>Patienter med generaliserat ångestsyndrom, vuxna, medelålder och könsfördelning inte specificerad. I en RCT som jämför KBT mot stödjande terapi ingick bara äldre personer.</p> | <p>ling och 6 mån.</p> <p>K1: Tillämpad avslappning</p> <p>K2: PDT</p> <p>K3: Läkemedel (benzodiazepiner och ospecificerat)</p> <p>I: KBT, individuell</p> <p>4-30 sessioner</p> <p>Utvärdering efter genomförd behandling.</p> | <p>Kompositmått baserat på olika ångestskalor</p> <p>I vs K1: 6 RCT, n=240 Hedges g = 0,19 (-0,22 till 0,60), till fördel för I, ej signifikant, I²=65</p> <p>I vs K2: 2 RCT, n=126 Hedges g = 0,46 (-0,09 till 1,01), till fördel för I, ej signifikant, I²=41</p> <p>I vs K3: 4 RCT, n=87 Hedges g = 0,18 (-0,76 till 1,12), till fördel för I, ej signifikant, I²=77</p> | <p>Kompositmått baserat på olika ångestskalor. OR på positiv bibehållen effekt, oklart vad det innebär.</p> <p>I vs K1, 6-24 månader efter behandling, 5 RCT OR=1,97(1,02 till 3,82), till fördel för KBT I²=11</p> <p>I vs K1: Resultat vid 6 månader, 4 RCT, ej signifikant. Resultat vid 12 månader, 4 RCT, signifikant till fördel för KBT. Resultat vid 24 månader, 2 RCT, ej signifikant.</p> | | | | | | <p>Måttlig</p> <p>Oklart enligt vilket system patienterna i denna SÖ diagnosticerats, inkluderingskravet var formell diagnostisk intervju. Jämförelser görs också mot stödjande terapi (SMD=0,48 (-0,21 till 1,17) och biofeedback (SMD=0,68 (-0,18 till 1,54) med 2 små studier för vardera jämförelse på 68 respektive 40 patienter. Författarna påpekar att det låga antalet studier i meta-analyserna begränsar möjligheterna till att dra några egentliga slutsatser.</p> |
|---|----------------|---|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|

BAI = Beck Anxiety Inventory; CSR = Clinician's severity rating från ADIS-IV/L; DASS-21 = Depression anxiety stress scale-21-item version; HAMA = Hamilton anxiety scale; PSWQ = Penn State Worry Questionnaire; SAS = Zung Self-Rating of Anxiety Scale; SIGH-A = Structured interview guide for the Hamilton Anxiety Rating Scale; STAI-T = State-Trait Anxiety Inventory - Trait version

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-02-05
Ämne: GAD, intervention med KBT, vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1 | Mesh/FT | "Anxiety Disorders"[Mesh:NoExp] or general anxiety[ti] or anxiety disorder*[ti] or ((general anxiety[tiab] or generalized anxiety[tiab] or generalised anxiety[tiab] or GAD[tiab]) NOT Medline[sb]) | 29199 |
| 2 | Mesh/FT | "Cognitive Therapy"[Mesh:NoExp] OR Behavior Therapy[Mesh:NoExp] OR cognitive behavior*[ti] OR ((CBT[tiab] OR cognitive therap*[tiab] OR cognitive behavio*[tiab] or behavior therap*[tiab] or behaviour therap*[tiab] or cognitive treatment[tiab] or behavior treatment[tiab] or behaviour treatment[tiab] or behavioral therap*[tiab]) NOT Medline[sb]) | 45734 |
| 3 | FT | (adolescen*[ti] or child*[ti] or internet[ti] or online[ti] or computerized[ti] or web*[ti]) | 760274 |
| 4 | | 1 AND 2 NOT 3 | 1932 |
| 5 | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2005/01/01 | 137 |
| 6 | | Filter: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2008/01/01 | 263 |
| 7 | | 4 NOT Medline[sb] AND randomized[tiab] Publication date from 2008/01/01 | 37 |

Uppdaterad 2016-12-21

| | | | |
|--|--|---|-----------|
| | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 20015/81/01 | 22 |
| | | Filter: Randomized Controlled Trial; Publication date from 20015/08/01 | 31 |
| | | 4 NOT Medline[sb] AND randomized[tiab] Publication date from 2008/01/01 | 32 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-02-05

Ämne: GAD, intervention med KBT, vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|-------------|--|-------------------------------------|
| 1 | Mesh/FT/ti, | [Anxiety Disorders] this term only OR ("general anxiety" or "generalized anxiety" or "generalised anxiety" or GAD):ti | 3315 |
| 2 | FT | CBT OR "cognitive therap*" OR "cognitive behavio*" or "behavior therap*" or "behaviour therap*" or "cognitive treatment" or "behavior treatment" or "behaviour treatment" or "behavioral therap*":ti | 5796 |
| 3 | FT | adolescen* or child* or internet or online or computerized or web*: ti | 51901 |
| 4 | | 1 AND 2 NOT 3 | 248 |
| 5 | | 4 AND Publication Year from 2005 | CDSR 2 DARE 23 HTA 2 |
| 6 | | 4 AND Publication Year from 2008 | CENTRAL 139 |

Uppdaterad 2016-12-21

| | | | |
|--|--|----------------------------------|---------------|
| | | 4 AND Publication Year from 2015 | CDSR 1 |
|--|--|----------------------------------|---------------|

| | | | |
|--|--|----------------------------------|-----------------|
| | | | DARE 0 HTA 0 |
| | | 4 AND Publication Year from 2015 | CENTRAL 31 |

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-06-15 | | | |
|---|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Internetbaserad KBT vid depression, ångest, social fobi, paniksyndrom | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | | Anxiety[MeSH] OR "Anxiety Disorders"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR Mood Disorders[MeSH] OR Anxiety[tiab] OR Depression[tiab] OR Depressive[tiab] OR Depressed[tiab] OR Panic[tiab] OR Phobic*[tiab] OR phobia[tiab] OR "Obsessive compulsive"[tiab] OR "Mood disorder*[tiab] OR "compulsive hoarding"[tiab] OR "post-traumatic stress"[tiab] OR "anxiety disorder*[tiab] OR dysthymia[tiab] | 499751 |
| 2 | | "Therapy, Computer-Assisted"[MeSH] OR "Computer-Assisted Instruction"[Mesh] OR "Internet"[Mesh:NoExp] OR "Multimedia"[Mesh] OR "Electronic Mail"[MeSH] OR "Cellular Phone"[Mesh] OR Computer[ti] OR Web[ti] OR Website[ti] OR websites[ti] OR Internet[ti] OR Multimedia[ti] OR Interactive[ti] OR Computerized[ti] OR Computerised[ti] OR Online[ti] OR Smartphone[ti] OR Chatt[ti] OR "mobile phone"[ti] OR e-mail[ti] OR "Smartphone app*[ti] OR "Application for a smartphone"[ti] OR "Mobile phone application*[ti] OR "cell phone application"[ti] OR "technologyassisted"[ti] OR ((Computer[tiab] OR Web[tiab] OR Website[tiab] OR websites[tiab] OR Internet[tiab] OR Multimedia[tiab] OR Interactive[tiab] OR Computerized[tiab] OR Computerised[tiab] OR Online[tiab] OR Smartphone[tiab] OR Chatt[tiab] OR "mobile phone"[tiab] OR e-mail[tiab] OR "Smartphone app*[tiab] OR "Application for a smartphone"[tiab] OR "Mobile phone application*[tiab] OR "cell phone application"[tiab] OR "technology-assisted"[tiab]) NOT (Medline[SB] OR oldmedline[SB])) | 220595 |
| 3 | | "Psychotherapy"[Mesh] OR "Behavior Therapy"[Mesh] OR Cognitive Therapy[MeSH] OR "Directive Counseling"[Mesh] OR "Remote Consultation"[Mesh] OR "Self Care"[Mesh:NoExp] OR "therapy"[Subheading:NoExp] OR "Motivation"[Mesh] OR "Relaxation Therapy"[Mesh] OR Cognitive behavior[tiab] OR "Cognitive behaviour"[tiab] OR Cognitive behavioral[tiab] OR "Cognitive behavioural"[tiab] OR "dialectical behavior"[tiab] OR "dialectical behaviour"[tiab] OR "Acceptance and Commitment therapy"[tiab] OR Ccbt[tiab] OR CBT[tiab] OR DBT[tiab] OR ACT[tiab] OR "minimal therapist support"[tiab] OR "guided self-help"[tiab] OR "supervised selfhelp"[tiab] OR "minimal contact therap*[tiab] OR "interpersonal therapy"[tiab] OR mindfulness[tiab] OR relaxation[tiab] OR psychodynamic[tiab] OR "social rhythm therapy"[tiab] OR ((therapy[tiab] OR "motivational interviewing"[tiab] OR intervention[tiab] OR interventions[tiab] OR treatment[tiab]) NOT | 2404316 |

| | | | |
|------------------------------|-------|---|---|
| | | (Medline[SB] OR Oldmedline[SB])) | |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 Filters activated: Publication date from 2013/03/01 to 2015/12/31, English, Danish, Norwegian, Swedish. | 1145 |
| 5 | | Systematic Reviews | 171 |
| 6 | | Randomized Controlled Trials | 164 |
| 7 | | 4 NOT Medline[SB] AND (random*[ti] or control*[ti]) | 166 |
| Uppdaterad 2016-12-27 | | | |
| | | Publication date from 2015 | 3179 |
| | | Systematic Reviews | 224 |
| | | Randomized Controlled Trials | 157 |
| 9 | | Cochrane Library | |
| 10 | Mesh | [Anxiety Disorders] explode all trees OR [Depressive Disorder] explode all trees | 12026 |
| 11 | Mesh | [Therapy, Computer-Assisted] this term only OR [Computer-Assisted Instruction] this term only OR [Electronic Mail] explode all trees OR [Cell Phones] explode all trees OR [Internet] this term only OR [Multimedia] explode all trees | 3774 |
| 12 | | 10 AND 11 | 272 |
| 13 | FT/ti | Anxiety or Depression or Depressive or Depressed or Panic or Phobic* or phobia or "Obsessive compulsive" or "Mood disorder*" or "compulsive hoarding" or "post-traumatic stress":ti | 26697 |
| 14 | FT/ti | Computer* or Web or Website* or Internet* or Multimedia or Interactive or Online or Smartphone or Chatt or "mobile phone" or "technology-assisted":ti | 7675 |
| 15 | | 12 AND 13 | 671 |
| 16 | | 12 OR 15 Year 2013-2015 | 258 CDSR 4 DARE 13 HTA 3 Trials 228 |
| Uppdaterad 2016-12-27 | | | |
| | | 12 OR 15 Year from 2015 | 162 CDSR 2 DARE 0 HTA 1 Trials 158 |
| 17 | | PsycInfo via EBSCO | |
| 18 | | DE "Anxiety" OR DE "Social Anxiety" OR DE "Anxiety Disorders" OR DE "Generalized Anxiety Disorder" OR DE "Panic" OR DE "Panic Attack" OR DE "Panic Disorder" OR DE "Phobias" OR DE "Acute Stress Disorder" OR DE "Castration Anxiety" OR DE "Death Anxiety" OR DE "Generalized Anxiety Disorder" OR DE "Obsessive Compulsive Disorder" OR DE "Panic Disorder" OR DE "Phobias" OR DE "Posttraumatic Stress Disorder" OR DE "Separation Anxiety" OR DE "Acrophobia" OR DE "Agoraphobia" OR DE "Claustrophobia" OR | 276185 |

| | | |
|------------------------------|--|--------------|
| | DE "Ophidiophobia" OR DE "School Phobia" OR DE "Social Phobia" OR DE "Affective Disorders" OR DE "Major Depression" OR DE "Mania" OR DE "Dysthymic Disorder" OR DE "Anaclitic Depression" OR DE "Cyclothymic Personality" OR DE "Endogenous Depression" OR DE "Postpartum Depression" OR DE "Reactive Depression" OR DE "Treatment Resistant Depression" OR DE "Atypical Depression" OR DE "Depression (Emotion)" OR DE "Recurrent Depression" OR DE "Mental Health" OR TI (Anxiety OR Depression OR Depressive OR Depressed OR Panic OR Phobic* OR phobia OR "Obsessive compulsive" OR "Mood disorder*" OR "compulsive hoarding" OR "post-traumatic stress" OR "anxiety disorder*") | |
| 19 | DE "Online Therapy" OR DE "Internet" OR DE "Cellular Phones" OR DE "Computer Applications" OR DE "Computer Assisted Therapy" OR DE "Computer Assisted Instruction" OR DE "Online Social Networks" OR DE "Websites" OR TI (Computer* OR Web OR Website* OR Internet OR Multimedia OR Interactive OR Computerized OR Computerised OR Online OR Smartphone OR Chatt OR "mobile phone" OR "email" OR "Smartphone app*" OR "Application for a smartphone" OR "Mobile phone application*" OR "cell phone application" OR "technology-assisted") | 74773 |
| 20 | DE "Psychotherapy" OR DE "Behavior Therapy" OR DE "Brief Psychotherapy" OR DE "Client Centered Therapy" OR DE "Cognitive Behavior Therapy" OR DE "Cognitive Therapy" OR DE "Dialectical Behavior Therapy" OR DE "Exposure Therapy" OR DE "Implosive Therapy" OR DE "Reciprocal Inhibition Therapy" OR DE "Systematic Desensitization Therapy" OR DE "Anger Control" OR DE "Acceptance and Commitment Therapy" OR DE "Cognitive Therapy" OR DE "Behavior Modification" OR DE "Counseling" OR DE "Self Help Techniques" OR DE "Group Counseling" OR TI ("Cognitive behavior*" OR "Cognitive behaviour*" OR "dialectical behavior" OR "dialectical behaviour" OR "Acceptance and Commitment therapy" OR Ccbt OR CBT OR DBT OR ACT OR "minimal therapist support" OR "guided self-help" OR "supervised self-help" OR "minimal contact therap*" OR "interpersonal therapy OR "behaviour therapy"" or "behaviour therapy" OR psychotherapy or "psychological therap*") | 143249 |
| 21 | 18 AND 19 and 20 1 Limiters - Publication Year: 2013-2015 Narrow by Methodology: - treatment outcome/clinical trial 9 AND 20 | 83 |
| Uppdaterad 2016-12-27 | | |
| | 18 AND 19 and 20 Publication Year: 2015-; Methodology: - Systematic Review, META ANALYSIS Publication Year: 2015-; Methodology: CLINICAL TRIAL, TREATMENT OUTCOME | 19 76 |

Rad: 97

Tillstånd: Vuxna med generaliserat ångestsyndrom (GAD)

Åtgärd: Psykodynamisk korttidsterapi (korttids-PDT)

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda psykodynamisk korttidsterapi till vuxna med generaliserat ångestsyndrom.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och det saknas klinisk erfarenhet av åtgärden.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Generaliserat ångestsyndrom (GAD) kännetecknas av en överdriven rädsla och oro som är svårt att kontrollera och som finns närvarande under en stor del av tiden och i många olika situationer för den drabbade. Karakteristiskt för tillståndet är en känsla av olust, oro och rädsla, negativa känslor och kroppsliga signaler för fara. Reaktionerna kan vara mycket starka och utlösas av få och avgränsade situationer eller vara mindre intensiva men uppkomma i många vardagliga situationer.

Ångesten ger ofta negativa effekter på och tenderar ibland att underminera normalt mänskligt fungerande, t.ex. att kunna arbeta och fungera i dagliga aktiviteter som ger glädje och livskvalitet.

För att ställa diagnos behöver symtomen ha funnits under minst sex månader, men i praktiken brukar personer med diagnosen ha dessa symtom under många år. GAD har en stor samsjuklighet med andra ångestsyndrom, depression och personlighetsstörning.

Korttidsbehandling med psykodynamisk terapi (korttids-PDT) fokuserar på affekter och patientens känslouttryck i terapin. Man arbetar bland annat med så kallat motstånd, tolkar mönster i patientens agerande, lyfter fram det som händer i terapirelationen och ger utrymme för patientens önskningar, drömmar och fantasier. I PDT läggs stor vikt vid relationen som utvecklas mellan terapeut och klient, och hur klientens problematik manifesterar sig i den relationen. Korttidsterapi innebär att terapeuten och patienten träffas en till två gånger i veckan med totalt 10–30 möten. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad korttidsbehandling med psykodynamisk terapi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av korttids-PDT på symtom och funktionsnivå hos vuxna med generaliserat ångestsyndrom jämfört med KBT, sedvanlig behandling eller stödterapi.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter vid behandling med korttids-PDT.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 4 randomiserade kontrollerade studier och en 12-månaders uppföljningsartikel på en av studierna [1-5]. Slutsatserna baseras på 111 personer för GAD-symtom efter behandling, 111 personer för GAD-symtom vid uppföljning, 111 personer för funktionsnivå efter behandling och 111 personer för funktionsnivå vid uppföljning.

I tre av studierna fick interventionsgruppen individuell psykodynamisk terapi, med någon variation [1-3, 5]. I två av studierna handlade det om korttidsterapi ”supportive-expressive psychotherapy” (15 respektive 30 sessioner), som fokuserar på att identifiera och bearbeta relationella kärnkonflikter [1, 3, 5]. Den tredje studien i individualformat använde en affektfokuserad kropppsykoterapi med en behandlingstid på ett år [2].

Den fjärde studien använde internetförmedlad psykodynamisk terapi över åtta veckor [4]. Kontrollgrupperna varierade: individuell KBT över 30 sessioner, internet-KBT över åtta veckor, stödterapi över 15 sessioner, sedvanlig psykiatrisk behandling i ett år och väntelista i åtta veckor.

Ytterligare en studie lästes i fulltext men exkluderades eftersom den analytiska terapin i studien inte var manualiserad eller fokuserad på GAD-problematik. Behandlingen gjordes enligt principerna för långtidsterapi trots begränsning till ett korttidsterapiformat. Den analytiska terapin är således inte representativ för nutida psykodynamiskt arbetssätt vid GAD [6].

En uppdaterad litteratursökning genomfördes på Socialstyrelsen 2016-12. Det ledde till att referenslistan uppdaterades med en publikation [7] som inte ändrar effekt eller evidens.

Saknas någon information i studierna?

Det är överlag få studier som har utvärderat effekten av korttids-PDT vid generaliserat ångestsyndrom hos vuxna.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Crits-Christoph, P, Gibbons, MBC, Narducci, J, Schamberger, M, Gallop, R. Interpersonal Problems and the Outcome of Interpersonally Oriented Psychodynamic Treatment of GAD. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training*, 42(2), 211-224. 2005.

2. Levy Berg, A, Sandell, R, Sandahl, C. Affect-Focused Body Psychotherapy in Patients With Generalized Anxiety Disorder: Evaluation of an Integrative Method. *Journal of Psychotherapy Integration*, 19(1), 67–85. 2009.
3. Leichsenring, F, Salzer, S, Jaeger, U, Kachele, H, Kreische, R, Leweke, F, et al. Short-term psychodynamic psychotherapy and cognitive-behavioral therapy in generalized anxiety disorder: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2009; 166(8):875-81.
4. Andersson, G, Paxling, B, Roch-Norlund, P, Ostman, G, Norgren, A, Almlov, J, et al. Internet-based psychodynamic versus cognitive behavioral guided self-help for generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom*. 2012; 81(6):344-55.
5. Salzer, S, Winkelbach, C, Leweke, F, Leibing, E, Leichsenring, F. Long-term effects of short-term psychodynamic psychotherapy and cognitive-behavioural therapy in generalized anxiety disorder: 12-month follow-up. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2011; 56(8):503-8.
6. Durham, RC, Murphy, T, Allan, T, Richard, K, Treliving, LR, Fenton, GW. Cognitive therapy, analytic psychotherapy and anxiety management training for generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry*. 1994; 165(3):315-23.
7. Keefe, JR, McCarthy, KS, Dinger, U, Zilcha-Mano, S, Barber, JP. A meta-analytic review of psychodynamic therapies for anxiety disorders. *Clin Psychol Rev*. 2014; 34(4):309-23.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1 | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|---|--|--|--|--|--|
| A – Symtomförändring GAD efter behandling eller 3 månader efter behandling | 111 (2), #3, 4 Jämfört med KBT | 12,76 poäng (HAM-A) 44,4% (PSWQ responders) 49,86-56,48 poäng (PSWQ) 9,83-16,65 poäng (BAI) 6,04 poäng (GAD-Q-IV) | Primära utfallsmått: HAM-A, expertskattad, #3 och PSWQ, självskattad, #4 HAM-A: d=0,48, p=0,51 PSWQ: d = 0.14; 95% KI: -0.50 till 0.78, ns PSWQ responders: p=0,26 Sekundära utfallsmått: BAI, PSWQ #3 och GAD-Q-IV, BAI #4 BAI: d=0,33, p=0,89 och ns i #4 PSWQ: d=0,98, p=0,03 till fördel för K GAD-Q-IV: d= -0.13 (95% KI: -0.51 till 0.77) | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet/Överförbarhet (-1) Överensstämmelse(1) Precision (-1) | I studie #3 utvärderades effekten efter behandling, i studie #4 efter 3 månader (behandling gavs under 8 veckor) |
| B – Symtomförändring GAD vid 12-18 månadersuppföljning | 111 (2), #3, 4 Jämfört med KBT | 12,34 poäng (HAM-A) 49,69 -50,23 poäng (PSWQ) 11,55 poäng (BAI) 5,82 poäng (GAD-Q-IV) | Primära utfallsmått: HAM-A, expertskattad, #3 och PSWQ, självskattad, #4 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet/Överförbarhet (-1) Överensstämmelse(1) Precision (-1) | Stort bortfall i studie 3 (28%) |

| | | | | | | |
|---|-----------------------------------|--|--|--|--|--|
| | | | <p>HAM-A: d=0,5, p=ns PSWQ: ej signifikant</p> <p>Sekundära utfallsmått: BAI, PSWQ #3 och GAD-Q-IV, BAI #4</p> <p>BAI: d=0.19, p=ns PSWQ: d=1,19, p= signifikant till K 0.98, p=0,03 till fördel för K GAD-Q-IV: ej signifikant</p> | | | |
| C – Funktionsnivå GAD efter behandling eller 3 månader efter behandling | 111 (2), #3, 4 Jämfört med KBT | Enligt IIP: 11,97 poäng Enligt QOLI: 1,06 poäng | <p>Sekundära utfallsmått:</p> <p>IIP: d=0,08, p=0,84 QOLI: d= 0.16 (95% KI: 0.03-1.35)</p> | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet/Överförbarhet (-1) Överensstämmelse(1) Precision (-1) | |
| D – Funktionsnivå vid 12-18 månaders uppföljning | 111 (2), #3, 4 Jämfört med KBT | Enligt IIP: 11,67 poäng Enligt QOLI: 1,62 poäng | <p>Sekundära utfallsmått:</p> <p>IIP: d=0,21, p=ns QOLI: ej signifikant</p> | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet/Överförbarhet (-1) Överensstämmelse(1) Precision (-1) | |

| | | | | | | | |
|--|--|---|---|--|--|--|----------------------|
| A/C – Symtomförändring GAD och funktionsnivå efter behandling | 31 (1), #1 Jämfört med stödtterapi | Remission enligt HAM-A: 12,5% | Remission enligt HAM-A: 33,5 % till fördel för I, p=0,036 Övriga symtomskolor (BAI och PSWQ, ej signifikant) Funktionsnivå enligt IIP: ej signifikant | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överförbarhet (-2) Studiekvalitet/ Precision (-1) | Mycket få deltagare. |
| A/C – Symtomförändring och funktionsnivå GAD efter behandling, | 61 (1), #2 Långtids PDT (1 år) jämfört med sedvanlig behandling (TAU) | Symtom 18,6 poäng (BAI, självskattning) 1,79 poäng (SCL-90, självskattning) Funktionsnivå 9,7 poäng (WWBI, självskattning) | Symtom BAI: 0,9 poäng, fördel I, p=ns SCL-90: 0,22 poäng, fördel I, p=0,021 Funktionsnivå BAI: 1,9 poäng, fördel I, p=ns | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | |
| B/D – Symtomförändring och funktionsnivå GAD efter behandling, vid 12 månaders uppföljning | 61 (1), #2 Långtids PDT (1 år) jämfört med sedvanlig behandling (TAU) | Symtom 17,4 poäng (BAI, självskattning) 1,64 poäng (SCL-90, självskattning) Funktionsnivå 10,7 poäng (WWBI, självskattning) | Symtom BAI: 0,6 poäng, fördel I, p=ns SCL-90: 0,20 poäng, fördel I, p=0,021 Funktionsnivå BAI: 1,4 poäng, fördel I, p=ns | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektåtgång A – Symtomförändring efter behandling | Effektåtgång B – Symtomförändring vid uppföljning | Effektåtgång C – Funktionsnivå efter behandling | Effektåtgång D – Funktionsnivå vid uppföljning | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------------|----------------------------------|--|--|--|---|---|--|----------------------------------|--|
| 1 | Crits-Cristoph, 2005 | RCT, 31 patienter. (Ingår som en | Vuxna med generaliserat ångestsyndrom (GAD). | I: Psykodynamisk korttidsterapi (n=15), 1 tim/v i 16 veckor. | HAM-A, expertskattad, andel i | | IIP, självskattning. Ej signifikant | | Effektåtgång A: Måttlig | Många viktiga data saknas i artikeln, t ex |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|--|---|---|--|---|--|--|--|---|
| | | delstudie i en artikel om förändringar i interpersonella problem i ett större patient-sampel.) | Patienter rekryterade från psykiatrisk öppenvård, annonser och remisser. USA, 50 % kvinnor, åldrar 18-60 (m=43), 84% med komorbid Axel I, 47% med komorbid Axel II | K: Stödjande terapi (n=16), 1 tim/v i 16 veckor. | remission (definierad som HAM-A < 7): I: 46.0% K: 12.5% p=0,036 BAI: Ej signifikant PWSQ: Ej signifikant | | | | Effektmått C: Hög | värden pre och post för I och K på de olika utfallsmåtten, likaså p-värden. Andel med negativa utfall rapporteras inte. |
| 2 | Levy Berg, 2009 | RCT, 61 patienter | Vuxna med generaliserat ångestsyndrom (GAD). Patienter rekryterade inom psykiatrisk öppenvård. Sverige, 69 % kvinnor, åldrar 21-55 år (m=37), 80% med självskattad komorbid Axel II. Studiens längd var ett år. | I: Affektfokuserad dynamisk kropppsykoterapi (n=33), 1 tim/v i 1 år (m=37 sessioner) K: Sedvanlig psykiatrisk behandling (TAU) (n=28). Varierande innehåll: 11 i psykoterapi, 12 med regelbundna läkarsamtal | Ångestskalan i SCL-90, självskattning, enligt ITT (mean (SD)) I: 1.57 (1.1) K: 1.79 (0.87) p=0,021 Becker's Δ =0,57 Becks Anxiety Inventory (BAI), självskattning, enligt ITT (mean (SD)) I: 17.7 (12.3) K: 18.6 (12.2) Ej signifikant Becker's Δ =0,24 | Ångestskalan i SCL-90, självskattning, enligt ITT uppföljning efter 1 år: (mean (SD)) I: 1.44 (1.1) K: 1.64 (0.98) p=0,021 Becker's Δ =0.51 Becks Anxiety Inventory (BAI), självskattning, enligt ITT (mean (SD)), uppföljning efter 1 år: I: 16.8 (14.3) K: 17.4 (10.5) Ej signifikant Becker's Δ =0.20 | WHO Well-Being Index (WWBI), självskattning, enligt ITT (mean (SD)) I: 11.6 (7.8) K: 9.7 (6.2) Ej signifikant Becker's Δ =0.20 | WWBI, uppföljning efter 1 år självskattning, enligt ITT (mean (SD)): I: 12.1 (7.4) K: 10.7 (7.0) Ej signifikant Becker's Δ =0.01 | Effektmått A: Måttlig Effektmått B: Måttlig Effektmått C: Måttlig Effektmått D: Måttlig | Becker's Δ är ett mått på mellangrupps-effekt där gruppernas värden före terapin vägs in. Konfidensintervaller för effektstorlekarna framgår ej i artikeln. Andel med negativa utfall rapporteras inte. |
| 3 | Leichsenring. 2009 Salzer, 2011 (uppföljning efter 12 mån) | RCT, 57 patienter | Vuxna (18-65 år) med GAD som primär diagnos. Patienter rekryterade via re- | I: Psykodynamisk korttidsterapi (n=28, 50 min 1 gång/v, 30 sessioner, baserad på Luborsky, manual | HAM-A, expertskattad, enligt ITT (mean (SD)) I: 14.29 (6.43) K: 12.76 (6.65) Cohens d=0,48, p=0,51 | HAM-A, expertskattad, enligt ITT (mean (SD)), uppföljning efter 12 mån: I: 13.96 (7.44) | IIP, självskattning, enligt ITT (mean (SD)) I: 12.07 (4.02) K: 11.97 (4.04) Cohens d=0,08, p=0,84 | IIP, självskattning, enligt ITT (mean (SD)), uppföljning efter 12 mån: I: 12.21 (4.22) K: 11.67 (4.54) | | Konfidensintervaller för effektstorlekarna framgår ej i artikeln. |

| | | | | | | | | | | |
|---|-----------------|-------------------|--|--|--|---|---|--|--|--|
| | | | miss från privatpraktiker och annonser. Tyskland, 81% kvinnor, medelålder 42.5 (sd=12.3). 72 % med komorbid psykiatrisk störning. Studiens längd var 30 veckor. | adapterad från Crits-Christoph K: Kognitiv beteendeterapi (n=29), 50 min 1 gång/v, 30 sessioner. | BAI, självskattning, enligt ITT (mean (SD)) I: 12.86 (9.11) K: 9.83 (6.01) Cohens d= 0.33, p=0,89 PSWQ, självskattad, enligt ITT (mean (SD)) I: 52.75 (9.34) K: 49.86 (8.70) Cohens d= 0.98, p=0,03 till fördel för K | K: 12.34 (7.53) Cohens d= 0.50, p=ns BAI, självskattning, enligt ITT (mean (SD)), uppföljning efter 12 mån: I: 13.18 (9.48) K: 11.55 (9.62) Cohens d= 0.19, p=ns PSWQ, självskattad, enligt ITT (mean (SD)), uppföljning efter 12 mån: I: 54.18 (9.85) K: 49.69 (9.75) Cohens d= 1.19, signifikant till fördel för K | Cohens d= 0.21, p=ns | Andel med negativa utfall rapporteras inte. Primärt utfallsmått är HAM-A. 41 patienter utvärderades vid uppföljningen (28% bortfall) Patienter rekryterades delvis via annons. | | |
| 4 | Andersson, 2012 | RCT, 81 patienter | Vuxna (<18 år) med GAD. Patienter rekryterade via annons på hemsida. Sverige, 78 % kvinnor, medelålder 40,1 år. 53 % hade <1 komorbid psykiatrisk störning. Studien pågick under 8 veckor. | I: Internetbaserad psykodynamisk terapi, 8 moduler med veckovis administration, terapeutstöd via email, baserad på boken "make the leap" (n=27) K1: Internetbaserad kognitiv beteendeterapi, 8 moduler med veckovis administration, terapeut- | Samtliga instrument efter behandling: små, icke signifikanta effektstorlekar. vid 3 månader: PSWQ, självskattad, enligt ITT (mean (SD)) I: 58.13 (10.83) K1: 56.48 (12.17) I vs K1: d = 0.14; 95 % KI: -0.50 till 0.78, ns | PSWQ, uppföljning efter 18 mån: I: 53.14 (10.89) K:50.23 (11.82) Ej signifikant GAD-Q-IV, uppföljning efter 18 mån: I: 5.16 (1.19) K1: 5.82 (1.19) Ej signifikant | vid 3 månader: QOLI, självskattad, enligt ITT (mean (SD)). I: 1.23 (1.65) K1: 1.06 (2.01) I vs. K1: d= 0.16 (95 % KI: 0.03-1.35) | QOLI, självskattad efter 18 månader, enligt ITT (mean (SD)). I: 1.32 (1.59) K1: 1.62 (2.0) Ej signifikant | Effektmått A: Låg Effektmått B: Låg Effektmått C: Låg Effektmått D: Låg | För BAI anges inte effektstorlekar och p-värden. Andel med negativa utfall rapporteras inte. För BAI redovisas inte effekten med Cohens d och inte heller p-värde för signifikanspröv- |

| | | | | | | | |
|--|--|--|---|--|--|--|---|
| | | | <p>stöd via email. Manual utvecklad av Paxling (n=27)</p> <p>PSWQ responders (klinisk signifikant förbättring enligt Jacobson & Truax): I: 29.6 % (95 % KI: 11.2-48.0 %) K1: 44.4% (95 % KI: 24.4-64.5 %) I vs K1, p=0,26</p> <p>GAD-Q-IV, självskattad, enligt ITT (mean (SD)). I: 5.51 (3.70) K1: 6.04 (4.12)</p> <p>I vs K1: d= -0.13 (95 % KI: -0.51 till 0.77)</p> <p>BAI, självskattning, enligt ITT (mean (SD)) I: 13.13 (8.88) K1: 16.65 (12.32)</p> | | | | <p>ningen. I artikeln anges bara att resultaten överlapade de som fanns på andra mått. PSWQ var primärt utfallsmått. Patienter rekryterades via annonser.</p> |
|--|--|--|---|--|--|--|---|

HAM-A=Hamilton Anxiety Rating Scale, expertskattad, IIP= Inventory of Interpersonal Problems, BAI= Becks Anxiety Inventory , PSWQ= Penn State Worry Questionnaire, QOLI= Quality of Life Inventory, GAD-Q-IV= Generalized Anxiety Disorder Questionnaire IV

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-29 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Ämne: GAD intervention med psykodynamisk terapi | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | "Anxiety Disorders"[Mesh:NoExp] or general anxiety[tiab] or generalized anxiety[tiab] or generalised anxiety[tiab] or GAD[tiab] | 30587 |
| 2 | Mesh/FT | "Psychotherapy, Psychodynamic"[Mesh] OR "Psychoanalytic Therapy"[Mesh] OR "Psychotherapy, Brief"[Mesh] or psychodynamic therap*[tiab] or psychodynamic psychotherap*[tiab] or dynamic therap*[tiab] or dynamic psychotherap*[tiab] or psychoanalytic therap*[tiab] or psychoanalytic psychotherap*[tiab] or analytic therap*[tiab] or analytic psychotherap*[tiab] or group analy*[tiab] | 21652 |
| 3 | | 1 AND 2 | 454 |
| 4 | | Filters: Systematic Reviews | 14 |
| 5 | | Filters: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31, English | 39 |
| 6 | | NOT Medline[sb] | 7 |
| Uppdaterad 2016-12-21 | | | |
| | | Filters: Systematic Reviews Publication date from 2014/01/01 | 9 |
| | | Filters: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01, English | 21 |
| | | NOT Medline[sb] | 0 |

| Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-12-29 | | | |
|--|---------------|--|----------------------------|
| Ämne: GAD intervention med psykodynamisk terapi | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | FT/ti, ab, kw | "general anxiety" or "generalized anxiety" or "generalised anxiety" or GAD | 1396 |
| 2 | FT/ti, ab, kw | "psychodynamic therap*" or "psychodynamic psychotherap*" or "dynamic therap*" or "dynamic psychotherap*" or "psychoanalytic therap*" or "psychoanalytic psychotherap*" or "analytic therap*" or "analytic psychotherap*" or "group analy*" or "brief psychotherap**" | 1469 |
| 3 | | 1 AND 2 | 12 CDSR 1 CENTRAL 11 |
| Uppdaterad 2016-12-21 | | | |
| | | 1 AND 2 Publication Year from 2014 | 4 CDSR 0 CENTRAL 4 |

| Databas: PsycInfo Databasleverantör: EBSCO Datum: 2014-12-29 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Ämne: GAD intervention med psykodynamisk terapi | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | DE/FT/ti | DE "Generalized Anxiety Disorder" OR TI ("general anxiety" or "generalized anxiety" or "generalised anxiety" or GAD) | 2839 |

| | | | |
|-----------------------|----------|---|---------------|
| 2 | DE/FT/ti | Ti ("psychodynamic therap*" or "psychodynamic psychotherap*" or "dynamic therap*" or "dynamic psychotherap*" or "psychoanalytic therap*" or "psychoanalytic psychotherap*" or "analytic therap*" or "analytic psychotherap*" or "group analy*" or "brief psychotherap*") OR (DE "Psychodynamic Psychotherapy") OR (MM "Psychoanalysis") | 44693 |
| 3 | | 1 AND 2 | 31 (16 valda) |
| Uppdaterad 2016-12-21 | | | |
| | | 1 AND 2 Publication Year: 2014- | 7 |

Rad: 98

Tillstånd: Vuxna med generaliserat ångestsyndrom

Åtgärd: Antidepressiva läkemedel

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med antidepressiva läkemedel till vuxna med generaliserat ångestsyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden ger måttlig till stor effekt på diagnosfrihet (remission) och andel som svarar på behandling (respons). Läkemedelsbehandling kan ge biverkningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Generaliserat ångestsyndrom (GAD) kännetecknas av en överdriven rädsla och oro som är svår att kontrollera och som finns närvarande under en stor del av tiden och i många olika situationer för den drabbade. Karakteristiskt för tillståndet är en känsla av olust, oro och rädsla, negativa känslor och kroppsliga signaler för fara. Reaktionerna kan vara mycket starka och utlösas av få och avgränsade situationer eller vara mindre intensiva men uppkomma i många vardagliga situationer.

Ångesten ger ofta negativa effekter på och tenderar ibland att underminera normalt mänskligt fungerande, t.ex. att kunna arbeta och fungera i dagliga aktiviteter som ger glädje och livskvalitet.

För att ställa diagnos behöver symtomen ha funnits under minst sex månader, men i praktiken brukar personer med diagnosen ha dessa symtom under många år. GAD har en stor samsjuklighet med andra ångestsyndrom, depression och personlighetsstörning.

Terapeutiska åtgärder är såväl olika läkemedel, särskilt antidepressiva SSRI-preparat som övertagit bensodiazepinernas tidigare dominerande roll, som olika psykoterapiformer, särskilt kognitiv beteendeterapi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med GAD ger antidepressiva läkemedel

- högre andel som uppnår respons och remission jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Den kliniska effekten är i de flesta fall klart relevant.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar är de vanliga vid behandling med selektiva antidepressiva läkemedel, framför allt illamående, sexuella biverkningar, men de varierar stort mellan de olika läkemedlen i gruppen. För vortioxetin har biverkningar som illamående, muntorrhet, diarré/förstoppning, huvudvärk, yrsel, dåsig-
het/trötthet, kräkning, dyspepsi och förkylning rapporterats hos mer än 5 procent av patienterna.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 6 studier, varav 1 är en systematisk översikt [1] och 5 är randomiserade kontrollerade studier [2-6]. Slutsatserna för effektmåttens respons och remission baseras på 2 996 personer för SSRI, 4 178 personer för SNRI och 270 personer för agomelatin.

Interventionsgrupperna har fått fixa doser av läkemedel, kontrollgrupperna gavs placebo. Inga subgruppsanalyser finns redovisade.

Vortioxetins effekt är svårbedömd eftersom en amerikansk studie var misslyckad och studierna som ingår ger inkonklusiva resultat [4-6]. I två nästan identiska studieupplägg gav vortioxetin skilda resultat, vilket har kommenterats av Baldwin och Nutt [7]. Baldwin & Nutt anger att små skillnader mellan det amerikanska och det europeiska patientunderlaget kan förklara skillnaden, eftersom deltagarna i USA hade lägre initiala symtompö-
äng, längre varaktighet av symtom och högre BMI.

Saknas någon information i studierna?

Över lag saknas det utfall på funktionsnivå och långtidsstudier.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Baldwin, D, Woods, R, Lawson, R, Taylor, D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011; 342:d1199.
2. Alaka, KJ, Noble, W, Montejo, A, Duenas, H, Munshi, A, Strawn, JR, et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of older adult patients with generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014; 29(9):978-86.
3. Stein, DJ, Ahokas, A, Marquez, MS, Hoschl, C, Oh, KS, Jarema, M, et al. Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2014; 75(4):362-8.
4. Mahableshwarkar, AR, Jacobsen, PL, Chen, Y, Simon, JS. A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder. *International journal of clinical practice*. 2014; 68(1):49-59.
5. Bidzan, L, Mahableshwarkar, AR, Jacobsen, P, Yan, M, Sheehan, DV. Vortioxetine (Lu AA21004) in generalized anxiety disorder: results of an 8-week, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012; 22(12):847-57.

6. Rothschild, AJ, Mahableshwarkar, AR, Jacobsen, P, Yan, M, Sheehan, DV. Vortioxetine (Lu AA21004) 5 mg in generalized anxiety disorder: results of an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in the United States. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012; 22(12):858-66.
7. Baldwin, DS, Nutt, DJ. On assessing potential efficacy for vortioxetine in generalized anxiety disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012; 22(12):841-3.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--------------|--|-------------------------------|---------------------------|--|--|---|---|
| A - respons | 2996 (10), #1 SSRI | | | OR 0,27-0,48 | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet (-1) | Måttlig till stor effekt undantaget Escitalopram som inte har effekt jämfört med placebo (4 RCT). Endast en liten studie på fluoxetin med vida konfidensintervall. Ingen kvalitetsbedömning av studierna annat än att man har inkluderat dubbelblindade RCTn. Ingen info om hur randomisering gått till, bortfall eller bedömningsbias |
| | 1730 (14), #1,2 4178 (13), #1 SNRI | Duloxetin: -11,7 | 4,2 | Duloxetin: OR 0,45 (0,38-0,54) Venlafaxin: OR 0,53 (0,45-0,61) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet (-1) | Måttlig till stor effekt Fördel för SNRI |
| | 270 (1), #3 Agomelatin | | 4,71 KI 2,69-6,73 | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överförbarhet/Precision (-1) | Multicenterstudie Fördel agomelatin |
| | 1215 (3), #4-6 Vortioxetin | | | LS means -0,96 p=ns #4 Effektstorlek 0,55, p<0,001 #5 -5,1 p=ns #6 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överensstämmelse (-1) Överförbarhet/precision (-1) | Ingen effekt, undantaget studie 5 på 301 personer som visar på effekt |
| B -remission | 2996 (10), #1 SSRI | | | OR 0,24-0,78 | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet (-1) | Måttligt till stor effekt. Endast en liten studie på fluoxetin med vida konfidensintervaller. Ingen kvalitetsbedömning av studierna annat än att man har inkluderat dubbelblindade RCTn. Ingen info om hur randomisering gått till, bortfall eller bedömningsbias |
| | 4178 (13), #1 SNRI | | | Venlafaxin: OR 0,45 (0,37-0,55) Duloxetin: OR 0,53 | Måttligt starkt vetenskapligt underlag | Studiekvalitet (-1) | Ingen kvalitetsbedömning av studierna annat än att man har inkluderat dubbelblindade |

| | | | | | | | |
|-------------------|-----------------------------------|------|-----|---|--|---|--|
| | | | | (0,47–0,65) | ⊕⊕⊕○ | | RCTn. Ingen info om hur randomisering gått till, bortfall eller bedömningsbias |
| | 270 (1), #3 Agomelatin | | | P<0,002 | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överförbarhet/Precision (-1) | Multicenterstudie Fördel agomelatin |
| | 1215 (3), #4, 5, 6 Vortioxetin | | | LS means -0,96 p=ns #4 Effektstorlek 0,49, p<0,001 #5 LS means 2,28 p=ns #6 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) | Ingen effekt, undantaget studie 5 på 301 personer som visar på effekt |
| B – Funktionsnivå | 291 (1), #2 SNRI, duloxetine | -5,4 | 3,2 | P<0,001 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överförbarhet (-1) Studiekvalitet/Precision (-1) | Multicenterstudie Fördel duloxetine |
| | 1215 (3), #4, 5, 6 Vortioxetin | | | -6,15 p=ns #4 effektstorlek 0,38, p<0,001 #5 -6,35 p=ns #6 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) | Ingen effekt, undantaget studie 5 på 301 personer som visar på effekt |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Respons (reduktion ≤50% av baslinje-HAMA) | Effektmått B – Remission (sista skattning ≤7 på HAMA) | Effektmått C – Funktionsnivå | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|---|---|--|--|--|------------------------------|--|--|
| 1 | Baldwin, 2011 | SÖ, MA, med totalt 27 RCT där jämförelsen mellan placebo och respektive läkemedel utgörs av 1-8 RCT. Sökt om februari 2009 | Patienter med GAD, över 18 år. Patienters åldrar och kön ej angivet. | SSRI I2. Escitalopram (4 RCT I: n=620; K: n=562) I3. Fluoxetin (1 RCT, I: n=33; K: n=25) I4. Paroxetin (3 RCT) I: n=580; K: n=480) I5. Sertralin (2 RCT) I: n=346; K: n=350) Antiepileptika I6. Tiagabin (2 RCT) I: n=1244; K: n=806) | K vs I1. OR 0,45 (0,38–0,54) I3. OR 0,27 (0,09–0,81) I4. OR 0,48 (0,30–0,77) I5. OR 0,45 (0,33–0,62) I7. OR 0,53 (0,45–0,61) p<0,05 för ovan jämförelser I2. OR 0,67 (0,39– | K vs I1. OR 0,53 (0,47–0,65) I2. OR 0,34 (0,20–0,57) I3. OR 0,24 (0,06–0,97) I4. OR 0,45 (0,33–0,63) I5. OR 0,78 (0,29–0,78) I7. OR 0,45 (0,37–0,55) p<0,05 för ovan jämfö- | | Effektmått A: Låg Effektmått B: Låg | Probabilistisk analys visade att fluoxetin gav bäst respons och remission, sertralin bäst tolerabilitet. Duloxetine och escitalopram har försteg framför venlafaxin och paroxetin. |

| | | | | | | | | | |
|---|----------------------|---|---|--|--|---|---|----------|--|
| | | | | SNRI I1. Duloxetine (5 RCT) I: n=722; K: n=717 I7. Venlafaxin (8 RCT) I: n=1755; K: n=984 K: placebo Studiernas längd är 8-24 v. | 1.14 I6. OR 0,81 (0,64–1,08) p=ns för ovan jämförelser Proportion med ≥50% reduktion från baseline: Fluoxetine högst med 62,9% | relser I6. OR 0,76 (0,57–1,01) p=ns för ovan jämförelser Proportion med ≤7 HAMA-poäng vid sista skattning: Fluoxetine 60,6%. | | | |
| 2 | Alaka, 2014 | RCT, 151+140 patienter, multicenterstudie | Äldre pat (≥65 med GAD. Kvinnor 76% - 80%. | I: Duloxetine, n=151 K: Placebo, n=140 Studien pågick under 10 veckor | Medelförändring HAMA I: -15.9 K: -11.7 p<0,001 till fördel för I | | SDS global, I: -8,6 K: -5,4 p<0.001 till fördel för I | | Duloxetine> Plac |
| 3 | Stein, 2014 | RCT, 139+142 +131 patienter, multicenterstudie | GAD. Kvinnor 68%-75%. Ålder genomsnitt 41-43 år. | I: Agomelatin n=139 I2: Escitalopram n=142 K: Placebo n=131 Studien pågick under 12 veckor | I vs K p<0,0001 till fördel för I, skillnad på skala -4,71 | I vs K (remission rate) p<0,002 till fördel för I | | | Agom=Esc>Plac |
| 4 | Mahableshwakar, 2013 | RCT, 625 patienter, multicenterstudie, fas 3 studie | GAD. Kvinnor 64-72%. Genomsnittlig ålder 37-40 år. | I: Vortioxetin 2,5, 5 och 10 mg, n=156 i varje grupp I2: Duloxetine (60 mg, som referens) n=156 K: Placebo, n=157 Studien pågick under 8 veckor | LS mean för 3 doser av vortioxetin: -0,96, -0,30, -0,39, p=ns LS mean för duloxetine -2,60, p=0,003 | LS mean för 3 doser av vortioxetin: -0,96, -0,30, -0,39, p=ns LS mean för duloxetine -2,60, p=0,003 | SDS (LS mean): för 3 doser av vortioxetin: -6,15, -6,15, -7,95, p=ns, LS mean för duloxetine -8,81, p=0,008 | Medelhög | Vortioxetin= plac, duloxetine> plac. LS= Least square treatment means |
| 5 | Bidzan, 2012 | RCT, 150+151 patienter | GAD. Kvinnor 69% och 62%. Genomsnittlig ålder 45 och 45 år. | I: Vortioxetin, n=150 K: Placebo, N=151 Studien pågick under 8 veckor | MMRM (FAS) effektstorlek 0,55, Vort > Plac, p<0,001. ANCOVA (LOCF): p<0,001 | CGI-I: MMRM (FAS) effektstorlek 0,49, p<0,001. ANCOVA (LOCF): p<0,001 | SDS: MMRM (FAS) effektstorlek 0,27, p=0,031. ANCOVA (LOCF): p=0,10 SF-36: MMRM (FAS) effekt- | Medelhög | Europeisk studie. Vortioxetin> plac. |

| | | | | | | | | | |
|---|------------------|---------------------------|---|--|--|--|--|----------|--|
| | | | | | | | storlek 0,38, p<0,002. ANCOVA (LOCF): p<0,003 | | |
| 6 | Rothschild, 2012 | RCT, 145+144 patienter | GAD. Kvinnor 68% och 64%. Genomsnittlig ålder 41 och 41 år. | I: Vortioxetin, n=145 K: Placebo, N=144 Studien pågick under 8 veckor | (MMRM) Vort=Plac, LS mean -5,06, p=0,69 | CGI-I, Pat=C, LS mean 2,25, p=0,98 | SDS: Pat=C, LS mean -6,35, p=0,70 SF-36, Pat=C, LS mean 18,44, p=0,73 | Medelhög | USA-studie. Vortioxetin = plac. Skillna- der mellan dessa 2 nära nog identiska. Vortioxetin- studier kom- menterade i editorial av Baldwin 2012. |

SDS: Sheehan Disability Scale, HAMA= Hamilton Anxiety Rating Scale, CGI-I=Clinical Global Impression Scale–Improvement, SF-36 hälsoenkät, SNRI: Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor (venlafaxin, duloxetine), SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (Fluoxetin, Citalopram, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin, Escitalopram), Övriga antidepressiva: vortioxetin (serotonin modulator), agomelatin (kombinerad melatoninagonist och selektiva serotoninantagonist).

Litteratursökning

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-12-30
 Ämne: GAD läkemedelsbehandling med antidepressiva (SSRI, SNRI, melatonin-agonister)

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------------|--|--|
| 1 | FT/ti, ab, kw | Antidepressive or antidepressant* or "tricyclic anti-depress*" or Nortriptyline or "Monoamine Oxidase Inhibitors" or "MAO inhibitor*" or "monoamine oxidase inhibitor*" or "monoamine reuptake inhibitor*" or "melatonin agonist*" or alaproclate or Citalopram or Clomipramine or duloxetine or femoxetine or Fenfluramine or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or Amoxapine or indalpine or milnacipran or Norfenfluramine or olanzapine or Paroxetine or Sertraline or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or agomelatine or escitalopram OR "Serotonin Uptake Inhibitor*" or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or SSRI* or "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" or amitriptyline or mirtazapine | 18936 |
| 2 | FT/ti, ab, kw | "general anxiety" or "generalized anxiety" or "generalised anxiety" or GAD | 1396 |
| 3 | | 1 AND 2 | 152 CDSR 4 DARE 1 CENTRAL 139 |

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-15
 Ämne: GAD läkemedelsbehandling med antidepressiva (SSRI, SNRI, melatonin-agonister)

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1 | Mesh/FT | "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] | 22460 |
| 2 | Mesh/FT | alaproclate [Supplementary Concept] or alaproclate[tiab] or Amoxapin[MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[MeSH Term] or Clomipramine[MeSH Term] or duloxetine [Supplementary Concept] or femoxetine[Supplementary Concept] or Fenfluramine[MeSH Term] or Fluoxetine[MeSH Term] or Fluvoxamine[MeSH Term] or indalpine[Supplementary Concept] or milnacipran[Supplementary Concept] or Norfenfluramine[MeSH Term] or olanzapine[Supplementary Concept] or Paroxetine[MeSH Term] or Sertraline[MeSH Term] or Trazodone[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept] or vortioxetine [Supplementary Concept] or Zimeldine [MeSH Term] or Amoxapine [MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[tiab] or Clomipramine [tiab] or duloxetine[tiab] or femoxetine[tiab] or Fenfluramine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or indalpine[tiab] or milnacipran[tiab] or Norfenfluramine[tiab] or olanzapine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or Trazodone[tiab] or venlafaxine[tiab] or vortioxetine[tiab] or Zimeldine[tiab] or | 42176 |

| | | | |
|---|---------|--|-------|
| | | agomelatine[tiab] or escitalopram[tiab] | |
| 3 | Mesh/FT | "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Melatonin/agonists"[Mesh] or melatonin ago- nist*[tiab] or antidepress*[tiab] | 6362 |
| 4 | | 1 OR 2 OR 3 | 83792 |
| 5 | | generalized anxiet*[tiab] or generalised anxiet*[tiab] or GAD[tiab] | 9891 |
| 6 | | 4 AND 5 Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 390 |
| 7 | | 6 AND Filters: Systematic Reviews | 50 |
| 8 | | 6 AND Filters: Randomized Controlled Trials | 72 |
| 9 | | 6 NOT medline[sb] | 124 |

Rad: 99

Tillstånd: Vuxna med generaliserat ångestsyndrom

Åtgärd: Bensodiazepiner

| Rekommendation | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|-----------------------------------|
| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Ikke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör inte erbjuda behandling med bensodiazepiner till vuxna med generaliserat ångestsyndrom.

Motivering till rekommendation
Balansen mellan åtgärdens positiva effekt på tillståndet och biverkningar är ogynnsam. Bensodiazepiner är beroendeframkallande och det finns risk för toleransutveckling. Annan effektiv behandling finns.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Generaliserat ångestsyndrom (GAD) kännetecknas av en överdriven rädsla och oro som är svår att kontrollera och som finns närvarande under en stor del av tiden och i många olika situationer för den drabbade. Karakteristiskt för tillståndet är en känsla av olust, oro och rädsla, negativa känslor och kroppsliga signaler för fara. Reaktionerna kan vara mycket starka och utlösas av få och avgränsade situationer eller vara mindre intensiva men uppkomma i många vardagliga situationer.

Ångesten ger ofta negativa effekter på och tenderar ibland att underminera normalt mänskligt fungerande, t.ex. att kunna arbeta och fungera i dagliga aktiviteter som ger glädje och livskvalitet.

För att ställa diagnos behöver symtomen ha funnits under minst sex månader, men i praktiken brukar personer med diagnosen ha dessa symtom under många år. GAD har en stor samsjuklighet med andra ångestsyndrom, depression och personlighetsstörning.

Åtgärden är bensodiazepiner.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Läkemedelsbehandling med lugnande medel (bensodiazepiner) har effekt hos vuxna med generaliserat ångestsyndrom (evidensstyrka 1).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Bensodiazepiner ger betydande problem i form av biverkningar, beroende eller förvärrade symtom efter en tids behandling [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

Enligt SBU har tre av de bensodiazepinpreparat som är registrerade i Sverige studerats vid generaliserat ångestsyndrom: alprazolam, diazepam och lorazepam [2]. Alla dessa preparat har visat effekt i

- placebokontrollerade studier
- studier där två bensodiazepinpreparat jämförts med varandra och med placebo
- studier där ett bensodiazepinpreparat jämförts med dels placebo, dels en annan substans.

Flertalet studier pågick dock endast under 4 veckor [2]. I tre studier behandlades patienterna mellan 3 och 8 månader. Effekten verkade kvarstå under hela behandlingstiden, men en stor del av patienterna blev inte symtomfria. Andelen personer med utsättningssymtom ökade också ju längre behandlingen pågick, men översteg inte 50 procent i någon av studierna. En svaghet var att studierna inte systematiskt skilde mellan utsättningssymtom och ursprungliga ångestsymtom [2].

Inga nya relevanta studier har tillkommit utifrån den uppdaterade litteratursökningen.

Saknas någon information i studierna?

–

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. SBU. Behandling av ångestsyndrom, volym 1. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2005. SBU-rapport nr 171/1.
2. SBU. Behandling av ångestsyndrom, volym 2. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2005. SBU-rapport nr 171/2.

Litteratursökning

| Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-12-30 | | | |
|--|------------------|--|--|
| Ämne: GAD läkemedelsbehandling med lugnande medel (bensodiazepiner) | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | FT/ti, ab, kw | Benzodiazepine* or bensodiazepine* or BDZ or oxazepam or diazepam or lorazepam or alprazolam or nitrazepam | 8832 |
| 2. | FT/ti, ab, kw | "general anxiety" or "generalized anxiety" or "generalised anxiety" or GAD | 1396 |
| 3. | | 1 AND 2 Publication year 2008-2014 | 43 CDSR 4 DARE 1 CENTRAL 35 |

| Databas:PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-15 | | | |
|---|------------|---|----------------------------|
| Ämne: GAD läkemedelsbehandling med lugnande medel (bensodiazepiner) | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | Mesh/FT | "Benzodiazepines"[Mesh] or Benzodiazepine*[tiab] or bensodiazepine*[tiab] or BDZ[tiab] or oxazepam[tiab] or diazepam[tiab] or lorazepam[tiab] or alprazolam[tiab] or nitrazepam[tiab] | 74883 |
| 2. | Mesh/FT | generalized anxiet*[tiab] or generalised anxiet*[tiab] or GAD[tiab] | 9891 |
| 3. | | 1 AND 2 | 682 |
| 4. | | Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 143 |
| 5. | | 4 AND Filters: Systematic reviews | 20 |
| 6. | | 4 AND Filters: Randomized Controlled Trial | 15 |
| 7. | | 4 NOT Medline[sb] | 26 |

Rad: 100

Tillstånd: Vuxna med generaliserat ångestsyndrom

Åtgärd: Hydroxizin

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|-------------------|-----------------------------------|-----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda hydroxizin till vuxna med generaliserat ångestsyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad och åtgärden ger stor effekt på andelen som svarar på behandling (respons). Hydroxizin har dock biverkningar såsom trötthet och risk för förändrad hjärtrytm. Åtgärden bör endast användas vid behov och under en begränsad tid. Det finns andra effektiva åtgärder för tillståndet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Generaliserat ångestsyndrom (GAD) kännetecknas av en överdriven rädsla och oro som är svår att kontrollera och som finns närvarande under en stor del av tiden och i många olika situationer för den drabbade. Karakteristiskt för tillståndet är en känsla av olust, oro och rädsla, negativa känslor och kroppsliga signaler för fara. Reaktionerna kan vara mycket starka och utlösas av få och avgränsade situationer eller vara mindre intensiva men uppkomma i många vardagliga situationer.

Ångesten ger ofta negativa effekter på och tenderar ibland att underminera normalt mänskligt fungerande, t.ex. att kunna arbeta och fungera i dagliga aktiviteter som ger glädje och livskvalitet.

För att ställa diagnos behöver symtomen ha funnits under minst sex månader, men i praktiken brukar personer med diagnosen ha dessa symtom under många år. GAD har en stor samsjuklighet med andra ångestsyndrom, depression och personlighetsstörning.

Åtgärden är hydroxizin.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid generaliserat ångestsyndrom ger behandling med hydroxizin

- en högre andel som uppnår respons jämfört med placebo (oddskvot OR 3,38, 95% konfidensintervall, KI, 1,72–6,62) (begränsat vetenskapligt underlag)

- en större symtomminskning jämfört med placebo (standardiserad medelvärdeskilnad SMD 0,42, KI 0,21–0,62) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som fullföljer behandling jämfört med placebo (OR 1,00, KI 0,63–1,58) (begränsat vetenskapligt underlag).

Effektstorlekarna i effektivitetsparametrarna respons och symtomminskning är kliniskt relevanta. Studiedlängden var tolv veckor.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Trötthet var den enda vanliga biverkningen, som oftast avklingade vid fortsatt behandling. Vidare har forskningen inte dokumenterat någon interaktion med andra läkemedel, och det finns inga rapporter om att hydroxizin framkallar beroende [1]. Det finns dock risk för förändrad hjärtrytm och EMA rekommenderar att lägsta effektiva dos används under kortast möjliga behandlingstid [2]. Hydroxizin till personer med kända hjärtrubbningar, personer som tar läkemedel som sänker hjärtfrekvensen eller minskar kaliumnivåerna i blodet ska undvikas.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt av 5 randomiserade kontrollerade studier [3]. Slutsatserna baseras på 417 personer för respons, 381 personer för symtom och 584 personer för tolerabilitet. Interventionsgruppen behandlades med hydroxizin i tablettform (50–400mg/dag) i 4–12 veckor medan kontrollgruppen behandlades med pillerplacebo.

Den systematiska översikten inkluderade inga nya studier utöver de som redan identifierades i SBU:s rapport 2005 [1].

Saknas någon information i studierna?

Långtidsuppföljning saknas. Två studier rapporterar inte medelvärdeskilnad, en studie rapporterar inte andelen som uppnår respons och en studie saknar information om tolerabilitet (hur många som avslutar behandlingen i förtid).

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. SBU. Behandling av ångestsyndrom, volym 2. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2005. SBU-rapport nr 171/2.
2. European medicines agency (EMA). New restrictions to minimise the risks of effects on heart rhythm with hydroxyzine-containing medicines. Hämtad 2016-09-26 från http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/03/WC500184902.pdf.
3. Guaiana, G, Barbui, C, Cipriani, A. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (12):CD006815.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effekt-mått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka (sammanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3) | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---------------|--|-------------------------------|---------------------------|---|---|---|---|
| Respons | 417 (4) #1 | | | OR 3,38 KI 1,72–6,62 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet/överensstämmelse/precision/publikationsbias (-1) | |
| Symtom | 381 (2) #1 | | SMD 0,42 KI 0,21–0,62 | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/överensstämmelse/precision/publikationsbias (-1) | Lägre risk för bias i de två studier som ingick i underlaget för detta effektmått. |
| Tolerabilitet | 584 (4) #1 | | | OR 1,00 KI 0,63–1,58 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överförbarhet/publikationsbias (-1) | I de tre studier som redovisade avhopp till följd av biverkningar sågs ingen signifikant skillnad mellan grupperna. OR 1.37 (0.50 – 3.76), p = .54. |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Respons | Symtom | Tolerabilitet (andel avhopp oavsett orsak) | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|---|---|--|--|--|---|---|---|
| 1 | Guaiana, 2010 | SÖ och MA av 5 RCTs, sökning genomförd mars 2010. Fyra av vilka gav information om respons, fyra av vilka gav information om avhopp och två av vilka presenterade standardiserade medelvärdeskillnader. | Polikliniska patienter, 18år och äldre av båda könen. GAD diagnostiserad enligt DSM-III-R i en studie, enligt DSM-IV i två studier och enligt implicita kriterier för två äldre studier. Egenlig depression var den enda axel-1 komorbiditeten som tilläts av SÖ-författarna dock uteslöt majoriteten av de inkluderade studierna patienter med depression. | I: Hydroxizin (50-400mg/dag 4-12 veckor) K: Matchande placebo | Värden över 1 anger fördel för aktiv behandling. OR 3,38 KI 1,72–6,62 p<0,001 I ² = 53% (p=0,09) | Värden över 0 anger fördel för aktiv behandling. SMD 0,42 KI 0,21–0,62 p<0,001 I ² = 0% (p=0,65) | Värden under 0 anger fördel för aktiv behandling. OR 1,00 KI 0,63–1,58 p=0,99 I ² = 9% (p=0,35) | Låg risk för bias för den systematiska övervakningen. Hög risk för bias för några av de ingående RCT | En sensitivitetsanalys som bara inkluderade de tre studier som använde standardiserade diagnoskriterier fann jämförbara effektivitetsresultat. En av studierna hade signifikant skillnad i sjuklighet vid baslinjesobservationen och är därför inte inkluderad i analysen av standardiserade medelvärdeskillnader. |

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-02-15
Ämne: Rad 100 GAD, intervention med hydroxizin, vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1. | Mesh/FT | "Anxiety Disorders"[Mesh:NoExp] or general anxiety[ti] or anxiety disorder*[ti] or ((general anxiety[tiab] or generalized anxiety[tiab] or generalised anxiety[tiab] or GAD[tiab]) NOT Medline[sb]) | 29199 |
| 2. | Mesh/FT | "Hydroxyzine"[Mesh] or Hydroxyzine[tiab] or atarax[tiab] | 2674 |
| 3. | | 1 AND 2 | 50 |
| 4. | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2005/01/01 | 6 |
| 5. | | Filter: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2008/01/01 | 0 |
| 6. | | 4 NOT Medline[sb] AND randomized[tiab] Publication date from 2008/01/01 | 0 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-02-05
Ämne: Rad 100 GAD, intervention med hydroxizin, vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|-------------|---|----------------------------|
| 1. | Mesh/FT/ti, | ("general anxiety" or "generalized anxiety" or "generalised anxiety" or GAD);ti | 1635 |
| 2. | FT | hydroxyzine or atarax:ti,ab,kw | 542 |
| 3. | FT | 1 AND 2 | 3 |
| 4. | | Publication Year from 2005 | CDSR 2 |
| 5. | | Publication Year from 2008 | CENTRAL 1 |

Rad: 101

Tillstånd: Vuxna med generaliserat ångestsyndrom

Åtgärd: Pregabalin

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda pregabalin till vuxna med generaliserat ångestsyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad och åtgärden ger liten effekt på symtom. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt. Pregabalin har biverkningar såsom yrsel och dimsyn och det finns risk för toleransutveckling. Det finns andra effektiva åtgärder för tillståndet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Generaliserat ångestsyndrom (GAD) kännetecknas av en överdriven rädsla och oro som är svår att kontrollera och som finns närvarande under en stor del av tiden och i många olika situationer för den drabbade. Karakteristiskt för tillståndet är en känsla av olust, oro och rädsla, negativa känslor och kroppsliga signaler för fara. Reaktionerna kan vara mycket starka och utlösas av få och avgränsade situationer eller vara mindre intensiva men uppkomma i många vardagliga situationer.

Ångesten ger ofta negativa effekter på och tenderar ibland att underminera normalt mänskligt fungerande, t.ex. att kunna arbeta och fungera i dagliga aktiviteter som ger glädje och livskvalitet.

För att ställa diagnos behöver symtomen ha funnits under minst sex månader, men i praktiken brukar personer med diagnosen ha dessa symtom under många år. GAD har en stor samsjuklighet med andra ångestsyndrom, depression och personlighetsstörning.

Åtgärden är pregabalin.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med generaliserat ångestsyndrom ger pregabalin

- liten minskning av symtom (SMD -0,36, 95% konfidensintervall KI 0,25-0,47) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Vanliga biverkningar vid behandling med pregabalin är framför allt yrsel och dimsyn.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en metaanalys som inkluderade 7 randomiserade kontrollerade studier (RCT) [1]. Slutsatsen baseras på 1 352 personer för symptom jämfört med placebo. I en senare publicerad fas 3 studie av Rickels och medarbetare fick patienter som endast svarade partiellt på SNRI eller SSRI (HARS \geq 22) pregabalin (150-600 mg/dag) eller placebo under 8 veckor, totala antalet deltagare var 356 [2]. Studien visade att pregabalin gav en liten till måttlig effekt på symptom (1,2 poäng bättre på HARS, $p < 0,05$) och respons (12,3 % fler, $p = 0,0145$) jämfört med placebo.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas långtidsuppföljningar.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Boschen, MJ. A meta-analysis of the efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie. 2011; 56(9):558-66.
2. Rickels, K, Shiovitz, TM, Ramey, TS, Weaver, JJ, Knapp, LE, Miceli, JJ. Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. Int Clin Psychopharmacol. 2012; 27(3):142-50.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--------------------------|--|-------------------------------|-------------------------------------|---|--|---------------------|-------------------|
| A – Symtom mätt med HAMA | 1 352 (7) #1 | | SMD: 0,364 (95% KI 0,256 ;0,471) | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet (-1) | Urvalet homogent. |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Symtom (HAMA) | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|-----------------------------|---|--|--|----------------------------------|---|
| 1 | Boschen, 2011 | MA av 7 RCT, 1352 patienter | GAD. Kön fördelning och genomsnittliga åldrar framgår inte av denna MA. Separat analys för behandlingsresistenta patienter ej utförd. | I: Pregabalin 150-600 mg/dag, fem av sju studier fix dos (n=719) K: Placebo (n=633) Studietider varierade mellan 4 och 8 veckor. | SMD = 0,364 (95% KI 0,256-0,471) För somatiska symtom SMD = 0,239 (95% KI 0,107-0,370). | Låg | Q-statistic visar att urvalet var homogent. "Fail-safe n calculation" för effekt-storleken visade att 77 nya eller opublicerade studier med negativa resultat skulle behövas för att motbevisa denna skillnad (ingen publikation bias). |

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-15
Ämne: GAD läkemedelsbehandling med antiepileptika

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1 | Mesh/FT | "Anticonvulsants"[Mesh] or anticonvulsant*[tiab] or anticonvulsive[tiab] or antiepileptic*[tiab] OR "pregabalin" [Supplementary Concept] or pregabalin[tiab] or valproate[tiab] or valproic acid[tiab] or lamotrigine[tiab] or topiramate[tiab] or clonazepam[tiab] | 68304 |
| 2 | Mesh/FT | generalized anxiet*[tiab] or generalized anxiety[tiab] or GAD[tiab] | 9881 |
| 3 | | 1 AND 2 Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 140 |
| 4 | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 21 |
| 5 | | Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 11 |
| 6 | | 3 NOT Medline[sb] | 33 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-12-30
Ämne: GAD läkemedelsbehandling med antiepileptika

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|---------------|---|--------------------------------------|
| 1 | FT/ti, ab, kw | anticonvulsant* or anticonvulsive or antiepileptic* or pregabalin or valproate or "valproic acid*" or lamotrigine or topiramate or clonazepam | 5383 |
| 2 | FT/ti, ab, kw | "general anxiety" or "generalized anxiety" or "generalised anxiety" or GAD | 1396 |
| 3 | | 1 AND 2 Publication date from 2008 to 2014 | 39 CDSR 2 DARE 1 CENTRAL 30 |

Rad: 105

Tillstånd: Vuxna med paniksyndrom

Åtgärd: Kognitiv beteendeterapi (KBT)

| Rekommendation | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda KBT till vuxna personer med paniksyndrom.

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Åtgärden ger måttlig effekt på andel som svarar på behandling (respons) och liten till måttlig effekt på diagnosfrihet (remission), såväl på kort som på lång sikt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Paniksyndrom innebär att en person får plötsliga och återkommande panikattacker och att personen oroar sig mycket för att få fler attacker. Typiskt för en panikattack är att den kulminerar inom 10 minuter. Många personer med paniksyndrom utvecklar även s.k. agorafobi. Agorafobi innebär att man undviker situationer som kan utlösa panikattacker, exempelvis platser med folkträngsel, resor med buss, tåg eller tunnelbana och biobesök.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid.

Vid ångestsyndrom är KBT inriktad på att förändra dysfunktionella tanke-mönster och beteenden som vidmakthåller ångestsyndromet genom negativ förstärkning. Behandlingen inkluderar exponering, kognitiv omstrukturering, coping och problemlösning. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad kognitiv beteendeterapi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med paniksyndrom (med eller utan agorafobi) ger KBT på kort sikt

- högre andel som uppnår remission jämfört med pillerplacebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- liten till måttlig minskning av paniksymtom jämfört med pillerplacebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- högre andel som uppnår respons (SMD 0,58, KI 0,25; 0,92) jämfört med psykologisk placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- måttlig minskning av paniksymtom (SMD 0,51, KI 0,30; 0,72) jämfört med psykologisk placebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- högre ande som uppnår remission jämfört med avspänningsterapi (begränsat vetenskapligt underlag)
- liten minskning av paniksymtom jämfört med avspänningsterapi (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad på symtom jämfört med SSRI (SMD -0,20, KI -1,09; 0,69) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad på tolerabilitet (RR 1,33, KI 0,80; 2,22) jämfört med SSRI (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad på symtom jämfört med TCA (SMD 0,13, KI -0,14; 0,40) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad på andel som uppnår respons (RR 0,79, KI 0,51; 1,25) jämfört med TCA (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad på andel som uppnår remission (RR 0,88, KI 0,63; 1,22) jämfört med TCA (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad på tolerabilitet (RR 0,93, KI 0,53; 1,64) jämfört med TCA (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som uppnår respons jämfört med PDT (begränsat vetenskapligt underlag)

För vuxna med paniksyndrom (med eller utan agorafobi) ger KBT på lång sikt

- högre andel som uppnår remission jämfört med avspänningsterapi (begränsat vetenskapligt underlag)
- liten minskning av paniksymtom jämfört med avspänningsterapi (begränsat vetenskapligt underlag)

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av KBT på respons, på kort och lång sikt jämfört med avspänningsterapi.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av KBT på andel som uppnår remission eller respons på kort sikt jämfört med SSRI.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av KBT på symtombördan på kort och lång sikt samt respons på lång sikt jämfört med PDT.

För vuxna med paniksyndrom (med eller utan agorafobi) och internetföremad KBT har Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) dragit följande slutsatser:

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (en studie av medelhög kvalitet som utvärderade internetföremad KBT med behandlarstöd mot individuell KBT, en studie av medelhög kvalitet som utvärderade internet-

förmedlad KBT med behandlarstöd mot gruppbaserad KBT) för att bedöma om effekten av internetförmedlad KBT med behandlarstöd är likvärdig med effekten av annan psykologisk behandling för vuxna med paniksyndrom [1].

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (inga studier av medelhög eller hög kvalitet) för att bedöma om internetförmedlad KBT med behandlarstöd har gynnsam effekt på lång sikt för vuxna med paniksyndrom [1].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter. Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag över lag för att bedöma risken för komplikationer och biverkningar vid internetförmedlad KBT, se sidan 25 i SBU:s alert rapport 2013-02 [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 14 studier, varav 2 är systematiska översikter och 12 är randomiserade kontrollerade studier [2-15]. Slutsatserna på kort sikt för jämförelserna mellan KBT och pillerplacebo baseras på 274 personer för symptom och 204 personer för remission. Jämförelser med psykologisk placebo för symptom och respons baseras på 13 jämförelser (antal RCT och patenter är oklart). Slutsatserna på kort sikt för jämförelsen med PDT, på respons, baseras på 216 personer. Slutsatserna på kort sikt för jämförelsen med avspänningsterapi, på remission och symptom, baseras på 157 till 148 personer och på lång sikt, på 112 till 121 personer. Jämförelser med SSRI för symptom baseras på 242 personer och för tolerabilitet på 334 personer. Jämförelser med TCA för symptom baseras på 342 personer, för respons på 192 personer, för remission på 151 personer och för tolerabilitet på 334 personer.

Interventionsgruppen behandlades med KBT och jämförelsegrupperna med placebo (psykologisk- eller pillerplacebo), avspänningsterapi, PDT, SSRI eller TCA.

En gynnsam effekt av KBT för vuxna med paniksyndrom, jämfört med andra psykologiska behandling bekräftas även i senare systematiska översikter [16, 17]. Dessa översikter har inte inkluderats i kunskapsunderlaget eftersom studierna presenterar sammanvägda resultat för flera ångesttillstånd [16] eller sammanväger olika jämförelsegrupper/inte har relevanta jämförelsegrupper [17].

Nyare studier och översikter fokuserar i större utsträckning på att undersöka prediktorer, moderatorer [18-20] eller verkningsmekanismer [21] av KBT-interventioner. Ytterligare andra studier undersöker nyare interventioner såsom stepped care [19, 22]. Dessa studier har inte inkluderats i kunskapsunderlaget eftersom studierna inte specifikt undersöker en behandlingseffekt av KBT.

Slutsatserna på internetförmedlad KBT baseras på studierna som ingår i SBU:s alert rapport 2013-02 [1]. Studierna har utvärderat internetförmedlad KBT med behandlarstöd via mejl eller motsvarande. En litteratursökning genomfördes 2012-03 och uppdaterades med avseende på patientnytta 2013-03 och med avseende på hälsoekonomi 2012-10 [1].

En uppdaterad sökning genomfördes på Socialstyrelsen 2017-01. Det ledde till att de tidigare jämförelserna mot antidepressiva läkemedel [23]

ersattes med en senare publicerad systematisk översikt [15] och referenslistan uppdaterades med ytterligare 2 publikationer som stödjer befintliga slutsatser [24, 25].

Saknas någon information i studierna?

För flera av jämförelsegrupperna (pillerplacebo, psykologisk placebo, läkemedel och PDT) saknas information om långtidsuppföljningar.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. SBU. Internetförmiddlad psykologisk behandling vid ångest- och förstämningssyndrom. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013. SBU Alert-rapport nr 2013-02. ISSN 1652-7151. <http://www.sbu.se>.
2. Arntz, A, van den Hout, M. Psychological treatments of panic disorder without agoraphobia: cognitive therapy versus applied relaxation. *Behaviour research and therapy*. 1996; 34(2):113-21.
3. Klosko, JS, Barlow, DH, Tassinari, R, Cerny, JA. A comparison of alprazolam and behavior therapy in treatment of panic disorder. *J Consult Clin Psychol*. 1990; 58(1):77-84.
4. Black, DW, Wesner, R, Bowers, W, Gabel, J. A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1993; 50(1):44-50.
5. Sharp, DM, Power, KG, Simpson, RJ, Swanson, V, Anstee, JA. Global measures of outcome in a controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of panic disorder and agoraphobia in primary care. *Br J Gen Pract*. 1997; 47(416):150-5.
6. Bakker, A, van Dyck, R, Spinhoven, P, van Balkom, AJ. Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60(12):831-8.
7. Barlow, DH, Gorman, JM, Shear, MK, Woods, SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000; 283(19):2529-36.
8. Mitte, K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *J Affect Disord*. 2005; 88(1):27-45.
9. Ost, LG, Westling, BE, Hellstrom, K. Applied relaxation, exposure in vivo and cognitive methods in the treatment of panic disorder with agoraphobia. *Behaviour research and therapy*. 1993; 31(4):383-94.
10. Ost, LG, Westling, BE. Applied relaxation vs cognitive behavior therapy in the treatment of panic disorder. *Behaviour research and therapy*. 1995; 33(2):145-58.
11. Clark, DM, Salkovskis, PM, Hackmann, A, Middleton, H, Anastasiades, P, Gelder, M. A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry*. 1994; 164(6):759-69.
12. Beck, JG, Stanley, MA, Baldwin, LE, Deagle, EA, 3rd, Averill, PM. Comparison of cognitive therapy and relaxation training for panic disorder. *J Consult Clin Psychol*. 1994; 62(4):818-26.

13. Milrod, B, Chambless, DL, Gallop, R, Busch, FN, Schwalberg, M, McCarthy, KS, et al. Psychotherapies for panic disorder: a tale of two sites. *J Clin Psychiatry*. 2015.
14. Beutel, ME, Scheurich, V, Knebel, A, Michal, M, Wiltink, J, Graf-Morgenstern, M, et al. Implementing panic-focused psychodynamic psychotherapy into clinical practice. *Canadian journal of psychiatry / Revue canadienne de psychiatrie*. 2013; 58(6):326-34.
15. Imai, H, Tajika, A, Chen, P, Pompoli, A, Furukawa, TA. Psychological therapies versus pharmacological interventions for panic disorder with or without agoraphobia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 10:CD011170.
16. Bandelow, B, Reitt, M, Rover, C, Michaelis, S, Gorlich, Y, Wedekind, D. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015; 30(4):183-92.
17. Pompoli, A, Furukawa, TA, Imai, H, Tajika, A, Efthimiou, O, Salanti, G. Psychological therapies for panic disorder with or without agoraphobia in adults: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4:CD011004.
18. Porter, E, Chambless, DL. A systematic review of predictors and moderators of improvement in cognitive-behavioral therapy for panic disorder and agoraphobia. *Clin Psychol Rev*. 2015; 42:179-92.
19. Haug, T, Nordgreen, T, Ost, LG, Kvale, G, Tangen, T, Andersson, G, et al. Stepped care versus face-to-face cognitive behavior therapy for panic disorder and social anxiety disorder: Predictors and moderators of outcome. *Behaviour research and therapy*. 2015; 71:76-89.
20. Brown, LA, Wiley, JF, Wolitzky-Taylor, K, Roy-Byrne, P, Sherbourne, C, Stein, MB, et al. Changes in self-efficacy and outcome expectancy as predictors of anxiety outcomes from the CALM study. *Depress Anxiety*. 2014; 31(8):678-89.
21. Manjula, M, Prasadarao, PS, Kumaraiah, V, Raguram, R. Temporal patterns of change in panic disorder during cognitive behaviour therapy: an Indian study. *Behav Cogn Psychother*. 2014; 42(5):513-25.
22. Muntingh, A, van der Feltz-Cornelis, C, van Marwijk, H, Spinhoven, P, Assendelft, W, de Waal, M, et al. Effectiveness of collaborative stepped care for anxiety disorders in primary care: a pragmatic cluster randomised controlled trial. *Psychother Psychosom*. 2014; 83(1):37-44.
23. Cuijpers, P, Sijbrandij, M, Koole, SL, Andersson, G, Beekman, AT, Reynolds, CF, 3rd. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry*. 2013; 12(2):137-48.
24. Cuijpers, P, Gentili, C, Banos, RM, Garcia-Campayo, J, Botella, C, Cristea, IA. Relative effects of cognitive and behavioral therapies on generalized anxiety disorder, social anxiety disorder and panic disorder: A meta-analysis. *J Anxiety Disord*. 2016; 43:79-89.
25. Cuijpers, P, Cristea, IA, Karyotaki, E, Reijnders, M, Huibers, MJ. How effective are cognitive behavior therapies for major depression and anxiety disorders? A meta-analytic update of the evidence. *World Psychiatry*. 2016; 15(3):245-58.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1 | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|---|---|--|--|---|--|
| Symtomförändring | 274 patienter (5 RCT), #1-5 Jämfört med piller-placebo | 0,56 (#1) 15,3 (#2) 46,4% (#3) 2,2 (#4) 1,52 (#5) | 0,36 till fördel för I, ej signifikant (#1) 8,5 till fördel för I, p = 0,03 (#2) 43,6% till fördel för I, p < 0,001 (#3) 0,6 till fördel för K, ej signifikant (#4) 0,38 till fördel för I, p = 0,02 (#5) | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överensstämmelse (-1) Blandade brister (1) | Liten till måttlig effekt för KBT överlag. Av de 5 studierna är 3 samstämmiga (n=209). Resterande 2 kan inte påvisa skillnad men numerärt har KBT bättre effekter. |
| Remission | 204 patienter (4 RCT), #1-4 Jämfört med piller-placebo | 45,5% (#1) 25% (#2) 11% (#3) 34% (#4) | 27,8% till fördel för I, ej signifikant (#1) 22,8% till fördel för I, ej signifikant (#2) 49% till fördel för I, p < 0,001 (#3) 6% till fördel för I, ej signifikant (#4) | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överensstämmelse (-1) Blandade brister (1) | Liten till måttlig effekt för KBT överlag utifrån värden, dock ej genomgående signifikant |
| Symtomförändring | 13 jämförelser, oklart hur många RCT och hur många patienter #6 Jämfört med psykologisk placebo | | Hedges g = 0,51 (0,30 till 0,72), till fördel för I (#6) | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | Måttlig effekt för KBT. Oklart exakt hur många patienter och RCT som ingår i jämförelsen mellan KBT och psykologisk placebo – står dock att resultaten är baserade på 13 effektstorlekar. |
| Respons | 13 jämförelser, oklart hur många RCT och hur många patienter #6 Jämfört med psykologisk placebo | | Hedges g = 0,58 (0,25 till 0,92), till fördel för I, men med heterogenitet i effektstorlekarna (#6) | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | |
| Symtomförändring efter avslutad behandling, mätt med PDSS | 216 (2) #7, 8 Jämfört med PDT | Poäng på PDSS=4,56 #2 | 1,82 poäng mindre på PDSS för K, oklart p-värde #2 p=0,009 till fördel för K (Penn) och p>0,05 (Cornell) #3 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) Publikationsbias (-1) | |

| | | | | | | | |
|--|---|--|--|------|--|--|--|
| Andel med respons (%) ($\geq 40\%$ reduktion på PDSS) efter avslutad behandling | 216 (2) #7, 8 Jämfört med PDT | 61-72,2% | 13,4-25 procentenheter till fördel för K (2 grupper) 6,1 procentenhet till fördel för I (1 grupp) | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Publikationsbias (-1) | Ej signifikant eller p-värde inte angivet. |
| Symtomförändring vid 6 månadersuppföljning, mätt med PDSS | 54 (1) #7 Jämfört med PDT | 5.0 | -0.84 | -17% | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Publikationsbias (-1) | En liten studie med metodologiska brister |
| Andel med respons (%) ($\geq 40\%$ reduktion på PDSS) vid 6 månadersuppföljning | | 55.6% | 5.6% | | | | |
| Symtomförändring efter behandling | 157 patienter (4 RCT), #9-12 Jämfört med avslappning | 24,20 (#10) 1,68 (#11) 0,02 (#12) | 0,8 resp. 6 till fördel för K, ej signifikant (#10) 0,56 till fördel för I, ej signifikant (#11) 0,84 till fördel för I, $p < 0,01$ (#12) ingen skillnad mellan behandlingarna (#13) | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) | Oftare numerär fördel för KBT, små studier med hög riks för bias. |
| Symtomförändring vid uppföljning | 121 patienter (3 RCT), #9, 11-12 Jämfört med avslappning | 22,20 (#10) 0,05 resp. -0,08 (#12) | 1,93 till fördel för I resp. 6,47 till fördel för K, ej signifikant (#10) 0,80 till fördel för I, $p < 0,01$ resp. 0,80 till fördel för I, $p < 0,05$ (#12) ingen skillnad mellan behandlingarna (#13) | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) | Oftare numerär fördel för KBT, små studier med hög riks för bias. |
| Respons efter behandling | 45 patienter (1 RCT), #9 | 87% (#10) | 7% resp. 27% till fördel för K, ej signifikant (#10) | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Blandade brister (-1) | En liten studie med metodologiska brister |
| Respons vid uppföljning | Jämfört med avslappning | 85% (#10) | 6% resp. 18% till fördel för K, ej signifikant (#10) | | | | |
| Remission efter behandling) | 148 patienter (4 RCT), #10-13 Jämfört med avslappning | 47% (#11) 50% (#12) 65% (#13) 50,0% (#14) | 18% till fördel för I, ej signifikant (#10) 40% till fördel för I, $p < 0,05$ (#11) 9% till fördel för I, ej signifikant (#12) 27,8% till fördel för I, $p = 0,04$ (#13) | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) | Liten till måttlig effekt för KBT utifrån värde Små studier med hög riks för bias |
| Remission vid uppföljning) | 112 patienter (3 RCT), #11-13 Jämfört med avslappning | 40% resp. 47% (#12) 82% (#13) 50,0% (#14) | 35% till fördel för I, $p = 0,054$ resp. 38% till fördel för I, $p < 0,05$ resp. (#11) 7% till fördel för I, ej signifikant (#12) 27,8% till fördel för I, $p = 0,04$ (#13) | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) | Liten till måttlig effekt för KBT Små studier med hög riks för bias. |
| Symtomförändring efter behandling | 242 patienter (5 RCT), # 14 Jämfört med SSRI | | SMD = -0,20 (-1,09 till 0,69) (#14) | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet (-1) | Ej påvisbar skillnad |

| | | | | | | | |
|-----------------------------------|---|--|------------------------------------|-------------------------------------|--|--|----------------------|
| Respons efter behandling | 277 patienter (5 RCT), # 14 Jämfört med SSRI | | | RR = 0,97 (0,51 till 1,86) (#14) | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) Oprecisa data (-1) | Ej påvisbar skillnad |
| Remission efter behandling | 334 patienter (6 RCT), # 14 Jämfört med SSRI | | | RR = 0,85 (0,62 till 1,17) (#14) | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) Oprecisa data (-1) | Ej påvisbar skillnad |
| Tolerabilitet | 334 patienter (6 RCT), # 14 Jämfört med SSRI | | | RR = 1,33 (0,80 till 2,22) (#14) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Oprecisa data (-1) | Ej påvisbar skillnad |
| Symtomförändring efter behandling | 342 patienter (5 RCT), # 14 Jämfört med TCA | | SMD = 0,13 (-0,14 till 0,40) (#14) | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet (-1) | Ej påvisbar skillnad |
| Respons efter behandling | 192 patienter (4 RCT), # 14 Jämfört med TCA | | | RR = 0,79 (0,51 till 1,25) (#14) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Oprecisa data (-1) | Ej påvisbar skillnad |
| Remission efter behandling | 151 patienter (3 RCT), # 14 Jämfört med TCA | | | RR = 0,88 (0,63 till 1,22) (#14) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Oprecisa data (-1) | Ej påvisbar skillnad |
| Tolerabilitet | 430 patienter (5 RCT), # 14 Jämfört med TCA | | | RR = 0,93 (0,53 till 1,64) (#14) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Oprecisa data (-1) | Ej påvisbar skillnad |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patient-population | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effekt-mått A – Symtom efter behandling | Effekt-mått B – Symtom vid uppföljning | Effekt-mått C – Respons efter behandling | Effekt-mått D – Respons vid uppföljning | Effekt-mått E – Remission efter behandling | Effekt-mått F – Remission vid uppföljning | Effekt-mått G – Tolerabilitet | Risk för systematisk fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|---------------|--------------------|---|---|--|--|---|--|---|-------------------------------|---------------------------------|-----------|
|---|----------------|---------------|--------------------|---|---|--|--|---|--|---|-------------------------------|---------------------------------|-----------|

| | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------|---|--|---|--|--|--|---|---|--|--|---|
| 1 | Klosko 1990 | RCT, 26 patienter som ligger till underlag för jämförelsen I hela studien ingår 57 patienter | Patienter med paniksyndrom (med eller utan agorafobi), 74% kvinnor, medelålder 37 (±11,0) år, inga uppmätta skillnader mellan grupperna före behandling | K: Pillerplacebo, 15 ind. sessioner en gång i veckan (11 patienter) I: KBT enligt manual, ind., 15 sessioner en gång i veckan (15 patienter) Utvärdering efter genomförd behandling | Mätt som frekvens av panikattacker per vecka K: 0,56 (±0,85) I: 0,20 (±0,65) K vs I: ingen påvisad skillnad | | | | Mätt som clinical vs. non-clinical severity av global clinical ratings med ADIS-R K: 45,5% I: 73,3% K vs I: ingen påvisad skillnad | | Effekt-mått A: Hög Effekt-mått E: Hög | Förutom KBT och pillerplacebo görs också jämförelser mot läkemedel samt väntelista. Här redovisas endast de jämförelser som görs mellan KBT och pillerplacebo. Undersöker också ett antal andra mått, t.ex. global clinical ratings med ADIS-R, intensitet i panikattacker, samt HARS (utan att se några skillnader mellan grupperna) |
| 2 | Black , 1993 | RCT, 50 patienter I hela studien ingår 75 patienter | Patienter med paniksyndrom (med eller utan agorafobi) I placebo-gruppen: 25 patienter, 64% kvinnor, medelålder 37,0 (±9.9) år I KBT-gruppen: 25 patienter, 88% kvinnor, medelålder 38,7 (±12.4) år | K: Pillerplacebo, 8 veckor (25 patienter) I: KBT enligt manual, 8 sessioner en gång i veckan (25 patienter) Utvärdering efter genomförd behandling | Mätt som panic attack severity score (antal attacker multiplicerat med deras svårighetsgrad), mätt med dagbok K: 15,3 (±14,8) I: 6,8 (±8,3) K vs I: p = 0,03, till fördel för I | | | Mätt som panikfria patienter, vilket baseras på frånvaron av panikattacker, mätt med dagbok K: 25% I: 47,8% K vs I: ingen påvisad skillnad | | Effekt-mått A: Hög Effekt-mått E: Hög | Förutom KBT och pillerplacebo görs också jämförelser mot läkemedel. Här redovisas endast de jämförelser som görs mellan KBT och pillerplacebo. Undersöker också ett antal andra mått, t.ex. CGI och Sheehan disability scale. Undersöker både completers och ITT. Här redovisas end- | |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|---|--|---|---|--|--|--|--|--|--|---|
| | | | Inga skillnader i utfallsmått mellan grupperna före behandling | | | | | | | | | ast ITT. Studien inleddes med en tre veckor lång single-blind placebo run-in period för pillerplacebo-gruppen och en tre veckor lång observationsperiod för KBT-gruppen. |
| 3 | Sharp, 1997 | RCT, 58 patienter I hela studien ingår 116 patienter | <p>Patienter med paniksyndrom (med eller utan agorafobi)</p> <p>I placebo-gruppen: 28 patienter, 78,6% kvinnor, medelålder 42,3 år</p> <p>I KBT-gruppen: 30 patienter, 73,3% kvinnor, medelålder 33,2 år</p> <p>Behandlingarna skedde vid patienternas lokala vårdcentral och det fanns inga skillnader i utfallsmått mellan grupperna</p> | <p>K: Pillerplacebo, 12 sessioner à 30–60 min. en gång i veckan i två veckor och sedan varannan vecka (28 patienter)</p> <p>I: KBT, 12 sessioner à 30–60 min. en gång i veckan i två veckor och sedan varannan vecka (30 patienter)</p> <p>Utvärdering efter genomförd behandling</p> | <p>Mått som stor till mycket stor förändring i symtom enligt clinical global improvement scale (behandlar-rating)</p> <p>K: 46,4%</p> <p>I: 90%</p> <p>K vs I: $p < 0,001$, till fördel för I</p> | | | | <p>Mått som normal enligt clinical global impression scale (self-rating)</p> <p>K: 11%</p> <p>I: 60%</p> <p>K vs I: $p < 0,001$, till fördel för I</p> | | | <p>Effekt-mått A: Hög</p> <p>Effekt-mått E: Hög</p> <p>Förutom KBT och pillerplacebo görs också jämförelser mot läkemedel samt olika kombinationer av behandlingar. Här redovisas endast de jämförelser som görs mellan KBT och pillerplacebo. Undersöker också ett antal andra mått, t.ex. GHQ och Sheehan disability scale. Studien inleddes med en en vecka lång single-blind placebo run-in period.</p> |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------|---|---|---|---|--|---|--|--|--|--|--|--|--|
| 4 | Baker, 1999 | RCT, 70 patienter I hela studien ingår 134 patienter | före behandling. Patienter med paniksyndrom (med eller utan agorafobi) I placebogruppen: 32 patienter, 75,0% kvinnor, medelålder 35,1 (±7,6) år I KBT-gruppen: 35 patienter, 65,7% kvinnor, medelålder 33,7 (±8,1) år Behandlingarna skedde vid en öppenvårdsklinik och det fanns inga uppmätta skillnader mellan grupperna före behandling | K: Pillerplacebo, 12 veckor, uppföljning varje vecka, från vecka 7 besök på kliniken varannan vecka för utvärderingar och förnyelse av recept (32 patienter) I: KBT, 12 sessioner à 45 min. en gång i veckan (35 patienter) Utvärdering efter genomförd behandling. | Mätt med genomsnittlig frekvens av panikattacker under behandlingens sista tre veckor K: 2,2 (±4,7) I: 2,8 (±8,4) K vs I: ingen påvisad skillnad | | | | | Mätt som panikfria patienter, vilket baseras på frånvaron av panikattacker under tre veckor, mätt med dagbok K: 34% I: 40% K vs I: ingen påvisad skillnad | | | Effekt-mått A: Hög Effekt-mått E: Hög | Förutom KBT och pillerplacebo görs också jämförelser mot läkemedel. Här redovisas endast de jämförelser som görs mellan KBT och pillerplacebo. Undersöker både completters och ITT. Här redovisas endast ITT. Undersöker också ett antal andra mått, t.ex. HAM-A och MADRS (utan att se några skillnader mellan grupperna). I jämförelsen av panikattacker ingick baslinjevärden som ett kovariat. Studien inleddes med en tre veckor lång single-blind placebo run-in period. |
| 5 | Barlow, 2000 | RCT, 70 patienter I hela studien ingår 213 | Patienter med paniksyndrom (med eller utan mild agorafobi) | K: Pillerplacebo, 11 sessioner à ca 30 min. under 12 veckor (24 patienter) | Mätt med PDSS K: 1,52 (±0,90) I: 1,14 (±0,74) | | Mätt med PDSS, definierat som ≤ 40% reduktion | | | | | | Effekt-mått A: Hög Effekt-mått | Förutom KBT och pillerplacebo görs också jämförelser mot läkemedel och kombinations- |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|----------------------|--|---|--|---|--|--|--|--|--|---------------|---|
| | | patienter | <p>I placebo-gruppen: 24 patienter, 75,0% kvinnor, medelålder 34,2 ($\pm 9,7$) år</p> <p>I KBT-gruppen: 77 patienter, 63,2% kvinnor, medelålder 37,5 ($\pm 10,9$) år</p> <p>Behandlingarna skedde vid flera sites. Det fanns inga uppmätta skillnader mellan grupperna före behandling</p> | <p>I: KBT enligt manual, 11 sessioner à ca 50 min. under 12 veckor (77 patienter)</p> <p>Utvärdering efter genomförd behandling</p> | <p>K vs I: $p = 0,02$ till fördel för I</p> | <p>i symtom från baslinjen</p> <p>K: 21,7%</p> <p>I: 48,7%</p> <p>K vs I: $p = 0,03$ till fördel för I</p> | | | | | | <p>C: Hög</p> | <p>behandlingar. Här redovisas endast de jämförelser som görs mellan KBT och pillerplacebo.</p> <p>Undersöker både completters och ITT. Här redovisas endast ITT.</p> <p>Undersöker också CGI.</p> <p>De patienter som svarat på behandlingen erbjuds ytterligare kontakt med uppföljning. Här redovisas endast resultat efter avslutad behandling (övriga resultat går övergripande i linje med de som redovisas här).</p> <p>Studien inleddes med en wash-out-period för antidepressiva och anxiolytiska läkemedel (begränsad användning av benzodiazepiner dock tillåten under studien).</p> |
| 6 | Mitte, 2005 | SÖ med 47 studier på | Patienter med paniksyndrom | K: Psykologisk placebo (terapeutiska | Mätt med instrument eller beteendetest | Mätt med instru- | | | | | | Hög | Oklart enligt vilket system patienterna i |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------------------|---|---|---|---|---|---|---|--|--|--|-----------------------------------|---|
| | | (K)BT för panik och 24 studier på (K)BT och läkemedel för panik, 1811 resp. 1747 patienter. För jämförelsen av KBT mot psykologisk placebo anges 13 jämförelser men inte antal RCT eller antal patienter. sökt t.o.m. maj 2002 | (med eller utan agorafobi), 74,2% resp. 76,6% kvinnor, medelålder 36,7 resp. 36,5 år | "common factors" utan tekniker från kognitiv terapi eller beteendeterapi) I: (K)BT Utvärdering efter genomförd behandling (6-12 veckor) | som gav mått på ångestsymtom I vs K: Hedges g = 0,51 (0,30 till 0,72), till fördel för I | | ment eller beteendetest som gav mått på ångestsymtom och definierad som meningsfull förbättring, jämförbarhet med normalpopulation, eller både och. I vs K: Hedges g = 0,58 (0,25 till 0,92), till fördel för I, men med heterogenitet i effektstorlekarna | | | | | | denna SÖ diagnostiserats. Oklart om alla ingående studier är RCT:s Det var signifikant fler som hoppade av behandling med läkemedel än KBT. |
| 7 | Beutler et al. 2013 | RCT, 54 patienter | 54 patienter med paniksyndrom. 57% kvinnor. 74% med komorbid agorafobi. 22% med parallell | K: Psykodynamisk korttidsterapi (PFPP, n=36) 24 sessioner à 50 min. två gånger i veckan under 12 veckor | Baslinje vs 12 veckor K: 12.29 vs 6.38 I: 13.11 vs 4.56 p-värde mellan grupperna redovisas ej. | Baslinje vs 6 månader K: 12.29 vs 5.84 I: 13.11 vs 5.0 p-värde | Mätt med PDSS, primärt effekt-mått, andel med respons | Mätt med PDSS, primärt effekt-mått, andel med respons | Mätt med PDSS, primärt effekt-mått, definierat som en score på | Mätt med PDSS, primärt effekt-mått, definierat som en score på | | Hög bias för samtliga effekt-mått | Patienterna behandlades privat eller via sjukhusmottagning, pågående behandling med accepterades så länge den |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------|--|---|---|---|--|--|---|--|--|--|--|--|
| | | | läkemedelsbehandling. Medelålder 36 (±10,8) år. | I: Kognitiv Beteendeterapi (n=18) (enligt manual, pågick under samma tid och i samma utsträckning som PFFP, men med varierande längd på exponeringssessionerna) Utvärdering efter genomförd behandling och 6 mån. | SMD mellan grupperna redovisas ej | mellan grupperna redovisas ej. SMD mellan grupperna redovisas ej | (≤ 40% reduktion i symtom från baslinjen) K: 47,2% I: 72,2% p = 0,15 för mellangruppskillnad | (≥40% reduktion på PDSS) vid 6 månadersuppföljning) K: 47,2% I: 55,6% p = 0,78 för mellangruppskillnad | < 5 för patienter utan agorafobi och < 7 för patienter med agorafobi | < 5 för patienter utan agorafobi och < 7 för patienter med agorafobi | | | hölls konstant, ingen skillnad i komorbiditet, tidigare behandlingar, eller medicinerings mellan grupperna. Undersöker också ett antal andra mått, t.ex. LEAS och HARS |
| 8 | Milrod et al. 2015 | RCT, 200 patienter (efter att en patient lyfts ut ur studien p.g.a. begynnande psykos) | Patienter med paniksyndrom (med eller utan agorafobi), 68,0% kvinnor, medelålder 38,8 (±13,2) år. 72% arbetande. 79% med komorbid agorafobi. 2 sites, Weill Cornell Medical College (Cornell, n=98) och University of Pennsylvania (Penn, n=102). | K1: Psykodynamisk korttids-terapi, PFFP (individuellt, 19-24 sessioner à 45-50 min. två gånger i veckan inom 16 veckor) I: KBT enligt modifierad Panic Control Therapy protokollet (n=81, individuellt, 19-24 sessioner à 45-50 min. två gånger i veckan inom 16 veckor) K2: Tillämpad avslappning, manualbase- | Mätt med PDSS Baslinje vs 12 veckor Exakta medelvärden redovisas ej. Cornell hade liknande behandlingseffekter av K1, K2 och I (p>0,16) Penn hade signifikanta bättre behandlingseffekter av I (p=0,009) och K2 (p=0,025) jämfört med K. | | Mätt med PDSS, primärt effektmått, definierat som ≤ 40% reduktion i symtom från baslinjen (site 1 vs. site 2) Övergripande resultat: K1: 59% I: 63% K2: 46% P-värde ej rapporterat. | | | | | Effektmått A: Hög Effektmått C: Hög | Påtagliga site-skillnader som påverkar trovärdigheten i resultaten. Patienterna behandlades vid två stora universitet, pågående behandling med psykofarmaka accepterades så länge den hölls konstant, ingen skillnad i komorbiditet eller användning av anxiolytika mellan grupperna, oklart om skillnader i övrig användning av psykofarmaka. |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----------|-------------------|---|---|---|---|---|--|--|--|--|--|---|
| | | | | rad (individuellt, 19-24 sessioner à 45-50 min. två gånger i veckan inom 16 veckor, n=39) | | | Cornell: K1: 71.1% I: 65% K2: 30% P =0,007 K vs K2: 0,003 I vs K2: 0,01 | | | | | | Undersöker också ett annat mått: SDS Undersöker också förändringshastighet. |
| | | | | Behandlingarna gavs under 19-24 sessioner under 12 veckor. | | | Penn: K: 47.6% I: 61% K2: 63.2% P =0,37 | | | | | | |
| | | | | Utvärdering kontinuerligt och efter genomförd behandling | | | | | | | | | |
| 9 | Ost, 1993 | RCT, 45 patienter | Patienter med paniksyndrom (med agorafobi), 67% kvinnor, medelålder 37,4 (±8,4) år, inga uppmätta skillnader i utfallsmått mellan grupperna före behandling | K: RT, ind., 12 sessioner à 60 min. en gång i veckan, (15 patienter) I(1): (K)BT, ind., 12 sessioner à 60 min. en gång i veckan, (15 patienter) I(2): K(B)T, ind., 12 sessioner à 60 min. en gång i veckan, (15 patienter) Utvärdering efter genomförd behandling samt 12 mån. | Mätt med Agoraphobia Scale-Anxiety K: 24,20 (±15,47) I(1): 25,00 (±19,62) I(2): 30,20 (±20,75) K vs I(1) eller I(2): ingen påvisad skillnad | Mätt med Agoraphobia Scale-Anxiety efter 12 mån. K: 22,20 (±13,63) I(1): 20,27 (±14,81) I(2): 28,67 (±20,65) K vs I(1) eller I(2): ingen påvisad skillnad | Mätt som en poäng av procent avklarade situationer på en 12-15 punkters hierarki av agorafobiska situationer som befinner sig 1,96 standardavvikelse från förmätningens medelvärde. K: 87% | Mätt som en poäng av procent avklarade situationer på en 12-15 punkters hierarki av agorafobiska situationer som befinner sig 1,96 standardavvikelse från förmätningens medelvärde efter 12 mån. | | | | Effekt-mått A: Hög Effekt-mått B: Hög Effekt-mått C: Hög Effekt-mått D: Hög | Undersöker också ett antal andra mått, t.ex. STAI, BDI, samt vissa relaterade beteenden |

| | | | | | | | | | | | | | |
|----|-------------|--|--|---|---|---------------------------|--|--|--|--------------------------------------|--|--|--|
| | | | | | | | I(1): 80% | K: 85% | | | | | |
| | | | | | | | I(2): 60% | I(1): 79% | | | | | |
| | | | | | | | K vs I(1) eller I(2): ingen påvisad skillnad | I(2): 67% | | | | | |
| | | | | | | | | K vs I(1) eller I(2): ingen påvisad skillnad | | | | | |
| 10 | Beck, 1994 | RCT, 36 Totala antalet patienter i hela studien är 70 patienter | Patienter med paniksyndrom (med mild till måttlig eller utan agorafobi), 74% kvinnor, medelålder 37,5 (±9,7) år, inga uppmätta skillnader i utfallsmått mellan grupperna före behandling men uppföljande analyser indikerar en högre frekvens av panikattacker vid baslinje för interventionsgruppen | K: RT enligt manual, grupp, 10 sessioner à 90 min. en gång i veckan (19 patienter) I: KBT enligt manual, grupp, 10 sessioner à 90 min. en gång i veckan (17 patienter) Utvärdering efter genomförd behandling | Mänt med frekvens av panikattacker under föregående månad K: 1,68 (±2,06) I: 1,12 (±2,87) K vs I: ingen påvisad skillnad | | | | Mänt som panikfria patienter K: 47% I: 65% K vs I: ingen påvisad skillnad | | | Effekt-mått A: Hög Effekt-mått E: Hög | Undersöker också ett antal andra mått, t.ex. HAM-A och STAI. Förutom KBT och RT görs också jämförelser mot en "minimal kontakt"-kontrollgrupp. Här redovisas endast de jämförelser som görs mellan KBT och RT. |
| 11 | Clark, 1994 | RCT, 40 patienter | Patienter med paniksyndrom (med mild till | K: RT enligt manual med vissa förändringar, upp till | Mänt med ett kompositmått bestående av flera panik och | Mänt med ett kompositmått | | | Mänt som panikfria patienter, vilket | Mänt som panikfria patienter, vilket | | Effekt-mått A: Hög | Undersöker också förändringen i de skalor som ingår |

| | | | | | | | | | | | |
|--------|-----------|---|--|--|---|---|--|---|---|--|---|
| | | Totala antalet patienter i studien är 64 | måttlig eller utan agorafobi), 78% kvinnor, medelålder 34,6 (±9,2) år, pågående behandling med psykofarmaka ok så länge den hölls konstant, ingen skillnad i användning av psykofarmaka mellan grupperna, inte heller andra uppmätta skillnader mellan grupperna före behandling | 12 sessioner à i genomsnitt ca 60 min. en gång i veckan, samt upp till 3 booster-sessioner under de följande 12 veckorna (20 patienter) I: KBT, upp till 12 sessioner à i genomsnitt ca 60 min. en gång i veckan, samt upp till 3 booster-sessioner under de följande 12 veckorna (20 patienter) Det fanns inga skillnader i antal sessioner, eller i deras längd, mellan K och I Utvärdering efter genomförd behandling samt 6 och 15 mån. | ångestskalor K: 0,02 (±0,9) I: -0,82 (±0,5) K vs I: p < 0,01 till fördel för I | bestående av flera panik och ångestskalor Efter 6 mån: K: 0,05 (±0,9) I: -0,75 (±0,5) K vs I: p < 0,01 till fördel för I Efter 15 mån: K: -0,08 (±0,9) I: -0,88 (±0,8) K vs I: p < 0,05 till fördel för I | | baseras på frånvaron av panikattacker under två veckor, mätt med dagbok K: 50% I: 90% K vs I: p < 0,05 till fördel för I | baseras på frånvaron av panikattacker under två veckor, mätt med dagbok Efter 6 mån: K: 40% I: 75% K vs I: p = 0,054 Efter 15 mån: K: 47% I: 85% K vs I: p < 0,05 till fördel för I | Effekt-mått B: Hög Effekt-mått E: Hög Effekt-mått F: Hög | i kompositpoängen separat, t.ex. frekvens och lidande till följd av panikattacker, BAI och HARS Förutom KBT och RT görs också jämförelser mot väntelista och läkemedel. Här redovisas endast de jämförelser som görs mellan KBT och RT efter att väntelistegruppen som fortfarande uppfyller inklusionskriterierna randomiserats till behandling |
| 1 2 | Ost, 1995 | RCT, 36 patienter (efter att två patienter i RT-gruppen hoppat av tidigt p.g.a. schema- | Patienter med paniksyndrom (med mild eller utan agorafobi), 66,7% kvinnor, medelålder 32,6 (±7,1) år, pågående | K: RT, ind., 12 sessioner à 50-60 min. en gång i veckan, samt 90-120 min. telefonkontakt under de följande 6 mån. för de som valde att ingå i vidmakt- | Mätt med antal panikattacker och Panic Attack Scale Ingen påvisad skillnad | Mätt med antal panikattacker och Panic Attack Scale efter 12 mån. | | Mätt som panikfria patienter, vilket baseras på frånvaron av panikattacker under tre veckor, | Mätt som panikfria patienter, vilket baseras på frånvaron av panikattacker under tre veckor, | Effekt-mått A: Hög Effekt-mått E: Hög Effekt-mått F: | Undersöker också ett antal andra mått, t.ex. för mer allmän ångest, depression, och kognitioner (utan att se några skillnader mellan grupperna) |

| | | | | | | | | | | | | |
|--------|-----------------|--|---|---|--|------------------------|--|---|---|--|---|--|
| | | svårigheter) | behandling med psyko-farmaka ok så länge hölls konstant, ingen skillnad i användning av psyko-farmaka mellan grupperna men lite mer allmän ångest och fysiologiska sensationer relaterade till panik i RT-gruppen | hållandepro-grammet (17 patienter) I: KBT, ind., 12 sessioner à 50-60 min. en gång i veckan, samt 90-120 min. telefonkontakt under de följande 6 mån. för de som valde att ingå i vidmakt-hållandepro-grammet (19 patienter) Utvärdering efter genom-förd behand-ling och 12 mån. | | Ingen påvisad skillnad | | | mätt med dagbok K: 65% I: 74% K vs I: ingen påvisad skillnad | mätt med dagbok vid 12 månader K: 82% I: 89% K vs I: ingen påvisad skillnad | Hög | |
| 1 3 | Arnitz, 1996 | RCT, 36 patienter I hela studien ingår 54 patienter | Patienter med paniksyndrom (med mild eller utan agorafobi), 38,9% kvinnor, medel-ålder 38,8 (21-52) år, inga uppmätta skillnader mellan grupperna före behandling | K: RT enligt manual, ind., efter en introducerande session 12 sessioner à 60 min. en gång i veckan I: KBT enligt manual, ind., efter en introducerande session 12 sessioner à 60 min. en gång i veckan Utvärdering efter genom- | | | | Mätt som panikfria patienter, vilket baseras på det primära effektmåttet frekvens av panikattacker, mätt med dagbok K: 50,0% I: 77,8% | Mätt som panikfria patienter, vilket baseras på det primära effektmåttet frekvens av panikattacker vid 6 månader, mätt med dagbok K: 50,0% | Effekt-mått E: Hög Effekt-mått F: Hög | Undersöker också förändringen i en kompositpoäng från ett antal andra mått, t.ex. Fear of Fear Questionnaire och STAI, med en trend till fördel för KBT efter behandling (p = 0,06) men ingen skillnad vid uppföljning efter 6 mån Förutom KBT och RT görs också jämförel- | |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|------------|---|---|--|---|--|--|--|------------------------------------|--|---|--|
| | | | | förd behandling och 6 mån. | | | | | K vs I: p = 0,04 till fördel för I | I: 77,8% K vs I: p = 0,04 till fördel för I | | ser mot väntelista Förutom efter behandling och 6 mån. görs också en uppföljning efter 4 veckor |
| 14 | Imai, 2016 | SÖ med 11 RCT, Sökningen gjord 11 september 2015. | Patienter med paniksyndrom (med eller utan agorafobi) diagnosticerade enligt diagnostiska kriterier, äldre än 18 år | K1: Läkemedel (SSRI eller SNRI) K2: Läkemedel (TCA) I: KBT | I vs K1 (5 RCT, 242 patienter): SMD = -0,20 (-1,09 till 0,69), ingen påvisad skillnad. Mätt med något av: frekvens av panikattacker, CGI, AQ eller FQ agorapobia subscale I vs K2 (5 RCT, 342 patienter): SMD = 0,13 (-0,14 till 0,40), ingen påvisad skillnad. Mätt med något av: CGI, ACQ, PDSS, BSA | | I vs K1 (5 RCT, 277 patienter): RR = 0,97 (0,51 till 1,86) I vs K2 (4 RCT, 192 patienter): RR = 0,79 (0,51 till 1,25) | I vs K1 (6 RCT, 334 patienter): RR = 0,85 (0,62 till 1,17) I vs K2 (3 RCT, 151 patienter): RR = 0,88 (0,63 till 1,22) | | Avhopp oavsett anledning I vs K1 (6 RCT, 334 patienter): RR = 1,33 (0,80 till 2,22) I vs K2 (5 RCT, 430 patienter): RR = 0,93 (0,53 till 1,64) | Hela SÖ omfattar 16 RCT som jämfört KBT mot antidepressiva läkemedel eller bensodiazepiner. | |

ACQ = Agoraphobic cognitions questionnaire, ADIS-R = anxiety disorders interview schedule-revised, AQ = Agoraphobic questionnaire, BAI = Beck anxiety inventory, BSA = Brief scale of anxiety, CGI = clinical global impression, ES = effect size, FQ = Fear questionnaire, GHQ = General Health Questionnaire, HAM-A = Hamilton Rating Scale for Anxiety, HARS = Hamilton anxiety rating scale, LEAS = levels of emotional awareness scale, MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MAOI = monoamine oxidase inhibitor, PFPP = panic-focused psychodynamic psychotherapy, PDSS = panic disorder severity scale, RT = relaxation training, SDS = Sheehan disability scale, SMD = standardized mean difference, SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor, STAI = Spielberger's state-trait anxiety inventory, TCA = tricyclic antidepressant

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-02-05, Uppdaterad 2017-01-25 | | | |
|---|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Paniksyndrom, intervention med KBT, vuxna | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | ("Panic Disorder"[Mesh] or panic disorder*[ti] or panic attack*[ti] or ((panic disorder*[tiab] or panic attack*[tiab]) NOT Medline[sb])) | 7994 |
| 2 | Mesh/FT | "Cognitive Therapy"[Mesh:NoExp] OR Behavior Therapy[Mesh:NoExp] OR cognitive behavior*[ti] OR ((CBT[tiab] OR cognitive therap*[tiab] OR cognitive behavio*[tiab] or behavior therap*[tiab] or behaviour therap*[tiab] or cognitive treatment[tiab] or behavior treatment[tiab] or behaviour treatment[tiab] or behavioral therap*[tiab]) NOT Medline[sb]) | 45734 |
| 3 | FT | (adolescen*[ti] or child*[ti] or internet[ti] or online[ti] or computerized[ti] or web*[ti]) | 760274 |
| 4 | | 1 AND 2 NOT 3 | 848 |
| 5 | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2005/01/01 | 34 |
| 6 | | Randomized Controlled Trial, Publication date from 2008/01/01 | 68 |
| 7 | | 4 NOT Medline[sb] AND randomized[tiab] Publication date from 2008/01/01 | 18 |
| Uppdaterad 2017-01-25 | | | |
| | | 1 AND 2 Publication date from 2016/01/01 | 58 |
| | | Filters activated: Systematic Reviews, English | 3 |
| | | Randomized Controlled Trial, English | 6 |
| | | NOT Medline[sb] AND randomized[tiab] | 16 |

| Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-02-05, Uppdaterad 2017-01-25 | | | |
|---|--------------------|--|----------------------------|
| Ämne: Paniksyndrom, intervention med KBT, vuxna | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT/ti, ab, kw | [Panic Disorder] explode all trees OR ("panic disorder*" or "panic attack*" or "panic syndrome"):ti,ab,kw | 1624 |
| 2 | FT | CBT OR "cognitive therap*" OR "cognitive behavio*" or "behavior therap*" or "behaviour therap*" or "cognitive treatment" or "behavior treatment" or "behaviour treatment" or "behavioral therap*":ti | 5796 |
| 3 | FT | adolescen* or child* or internet or online or computerized or web*: ti | 51901 |
| 4 | | 1 AND 2 NOT 3 Publication date from 2005/01/01 | CDSR 3 DARE 7 HTA 2 |
| 5 | | 2 AND 5 NOT 3 Publication date from 2008/01/01 | CENTRAL 115 |
| Uppdaterad 2017-01-25 | | | |
| | | 1 AND 2 Publication date from 2016 | 14 CDSR 1 CENTRAL 13 |

Databas: PsycInfo Databasleverantör: EBSCO Datum: 2016-02-05, Uppdaterad 2017-01-25
Ämne: Paniksyndrom, intervention med KBT

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1 | DE/FT/ti | DE "Panic Disorder" OR DE "Panic Attack" OR TI "panic disorder*" or "panic attack" | 8040 |
| 2 | DE/FT/ti | MM "Cognitive Behavior Therapy" OR MM "Behavior Therapy" OR MM "Cognitive Therapy" OR TI (CBT OR "cognitive therap*" OR "cognitive behavio*" or "behavior therap*" or "behaviour therap*" or "cognitive treatment" or "behavior treatment" or "behaviour treatment" or "behavioral therap*") | 36976 |
| 3 | FT/ti | TI adolescen* or child* or internet or online or computerized or web* | 412514 |
| 4 | | 1 AND 2 NOT 3 | 908 |
| 5 | | Publication year from 2005 Meta-analysis, literature review; english | 6 |
| 6 | | 4 AND Randomized(ti, ab) Publication year from 2008 English | 50 |
| 7 | | 4 Publication year from 2008 English Narrow by Methodology: - longitudinal study; followup study; treatment outcome/clinical trial | 40 |
| 8 | | 6 OR 7 | 75 |

Uppdaterad 2017-01-25

| | | | |
|--|--|--|----|
| | | 1 AND 2 Publication Year from 2016 | 36 |
| | | Meta-analysis, literature review; english | 2 |
| | | Randomized (ti, ab) | 11 |
| | | Narrow by Methodology: - longitudinal study; followup study; treatment outcome/clinical trial | 12 |

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-06-15

Ämne: Internetbaserad KBT vid depression, ångest, social fobi, paniksyndrom

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1 | | Anxiety[MeSH] OR "Anxiety Disorders"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR Mood Disorders[MeSH] OR Anxiety[tiab] OR Depression[tiab] OR Depressive[tiab] OR Depressed[tiab] OR Panic[tiab] OR Phobic*[tiab] OR phobia[tiab] OR "Obsessive compulsive"[tiab] OR "Mood disorder*" [tiab] OR "compulsive hoarding"[tiab] OR "post-traumatic stress"[tiab] OR "anxiety disorder*" [tiab] OR dysthymia[tiab] | 499751 |
| 2 | | "Therapy, Computer-Assisted"[MeSH] OR "Computer-Assisted Instruction"[Mesh] OR "Internet"[Mesh:NoExp] OR "Multimedia"[Mesh] OR "Electronic Mail"[MeSH] OR "Cellular Phone"[Mesh] OR Computer[ti] OR Web[ti] OR Website[ti] OR websites[ti] OR Internet[ti] OR Multimedia[ti] OR Interactive[ti] OR Computer- | 220595 |

| | | | |
|------------------------------|------|--|---------|
| | | ized[ti] OR Computerised[ti] OR Online[ti] OR Smartphone[ti] OR Chatt[ti] OR "mobile phone"[ti] OR e-mail[ti] OR "Smartphone app*[ti] OR "Application for a smartphone"[ti] OR "Mobile phone application*[ti] OR "cell phone application"[ti] OR "technologyassisted"[ti] OR ((Computer[tiab] OR Web[tiab] OR Website[tiab] OR websites[tiab] OR Internet[tiab] OR Multimedia[tiab] OR Interactive[tiab] OR Computerized[tiab] OR Computerised[tiab] OR Online[tiab] OR Smartphone[tiab] OR Chatt[tiab] OR "mobile phone"[tiab] OR e-mail[tiab] OR "Smartphone app*[tiab] OR "Application for a smartphone"[tiab] OR "Mobile phone application*[tiab] OR "cell phone application"[tiab] OR "technology-assisted"[tiab]) NOT (Medline[SB] OR oldmedline[SB])) | |
| 3 | | "Psychotherapy"[Mesh] OR "Behavior Therapy"[Mesh] OR Cognitive Therapy[MeSH] OR "Directive Counseling"[Mesh] OR "Remote Consultation"[Mesh] OR "Self Care"[Mesh:NoExp] OR "therapy"[Subheading:NoExp] OR "Motivation"[Mesh] OR "Relaxation Therapy"[Mesh] OR Cognitive behavior[tiab] OR "Cognitive behaviour"[tiab] OR Cognitive behavioral[tiab] OR "Cognitive behavioural"[tiab] OR "dialectical behavior"[tiab] OR "dialectical behaviour"[tiab] OR "Acceptance and Commitment therapy"[tiab] OR Ccbt[tiab] OR CBT[tiab] OR DBT[tiab] OR ACT[tiab] OR "minimal therapist support"[tiab] OR "guided self-help"[tiab] OR "supervised selfhelp"[tiab] OR "minimal contact therap*[tiab] OR "interpersonal therapy"[tiab] OR mindfulness[tiab] OR relaxation[tiab] OR psychodynamic[tiab] OR "social rhythm therapy"[tiab] OR ((therapy[tiab] OR "motivational interviewing"[tiab] OR intervention[tiab] OR interventions[tiab] OR treatment[tiab]) NOT (Medline[SB] OR Oldmedline[SB])) | 2404316 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 Filters activated: Publication date from 2013/03/01 to 2015/12/31, English, Danish, Norwegian, Swedish. | 1145 |
| 5 | | Systematic Reviews | 171 |
| 6 | | Randomized Controlled Trials | 164 |
| 7 | | 4 NOT Medline[sb] AND (random*[ti] or control*[ti]) | 166 |
| Uppdaterad 2016-12-27 | | | |
| | | Publication date from 2015 | 3179 |
| | | Systematic Reviews | 224 |
| | | Randomized Controlled Trials | 157 |
| 9 | | Cochrane Library | |
| 10 | Mesh | [Anxiety Disorders] explode all trees OR [Depressive Disorder] explode all trees | 12026 |
| 11 | Mesh | [Therapy, Computer-Assisted] this term only OR [Computer-Assisted Instruction] this term only OR [Electronic Mail] explode all trees OR [Cell Phones] explode all trees OR [Internet] this term only OR [Multimedia] explode all trees | 3774 |
| 12 | | 10 AND 11 | 272 |

| | | | |
|------------------------------|-------|--|--|
| 13 | FT/ti | Anxiety or Depression or Depressive or Depressed or Panic or Phobic* or phobia or "Obsessive compulsive" or "Mood disorder*" or "compulsive hoarding" or "post-traumatic stress":ti | 26697 |
| 14 | FT/ti | Computer* or Web or Website* or Internet* or Multimedia or Interactive or Online or Smartphone or Chatt or "mobile phone" or "technology-assisted":ti | 7675 |
| 15 | | 12 AND 13 | 671 |
| 16 | | 12 OR 15 Year 2013-2015 | 258 CDSR 4 DARE 13 HTA 3 Trials 228 |
| Uppdaterad 2016-12-27 | | | |
| | | 12 OR 15 Year from 2015 | 162 CDSR 2 DARE 0 HTA 1 Trials 158 |
| 17 | | PsycInfo via EBSCO | |
| 18 | | DE "Anxiety" OR DE "Social Anxiety" OR DE "Anxiety Disorders" OR DE "Generalized Anxiety Disorder" OR DE "Panic" OR DE "Panic Attack" OR DE "Panic Disorder" OR DE "Phobias" OR DE "Acute Stress Disorder" OR DE "Castration Anxiety" OR DE "Death Anxiety" OR DE "Generalized Anxiety Disorder" OR DE "Obsessive Compulsive Disorder" OR DE "Panic Disorder" OR DE "Phobias" OR DE "Posttraumatic Stress Disorder" OR DE "Separation Anxiety" OR DE "Acrophobia" OR DE "Agoraphobia" OR DE "Claustrophobia" OR DE "Ophidiophobia" OR DE "School Phobia" OR DE "Social Phobia" OR DE "Affective Disorders" OR DE "Major Depression" OR DE "Mania" OR DE "Dysthymic Disorder" OR DE "Anaclitic Depression" OR DE "Cyclothymic Personality" OR DE "Endogenous Depression" OR DE "Postpartum Depression" OR DE "Reactive Depression" OR DE "Treatment Resistant Depression" OR DE "Atypical Depression" OR DE "Depression (Emotion)" OR DE "Recurrent Depression" OR DE "Mental Health" OR TI (Anxiety OR Depression OR Depressive OR Depressed OR Panic OR Phobic* OR phobia OR "Obsessive compulsive" OR "Mood disorder*" OR "compulsive hoarding" OR "post-traumatic stress" OR "anxiety disorder*") | 276185 |
| 19 | | DE "Online Therapy" OR DE "Internet" OR DE "Cellular Phones" OR DE "Computer Applications" OR DE "Computer Assisted Therapy" OR DE "Computer Assisted Instruction" OR DE "Online Social Networks" OR DE "Websites" OR TI (Computer* OR Web OR Website* OR Internet OR Multimedia OR Interactive OR Computerized OR Computerised OR Online OR Smartphone OR Chatt OR "mobile phone" OR "email" OR "Smartphone app*" OR "Application for a smartphone" OR "Mobile phone application*" OR "cell phone application" OR "technology-assisted") | 74773 |
| 20 | | DE "Psychotherapy" OR DE "Behavior Therapy" OR DE "Brief Psychotherapy" OR DE "Client Centered Therapy" OR DE "Cognitive Behavior | 143249 |

| | | |
|------------------------------|--|--------------|
| | Therapy" OR DE "Cognitive Therapy" OR DE "Dialectical Behavior Therapy" OR DE "Exposure Therapy" OR DE "Implosive Therapy" OR DE "Reciprocal Inhibition Therapy" OR DE "Systematic Desensitization Therapy" OR DE "Anger Control" OR DE "Acceptance and Commitment Therapy" OR DE "Cognitive Therapy" OR DE "Behavior Modification" OR DE "Counseling" OR DE "Self Help Techniques" OR DE "Group Counseling" OR TI ("Cognitive behavior*" OR "Cognitive behaviour*" OR "dialectical behavior" OR "dialectical behaviour" OR "Acceptance and Commitment therapy" OR Ccbt OR CBT OR DBT OR ACT OR "minimal therapist support" OR "guided self-help" OR "supervised self-help" OR "minimal contact therap*" OR "interpersonal therapy OR "behaviour therapy"" or "behaviour therapy" OR psychotherapy or "psychological therap*") | |
| 21 | 18 AND 19 and 20 1 Limiters - Publication Year: 2013-2015 Narrow by Methodology: - treatment outcome/clinical trial 9 AND 20 | 83 |
| Uppdaterad 2016-12-27 | | |
| | 18 AND 19 and 20 Publication Year: 2015-; Methodology: - Systematic Review, META ANALYSIS Publication Year: 2015-; Methodology: CLINICAL TRIAL, TREATMENT OUTCOME | 19 76 |

Rad: 107

Tillstånd: Vuxna med paniksyndrom

Åtgärd: Panikfokuserad psykodynamisk korttidsterapi (PFPP)

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda panikfokuserad psykodynamisk korttidsterapi till vuxna med paniksyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Åtgärden ger måttlig effekt på andel som svarar på behandling (respons). Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt till begränsat.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Paniksyndrom är en psykiatrisk diagnos som innebär att man får plötsliga och återkommande panikattacker och att man oroar sig mycket för att få fler attacker. Typiskt för en panikattack är att den kulminerar inom 10 minuter. Många personer med paniksyndrom utvecklar även s.k. agorafobi. Agorafobi innebär att man undviker situationer som kan utlösa panikattacker, exempelvis platser med folkträngsel, resor med buss, tåg eller tunnelbana och biobesök.

Korttidsbehandling med psykodynamisk terapi (korttids-PDT) fokuserar på affekter och patientens känslouttryck i terapin. Man arbetar bland annat med så kallat motstånd, tolkar mönster i patientens agerande, lyfter fram det som händer i terapistrelationen och ger utrymme för patientens önskningar, drömmar och fantasier. I PDT läggs stor vikt vid relationen som utvecklas mellan terapeut och klient, och hur klientens problematik manifesterar sig i den relationen. Korttidsterapi innebär att terapeuten och patienten träffas en till två gånger i veckan med totalt 10–30 möten. Panikfokuserad psykodynamisk korttidsterapi (PFPP) är en särskild form av korttids-PDT med fokus på paniksyndrom. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad korttidsbehandling med psykodynamisk terapi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med paniksyndrom ger panikfokuserad korttids-PDT

- högre andel som uppnår respons jämfört med tillämpad avslappning (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som uppnår respons jämfört med KBT (begränsat vetenskapligt underlag)

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av panikfokuserad korttids-PDT på andelen som uppnår respons jämfört med KBT hos vuxna med paniksyndrom, på lång sikt.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av panikfokuserad korttids-PDT på symtomminskning jämfört med KBT hos vuxna med paniksyndrom, på kort och lång sikt.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av panikfokuserad korttids-PDT på symtomminskning jämfört med tillämpad avslappning hos vuxna med paniksyndrom på lång sikt.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter. En studie rapporterar allvarliga biverkningar men det är oklart kring mildare former av biverkningar.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 3 randomiserade kontrollerade studier [1-3]. Slutsatserna baseras på 385 personer för effektmåttet symtomförändring efter behandling och 54 personer vid 6-månadersuppföljning samt 385 personer för effektmåttet andel med respons efter behandling och 54 personer vid 6-månadersuppföljning.

I båda studierna fick interventionsgruppen psykodynamisk korttidsterapi riktat mot paniksyndrom enligt standardiserat protokoll. Kontrollgruppen i ena studien fick tillämpad avslappning och i den andra studien fick kontrollgruppen sedvanlig KBT-behandling inklusive exponering.

Pågående studier: En pågående studie som startade 2013 beräknas bli färdig 2017 identifierades. Rekrytering av 216 personer till en trearmad randomiserad studie; arm 1(95): Panic Control Treatment (PCT) eller Panic-Focused Psychodynamic Psychotherapy (PFPP), arm 2 (95): patienten får efter information välja mellan de två alternativen in arm 1, arm 3 (26): väntelista. Behandlingstiden är 12 veckor.

De två studierna som tillkommit sedan riktlinjerna för vård vid depression och ångest 2010 har metodologiska svagheter varför det övergripande stödet för korttids-PDT vid paniksyndrom fortfarande anses vara osäkert [1, 2].

En senare publicerad översikt [4] har exkluderats eftersom den enda studien på korttids-PDT som ingår i översikten redan är inkluderad i underlaget ([1]). Ytterligare en översikt exkluderades eftersom den enda PDT-studien som ingick inte var PFPP [5].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas analys av bortfall [3] och viktiga statistiska mått såsom interaktionseffekter mellan grupperna [1]. Samtliga studier saknar genomgång av hur man kartlade eventuella bieffekter av behandlingen. Information om statistisk grund för randomisering enligt 2:1 saknas [1]. Oklart hur blindningen testades i samtliga studier. Det saknas överlag konfidensintervall över effektstorlekar i samtliga studier.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Beutel, ME, Scheurich, V, Knebel, A, Michal, M, Wiltink, J, Graf-Morgenstern, M, et al. Implementing panic-focused psychodynamic psychotherapy into clinical practice. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2013; 58(6):326-34.
2. Milrod, B, Chambless, DL, Gallop, R, Busch, FN, Schwalberg, M, McCarthy, KS, et al. Psychotherapies for panic disorder: a tale of two sites. *J Clin Psychiatry*. 2015.
3. Milrod, B, Leon, AC, Busch, F, Rudden, M, Schwalberg, M, Clarkin, J, et al. A randomized controlled clinical trial of psychoanalytic psychotherapy for panic disorder. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(2):265-72.
4. Pompoli, A, Furukawa, TA, Imai, H, Tajika, A, Efthimiou, O, Salanti, G. Psychological therapies for panic disorder with or without agoraphobia in adults: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4:CD011004.
5. Imai, H, Tajika, A, Chen, P, Pompoli, A, Furukawa, TA. Psychological therapies versus pharmacological interventions for panic disorder with or without agoraphobia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 10:CD011170.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1 | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|-------------------------------|---|---|--|---|--|
| A – Symtomförändring efter avslutad behandling, mätt med PDSS | 49+39+81=169 (2) #1 #3 Jämfört med tillämpad avslappning | Poäng på PDSS=9,0 #1 | 3,9 poäng mindre på PDSS för I, p=0,002 till fördel för I #1 p=0,025 till fördel för K (Penn) samt p>0,05 (Cornell) #3 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) Publikationsbias (-1) | 3 riktningar, en studie fördel I, en grupp fördel K och en grupp, ej signifikant |
| | 54+81+81=216 (2) #2 #3 Jämfört med KBT | Poäng på PDSS=4,56 #2 | 1,82 poäng mindre på PDSS för K, oklart p-värde #2 p=0,009 till fördel för K (Penn) och p>0,05 (Cornell) #3 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) Publikationsbias (-1) | I ca 40% fördel för K, resten ej signifikant eller p-värde ej angivet |
| B. Symtomförändring vid 6 månadersuppföljning, mätt med PDSS | 54 (1) #2 Jämfört med KBT (#1 anger att de genomfört detta mått men anger ej några data) | 5.0 | -0.84 | -17% | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Publikationsbias (-1) | En liten studie med metodologiska brister |
| C. Andel med respons (%) (≥40% reduktion på PDSS) efter avslutad behandling | 169 (3) #1#3 Jämfört med tillämpad avslappning | 30-63,2% | 24-41,1 procentenheter till fördel för I 15,6 procentenheter till fördel för K | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Publikationsbias (-1) | Signifikant till fördel för I i två av grupperna. |
| | 216 (3) #2 #3 Jämfört med KBT | 61-72,2% | 13,4-25 procentenheter till fördel för K (2 grupper) 6,1 procentenhet till fördel för I (1 grupp) | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Publikationsbias (-1) | Ej signifikant eller p-värde inte angivet. |
| D. Andel med respons (%) (≥40% reduktion på PDSS) vid 6 månadersuppföljning | 54 (1) #2 Jämfört med KBT (#1 anger att de genomfört detta mått men anger ej några data) | 55.6% | 5.6% | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Publikationsbias (-1) | En liten studie med metodologiska brister |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | A. Symtomförändring efter avslutad behandling, mätt med PDSS | B. Symtomförändring vid 6 månadersuppföljning, mätt med PDSS | C. Andel med respons (≥40% reduktion på PDSS) efter avslutad behandling | D. Andel med respons (≥40% reduktion på PDSS) vid 6 månadersuppföljning | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|--------------------|---------------|---|---|--|---|--|---|---|---|
| 1 | Milrod et al. 2007 | RCT | 49 patienter med paniksyndrom. 69% kvinnor. 77% med komorbid agorafobi. 18% parallell läkemedelsbehandling. Medelålder 33 år. | I: Psykodynamisk korttidsterapi (PFPP, n=26) K: Tillämpad avslappning, manualbaserad (n=23) | Baslinje vs 12 veckor I: 13.2 vs 5.1 K: 12.2 vs 9.0 p = 0,002 för skillnad mellan grupperna SMD mellan grupperna = 0.95 | | I: 73% K: 39% p = 0,016 för mellangruppskillnad | | Effektmått A: Måttlig Effektmått C: Måttlig | |
| 2 | Beutel et al. 2013 | RCT | 54 patienter med paniksyndrom. 57% kvinnor. 74% med komorbid agorafobi. 22% med parallell läkemedelsbehandling. Medelålder 36 år. | I: Psykodynamisk korttidsterapi (PFPP, n=36) K: Kognitiv Beteendeterapi (n=18) | Baslinje vs 12 veckor I: 12.29 vs 6.38 K: 13.11 vs 4.56 p-värde mellan grupperna redovisas ej. SMD mellan grupperna redovisas ej | Baslinje vs 6 månader I: 12.29 vs 5.84 K: 13.11 vs 5.0 p-värde mellan grupperna redovisas ej. SMD mellan grupperna redovisas ej | I: 47.2% K: 72.2% p = 0.15 för mellangruppskillnad | I: 50.0% K: 55.6% p = 0.78 för mellangruppskillnad | Effektmått A: Hög Effektmått B: Hög Effektmått C: Hög Effektmått D: Hög | |
| 3 | Milrod et al. 2015 | RCT | 201 patienter med paniksyndrom. 68% kvinnor. Medianålder 39 år. 72% arbetande. 79% med komorbid agorafobi. 2 sites, Weill Cornell Medical College (Cornell, n=98) och University of Pennsylvania (Penn, n=102). | I: Psykodynamisk korttidsterapi (PFPP, n=81) K1: KBT enligt modifierad Panic Control Therapy protokollet (n=81) K2: Tillämpad avslappning, manualbaserad (n=39) | Baslinje vs 12 veckor Exakta medelvärden redovisas ej. Cornell hade liknande behandlingseffekter av K1, K2 och I (p>0,16) Penn hade signifikanta bättre be- | | Övergripande resultat: I: 59% K1: 63% K2: 46% P-värde ej rapporterat. Cornell: I: 71.1% K1: 65% | | Effektmått A: Hög Effektmått C: Hög | Påtagliga site-skillnader som påverkar trovärdigheten i resultaten. |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|---|---|--|--|
| | | | Behandlingarna gavs under 19-24 sessioner under 12 veckor. | handlingseffekter av K1 (p=0,009) och K2 (p=0,025) jämfört med I. | K2: 30% P =0,007 I vs K2: 0,003 K1 vs K2: 0,01 Penn: I: 47,6% K1: 61% K2: 63,2% P =0,37 | | |
|--|--|--|--|---|---|--|--|

PFPP=panic-focused psychodynamic psychotherapy enligt Milrod 1997 (Manual of panic-focused psychodynamic psychotherapy)

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-12, Uppdaterad 2017-01-25

Ämne: Rad 107

| | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|------------------------------|------------|---|----------------------------|
| 1. | Mesh/FT | ("Panic Disorder"[Mesh]) OR (((panic disorder*[tiab] OR panic attack*[tiab] OR panic syndrome*[tiab] OR panic*[ti]) NOT medline[sb])) | 6940 |
| 2. | | "Psychotherapy, Psychodynamic"[Mesh] OR "Psychoanalytic Therapy"[Mesh] OR psychodynamic[tiab] OR psychoanaly*[tiab] | 25004 |
| 3. | | 1 AND 2 | 106 |
| Uppdaterad 2017-01-25 | | | |
| 4. | | 3 Publication date from 2015/01/01 | 12 |

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Datum: 2015-02-05, Uppdaterad 2017-01-25

Ämne: Rad 107 Panik – Psykodynamisk terapi

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|------------------------------|------------|---|---|
| 1. | | panic:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 2086 |
| 2. | | "Psychoanalytic Therapy" OR "Play Therap*" OR psychodynamic OR psychoanaly* | 664 |
| 3. | | 1 AND 2 | 14 |
| 4. | | CDSR | 0 |
| 5. | | DARE | 0 |
| 6. | | HTA | 0 |
| 7. | | CENTRAL | 14 |
| Uppdaterad 2017-01-25 | | | |
| 8. | | 1 AND 2 Publication Year from 2015 | 5 CDSR 1 CENTRAL 4 |

Rad: 108

Tillstånd: Vuxna med paniksyndrom

Åtgärd: Antidepressiva läkemedel

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda behandling med antidepressiva läkemedel till vuxna med paniksyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Åtgärden ger måttlig till stor effekt på paniksymtom jämfört med placebo och ingen skillnad i effekt jämfört med KBT. Läkemedelsbehandling kan ge biverkningar, och TCA i högre doser kan ge allvarligare biverkningar än SSRI.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Paniksyndrom innebär att en person får plötsliga och återkommande panikattacker och att personen oroar sig mycket för att få fler attacker. Typiskt för en panikattack är att den kulminerar inom 10 minuter. Många personer med paniksyndrom utvecklar även s.k. agorafobi. Agorafobi innebär att man undviker situationer som kan utlösa panikattacker, exempelvis platser med folkträngsel, resor med buss, tåg eller tunnelbana och biobesök.

Åtgärden är behandling med antidepressiva läkemedel.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med paniksyndrom ger

- SSRI (citalopram undantaget) en måttlig minskning av paniksymtom (SMD 0,45 till 0,60) jämfört med pillerplacebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag).
- Citalopram ingen påvisad skillnad på paniksymtom (SMD 0,23, KI -0,13; 0,59) jämfört med pillerplacebo (begränsat vetenskapligt underlag)
- Venlafaxin en måttlig minskning av paniksymtom (SMD 0,50, KI 0,31; 0,69) jämfört pillerplacebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag).
- TCA (klomipramin eller imipramin) en stor minskning av paniksymtom (SMD 0,74 till 0,87) jämfört pillerplacebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag).
- SSRI ingen påvisad skillnad på paniksymtom jämfört med KBT (SMD 0,20, KI -0,69; 1,09) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

- SSRI ingen påvisad skillnad på tolerabilitet (RR 0,75, KI 0,45; 1,25) jämfört med KBT (begränsat vetenskapligt underlag)
- TCA ingen påvisad skillnad på paniksymtom jämfört med KBT (SMD - 0,13, KI -0,40; 0,14) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- TCA ingen påvisad skillnad på andel som uppnår respons (RR 1,27, KI 0,80; 1,96) jämfört med KBT (begränsat vetenskapligt underlag)
- TCA ingen påvisad skillnad på andel som uppnår remission (RR 1,14, KI 0,82; 1,59) jämfört med KBT (begränsat vetenskapligt underlag)
- TCA ingen påvisad skillnad på tolerabilitet (RR 1,08, KI 0,61; 1,89) jämfört med KBT (begränsat vetenskapligt underlag)

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av KBT på andel som uppnår remission eller respons på kort sikt jämfört med SSRI.

Effekten av samtliga antidepressiva läkemedel på paniksymtom är kliniskt relevant.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter men samtliga preparat och deras biverkningar är kända sedan tidigare.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 2 systematiska översikter. Slutsatserna baseras på 6 535 patienter för paniksymtom vid behandling med SSRI (exklusive citalopram), 603 patienter för paniksymtom vid behandling med citalopram, 3 192 patienter för paniksymtom vid behandling med venlafaxin och 901 patienter för paniksymtom vid behandling med TCA [1].

Jämförelser med SSRI för symptom baseras på 242 personer och för tolerabilitet på 334 personer. Jämförelser med TCA för symptom baseras på 342 personer, för respons på 192 personer, för remission på 151 personer och för tolerabilitet på 334 personer [2].

I den första inkluderade systematiska översikten behandlades personer med paniksyndrom med SSRI, venlafaxin eller TCA [1]. Alla SSRI utom citalopram hade en signifikant bättre effekt än pillerplacebo.

I jämförelsen mellan SSRI och pillerplacebo ingår det, förutom patienter med paniksyndrom, även patienter med generaliserat ångestsyndrom eller social fobi i studierna. En tidigare publicerad systematisk översikt på enbart patienter med paniksyndrom är dock samstämmig med den inkluderade översikten och bekräftar den positiva effekten av SSRI trots att personer med andra ångestdiagnoser ingick i studierna [3].

I de två studierna med citalopram kunde det sammanvägda resultatet inte påvisa skillnad på paniksymtom jämfört med pillerplacebo.

I den andra inkluderade systematiska översikten behandlades personer med paniksyndrom med olika antidepressiva läkemedel och jämfördes mot KBT [2]. Ingen skillnad kunde påvisas på paniksymtom, respons, remission eller tolerabilitet mellan behandlingarna.

En uppdaterad sökning genomfördes på Socialstyrelsen 2017-01. Det ledde till att de tidigare jämförelserna mot antidepressiva läkemedel [4] ersattes med en senare publicerad systematisk översikt [2].

Inga systematiska översikter hittades vid litteratursökningen som redovisar effekter på lång sikt.

Saknas någon information i studierna?

Information om utfall på lång sikt, liksom utfall på remission saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Bandelow, B, Reitt, M, Rover, C, Michaelis, S, Gorlich, Y, Wedekind, D. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 2015; 30(4):183-92.
2. Imai, H, Tajika, A, Chen, P, Pompoli, A, Furukawa, TA. Psychological therapies versus pharmacological interventions for panic disorder with or without agoraphobia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 10:CD011170.
3. Mitte, K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *J Affect Disord.* 2005; 88(1):27-45.
4. Cuijpers, P, Sijbrandij, M, Koole, SL, Andersson, G, Beekman, AT, Reynolds, CF, 3rd. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry.* 2013; 12(2):137-48.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1 | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|-------------------------------|--|---|--|--|--|
| Symtom SSRI vs pillerplacebo (citalopram undantaget) | 48 RCT (6535) #1 | | Cohens d=0.45-0.60 | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överförbarhet (-1) | Liten till måttlig effekt för I, 17/48 RCT (1859/6535 deltagare) på paniksyndrom |
| Symtom citalopram vs pillerplacebo | 603 (2) #1 | | Cohens d=0.23 (-0.13 till 0.59), p=0.2 | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Precision (-1) Blandade brister (-1) | Studierna av citalopram är de enda av SSRI som inte visade statistiskt signifikant skillnad mot placebo. |
| Symtom venlafaxin vs pillerplacebo | 19 (3192) #1 | | Cohens d=0.50 (0.31 till 0.69) | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överförbarhet (-1) | Måttlig effekt för venlafaxin, 5/19 RCT (946/3192 deltagare) på paniksyndrom |
| Symtom TCA vs pillerplacebo | 10 (901) #1 | | Cohens d=0.74-0.87 | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet (-1) | Stor effekt för I Alla 10 RCT (n=901) är på paniksyndrom |
| Symtom SSRI vs KBT | 242 patienter (5 RCT), #2 | | SMD = 0,20 (-0,69 till 1,09) (#2) | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet (-1) | Ej påvisbar skillnad |
| Respons SSRI vs KBT | 277 patienter (5 RCT), #2 | | | RR = 1,03 (0,54 till 1,96) (#2) | Otilräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) Oprecisa data (-1) | Ej påvisbar skillnad |
| Remission SSRI vs KBT | 334 patienter (6 RCT), #2 | | | RR = 1,17 (0,85 till 1,61) (#2) | Otilräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) Oprecisa data (-1) | Ej påvisbar skillnad |
| Tolerabilitet SSRI vs KBT | 334 patienter (6 RCT), #2 | | | RR = 0,75 (0,45 till 1,25) (#2) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Oprecisa data (-1) | Ej påvisbar skillnad |
| Symtom TCA vs KBT | 342 patienter (5 RCT), #2 | | SMD = -0,13 (-0,40 till 0,14) (#2) | | Måttligt starkt vetenskapligt | Studiekvalitet (-1) | Ej påvisbar skillnad |

| | | | | | | | |
|--------------------------|---------------------------|--|--|---------------------------------|--|---|----------------------|
| | | | | | underlag ⊕⊕⊕○ | | |
| Respons TCA vs KBT | 192 patienter (4 RCT), #2 | | | RR = 1,27 (0,8 till 1,96) (#2) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Oprecisa data (-1) | Ej påvisbar skillnad |
| Remission TCA vs KBT | 151 patienter (3 RCT), #2 | | | RR = 1,14 (0,82 till 1,59) (#2) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Oprecisa data (-1) | Ej påvisbar skillnad |
| Tolerabilitet TCA vs KBT | 430 patienter (5 RCT), #2 | | | RR = 1,08 (0,61 till 1,89) (#2) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Oprecisa data (-1) | Ej påvisbar skillnad |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Symtom, efter behandling | Effektmått B – Respons efter behandling | Effektmått C – Remission efter behandling | Effektmått D – Tolerabilitet | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|--|---|---|---|---|---|------------------------------|--|---|
| 1 | Bandelow, 2015 | SÖ sökt till oktober 2013 232 publikationer på 234 studier har inkluderats i hela översikten (n=37333). Av dessa är 110 RCT på läkemedel, varav 50 på SSRI, 19 på venlafaxin och 10 på TCA (n=28051). | Vuxna patienter med paniksyndrom, social fobi eller generaliserat ångestillstånd, diagnostiserade enligt DSM. Medelålder, könsfördelning eller annan patientkaraktäristika redovisas inte i SÖ. | Medelbehandlingslängd inom parentes K: pillerplacebo SSRI: I1: citalopram (9 veckor) I2: escitalopram (12 veckor) I3: fluoxetin (12 veckor) I4: fluvoxamin (10 veckor) I5: paroxetin (12 veckor) I6: sertralin (14 veckor) SNRI: I7: venlafaxin (12 | Hamilton Anxiety Scale för paniksyndrom (PD) och generaliserat ångestsyndrom (GAD), LSAS för social fobi (SAD) (eller andra skalor om dessa inte var tillgänglig) Jämförelser mot pillerplacebo sammanslaget över paniksyndrom, GAD och SAD (inom paren- | | | | Måttlig risk för bias: risk för bias i ingående RCT:er har gjorts men redovisas inte i SÖ (men det redovisas att 84,4 % av läkemedelsstudierna använde ITT-analyser); deltagarnas karaktäristika beskrivs inte | Jämförelserna med kontroll, pillerplacebo, gjordes enbart utifrån de studier som inkluderade kontrollbetingelsen. Antalet studier och deltagare är högre i inomgruppsjämförelserna. Doser redovisas inte för de antidepressiva läkemedlen. Cohen's d (95 % KI) inomgruppseffekter i paniksyndrom (antal RCT och deltagare inom parentes) K (36, 3096): 1.02 (0.78-1.25) |

| | | | | | | | | |
|--|--|--|---|---|--|--|--|--|
| | | | veckor) | tes anges total antalet RCT, andel RCT och andel deltagare från PD-studier) | | | | 11 (2, 393): 1.06 (0.41-1.71) 12 (1, 125): 0.89 (0.63-1.15) 13 (4, 361): 2.27 (1.10-3.43) 14 (6, 229): 1.26 (0.79-1.74) 15 (8, 1262): 2.16 (1.56-2.77) 16 (3, 256): 1.53 (0.34-2.72) 17 (5, 946): 2.43 (1.54-3.31) 18 (7, 444): 1.85 (1.10-2.60) 19 (6, 548): 1.55 (1.24-1.86) |
| | | | TCA: I8: klomipramin (12 veckor) I9: imipramin (9 veckor) | I1 vs K (2 RCT, 100%, 100%): d=0.23 (-0.13 till 0.59), p=0.2 I2 vs K (6 RCT, 16.7%, 8.8 %): d=0.45 (0.26 till 0.63), p<0.0001 I3 vs K (4 RCT, 25%, 62.7%): d=0.56 (0.07 till 1.05), p=0.025 I4 vs K (12 RCT, 50%, 28.3%): d=0.60 (0.43 till 0.78), p<0.0001 I5 vs K (19 RCT, 36.8%, 38%): d=0.56 (0.41 till 0.70), p<0.0001 I6 vs K (7 RCT, 28.6%, 18%): d=0.54 (0.38 till 0.70), p<0.0001 I7 vs K (19 RCT, 26.3%, 29.6%): d=0.50 (0.31 till 0.69), p<0.0001 I8 vs K (5 RCT, | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|---|---------------|--|--|---|--|--|--|--|-----------------------|--|
| | | | | | 100%, 100%): d=0.87 (0.43 till 1.31), p<0.0001 I9 vs K (5 RCT, 100%, 100%): d=0.74 (0.46 till 1.01), p< 0.0001 | | | | | |
| 2 | Imai, 2016 | SÖ med 11 RCT. Sök- ningen gjord 11 september 2015. | Patienter med paniksyndrom (med eller utan agorafobi) dia- gnosticerade enligt diagnostiska kriterier, äldre än 18 år | K: KBT I1: Läkemedel (SSRI eller SNRI) I2: Läkemedel (TCA) | I1 vs K (5 RCT, 242 patien- ter): SMD = 0,20 (-0,69 till 1,09), ingen påvisad skill- nad. Mätt med något av: frekvens av panikat- tacker, Cli- nical Global Impression (CGI), Agoraphobic questionnaire eller Fear Questionnaire Agorapobia Subscale I2 vs K (5 RCT, 342 patien- ter): SMD = - 0,13 (-0,40 till 0,14), ingen påvisad skill- nad. Mätt med något av: CGI, Agoraphobic Cognitions Question- naire, Panic Disorder Severity | I1 vs K (5 RCT, 277 patienter): RR = 0,97 (0,51 till 1,86) I2 vs K (4 RCT, 192 patienter): RR = 0,79 (0,51 till 1,25) | I1 vs K (6 RCT, 334 patienter): RR = 0,85 (0,62 till 1,17) I2 vs K (3 RCT, 151 patienter): RR = 0,88 (0,63 till 1,22) | Avhopp oavsett anledning I1 vs K (6 RCT, 334 patien- ter): RR = 1,33 (0,80 till 2,22) I2 vs K (5 RCT, 430 patien- ter): RR = 0,93 (0,53 till 1,64) | Måttlig risk för bias | Hela SÖ omfattar 16 RCT som jämfört anti- depressiva läkemedel och bensodiazepiner mot KBT |

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|-------------------------------------|--|--|--|--|
| | | | | Scale, Brief Scale of Anxiety | | | | |
|--|--|--|--|-------------------------------------|--|--|--|--|

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-02-10 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Ämne: Paniksyndrom, Läkemedelsbehandling (SSRI, tricykliska antidepressiva), vuxna | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | Mesh/FT | ("Panic Disorder"[Mesh] or panic disorder*[ti] or panic attack*[ti] or ((panic disorder*[tiab] or panic attack*[tiab])) NOT Medline[sb])) | 7994 |
| 2. | Mesh/FT | "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] or antidepressive second generation[tiab] or antidepressive agents second generation[tiab] or "Antidepressive Agents"[Majr] or antidepressive agent*[tiab] or antidepressant*[tiab] or "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh] or tricyclic antidepress*[tiab] | 93027 |
| 3. | FT | "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Melatonin/agonists"[Mesh] or melatonin agonist*[tiab] or antidepress*[tiab] OR alaproclate [Supplementary Concept] or alaproclate[tiab] or Citalopram[MeSH Term] or Clomipramine[MeSH Term] or duloxetine [Supplementary Concept] or femoxetine[Supplementary Concept] or Fenfluramine[MeSH Term] or Trazodone[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept] or vortioxetine [Supplementary Concept] or Zimeldine [MeSH Term] or Amoxapine [MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[tiab] or Clomipramine [tiab] or duloxetine[tiab] or femoxetine[tiab] or Fenfluramine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or indalpine[tiab] or milnacipran[tiab] or Norfenfluramine[tiab] or olanzapine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or Trazodone[tiab] or venlafaxine[tiab] or vortioxetine[tiab] or Zimeldine[tiab] or agomelatine[tiab] or escitalopram[tiab] OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] or "Amitriptyline"[Mesh] or amitriptyline[tiab] or "mirtazapine" [Supplementary Concept] or mirtazapine[tiab] | 88618 |
| 4. | | 2 OR 3 | 110585 |
| 5. | | adolescen*[ti] or child*[ti] or youth*[ti] or pediatric*[ti] or paediatric*[ti] | 836205 |
| 6. | | 1 AND 2 NOT 3 | 1345 |
| 7. | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2005/01/01, English | 29 |
| 8. | | Randomized Controlled Trial, Publication date from 2008/01/01 | 32 |
| 9. | | 4 NOT Medline[sb] AND randomized[tiab] Publication date from 2008/01/01 | 10 |

| Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-02-10 | | | |
|---|------------------|--|----------------------------|
| Ämne: Paniksyndrom, Läkemedelsbehandling med antidepressiva (SSRI, tricykliska) | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| | FT/ti, ab, kw | (Antidepressive or antidepressant* or pharmacotherapy or tricyclic*): ti or (alaproclate or Citalopram or Clomipramine or duloxetine or femoxetine or Fenfluramine or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or Amoxapine or indalpine or milnacipran or Norfenfluramine or olanzapine or Paroxetine or Sertraline or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or agomelatine or escitalopram OR "Serotonin Uptake Inhibitor*" or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or SSRI* or "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" or amitriptyline or mirtazapine or "tricyclic antidepress*"): ti,ab,kw | 17231 |
| | FT/ti, ab, kw | [Panic Disorder] explode all trees OR ("panic disorder*" or "panic attack*" or "panic syndrome"):ti,ab,kw | 1885 |
| | FT/ti | adolescen* or child* or youth* or pediatric* or paediatric*:ti | 54894 |
| | | 1 AND 2 NOT 3 Publication Year from 2005 | CDSR 5 DARE 6 HTA 1 |
| | | 1 AND 2 NOT 3 Publication Year from 2008 | CENTRAL 62 |

Rad: 109

Tillstånd: Vuxna med paniksyndrom

Åtgärd: Bensodiazepiner

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|-----------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör inte erbjuda behandling med bensodiazepiner till vuxna med paniksyndrom.

Motivering till rekommendation

Balansen mellan åtgärdens positiva effekt på tillståndet och biverkningar är ogynnsam. Bensodiazepiner är beroendeframkallande och det finns risk för toleransutveckling. Annan effektiv behandling finns.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Paniksyndrom innebär att en person får plötsliga och återkommande panikattacker och att personen oroar sig mycket för att få fler attacker. Typiskt för en panikattack är att den kulminerar inom 10 minuter. Många personer med paniksyndrom utvecklar även så kallad agorafobi. Agorafobi innebär att man undviker situationer som kan utlösa panikattacker, exempelvis platser med folkträngsel, resor med buss, tåg eller tunnelbana och biobesök.

Åtgärden är bensodiazepiner.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Läkemedelsbehandling med lugnande medel (bensodiazepiner) kan befria vuxna med paniksyndrom från panikattacker (evidensstyrka 1).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Bensodiazepiner ger betydande problem i form av biverkningar, beroende eller förvärrade symtom efter en tids behandling [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

Enligt SBU har bensodiazepinerna alprazolam och klonazepam effekt vid 5–8 veckors behandling (NNT 5, konfidensintervall 4–7) [2]. När behandlingen med alprazolam avslutas gradvis ökar dock risken för att panikattackerna kommer oftare än före behandlingen (rebound). Den relativa risken är 5,2. Personer som behandlats med alprazolam löper också 9 gånger större risk att drabbas av ett utsättningssyndrom jämfört med placebobehandlade. Utsätt-

ningssyndromen kan yttra sig som obehagliga känselstörningar, förvirring, sensoriska störningar och luktförnimmelser [2]. Studierna med klonazepam har varit kortare, och behandlingarna har avslutats långsammare. Risken för rebound har därmed varit lägre. Därför är det svårt att jämföra benägenheten för utsättningsproblem mellan de två preparaten [2]. Det finns dock starkt stöd för att patienter kan utveckla ett fysiskt beroende redan under en normal lång behandling. Risken för tillvänjning är problematisk med tanke på paniksyndromets långdragna karaktär [2].

Inga nya relevanta studier har tillkommit utifrån den uppdaterade litteratursökningen.

Saknas någon information i studierna?

–

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. SBU. Behandling av ångestsyndrom, volym 1. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2005. SBU-rapport nr 171/1.
2. SBU. Behandling av ångestsyndrom, volym 2. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2005. SBU-rapport nr 171/2.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-02-15
 Ämne: Paniksyndrom, intervention med bensodiazepiner, vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1. | Mesh/FT | ("Panic Disorder"[Mesh] or panic disorder*[ti] or panic attack*[ti] or ((panic disorder*[tiab] or panic attack*[tiab]) NOT Medline[sb])) | 7994 |
| 2. | Mesh/FT | "Benzodiazepines"[Mesh] or Benzodiazepine*[tiab] or bensodiazepine*[tiab] or BDZ[tiab] or oxazepam[tiab] or diazepam[tiab] or lorazepam[tiab] or alprazolam[tiab] or nitrazepam[tiab] | 77474 |
| 3. | | 1 AND 2 | 884 |
| 4. | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2005/01/01 | 12 |
| 5. | | Randomized Controlled Trial, Publication date from 2008/01/01 | 14 |
| 6. | | 4 NOT Medline[sb] AND randomized[tiab] Publication date from 2008/01/01 | 5 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-02-15

Ämne: Paniksyndrom, intervention med bensodiazepiner, vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|-----------------------|--|------------------------------------|
| 1. | Mesh/FT/ti, ab, kw | [Panic Disorder] explode all trees OR ("panic disorder*" or "panic attack*" or "panic syndrome"):ti,ab,kw | 11885 |
| 2. | Mesh/FT/ti, ab, kw | [Benzodiazepines] explode all trees or Benzodiazepine* or bensodiazepine* or BDZ or oxazepam or diazepam or lorazepam or alprazolam or nitrazepam"):ti,ab,kw | 12702 |
| 3. | | 1 AND 2 Publication date from 2005/01/01 | CDSR 9 DARE 4 HTA 0 |
| 4. | | 2 AND 5 NOT 3 Publication date from 2008/01/01 | CENTRAL 31 |

Rad: 110

Tillstånd: Vuxna med paniksyndrom

Åtgärd: Antidepressiva läkemedel och kognitiv beteendeterapi (KBT) som kombinationsbehandling

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|-------------------|-----------------------------------|-----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och kognitiv beteendeterapi (KBT) till vuxna med paniksyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Åtgärden ger liten till måttlig, men övergående, effekt på andel som svarar på behandling (respons) respektive diagnosfrihet (remission). Det vetenskapliga underlaget är starkt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Paniksyndrom innebär att en person får plötsliga och återkommande panikattacker och att personen oroar sig mycket för att få fler attacker. Typiskt för en panikattack är att den kulminerar inom 10 minuter. Många personer med paniksyndrom utvecklar även s.k. agorafobi. Agorafobi innebär att man undviker situationer som kan utlösa panikattacker, exempelvis platser med folkträngsel, resor med buss, tåg eller tunnelbana och biobesök.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid.

Vid ångestsyndrom är KBT inriktad på att förändra dysfunktionella tanke-mönster och beteenden som vidmakthåller ångestsyndromet genom negativ förstärkning. Behandlingen inkluderar exponering, kognitiv omstrukturering, coping och problemlösning. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad kognitiv beteendeterapi.

Åtgärden är antidepressiva läkemedel och KBT som kombinationsbehandling.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid paniksyndrom hos vuxna ger kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och KBT efter 2–4 månader

- högre andel som uppnår remission (relativ risk RR 1,30, 95% konfidensintervall, KI 1,10–1,54) jämfört med placebo och KBT som kombinationsbehandling (starkt vetenskapligt underlag)
- högre andel som uppnår respons (RR 1,17, KI 1,04–1,32) jämfört med placebo och KBT som kombinationsbehandling (starkt vetenskapligt underlag)
- liten ökning av funktionsnivå (SMD 0,37, KI -0,65;-0,10) jämfört med placebo och KBT som kombinationsbehandling (starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som uppnår remission jämfört med antidepressiva läkemedel som monoterapi (begränsat vetenskapligt underlag)
- högre andel som uppnår respons (RR 1,28, KI 1,08–1,52) jämfört med antidepressiva läkemedel som monoterapi (begränsat vetenskapligt underlag)
- måttlig ökning av social funktionsnivå (SMD -0,47 KI -0,89;-0,05) jämfört med antidepressiva läkemedel som monoterapi (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som uppnår remission eller respons jämfört med KBT som monoterapi (begränsat vetenskapligt underlag).

Vid paniksyndrom hos vuxna ger kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och KBT efter 6–24 månader

- ingen påvisad skillnad i andelen som uppnår remission eller respons jämfört med placebo och KBT som kombinationsbehandling (starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som uppnår remission eller respons jämfört med KBT som monoterapi (begränsat vetenskapligt underlag)
- högre andel som uppnår remission eller respons (RR 1,61, KI 1,23–2,11) jämfört med antidepressiva läkemedel som monoterapi (begränsat vetenskapligt underlag).

Vid paniksyndrom hos vuxna ger kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och KBT

- högre andel som avbryter behandlingen (RR 2,43, KI 1,23–4,81) jämfört med placebo och KBT som kombinationsbehandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- högre andel som avbryter behandlingen (RR 7,46, KI 1,73–32,26) jämfört med KBT som monoterapi (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som avbryter behandlingen på grund av biverkningar jämfört med antidepressiva läkemedel som monoterapi (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Antidepressiva läkemedel är förknippat med preparatberoende biverkningar. Kombinationsbehandlingen gav högre grad av avhopp på grund av biverkningar.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt med 17 randomiserade kontrollerade studier [1]. Slutsatserna baseras på 1 032 personer för andelen som uppnår respons efter 2–4 månaders behandling, 952 personer för andelen som uppnår remission efter 2–4 månaders behandling, 665 personer för avbrytande av behandling på grund av biverkningar, 374 personer för social funktionsnivå 2–4 månader efter avslutad behandling och 507 personer för andelen som uppnår respons eller remission 6–24 månader efter avslutad behandling. Samtliga studier var placebokontrollerade kombinationsbehandlingar.

För tilläggseffekt av KBT till antidepressiva läkemedel baseras slutsatserna på 669 personer och för tilläggseffekten av läkemedel till KBT på 352 personer.

I samtliga studier fick interventionsgruppen KBT-inriktad behandling individuellt och antidepressiva läkemedel. Kontrollgruppen erhöll antingen en identisk psykologisk behandling men istället för antidepressiva läkemedel fick de placebo alternativt läkemedel eller KBT som monoterapi. Inga placebokontrollerade studier med IPT eller PDT hittades.

Den systematiska översikten är från 2007. Litteraturgranskning av senare publicerade studier gav endast en studie av tillräcklig kvalitet för att granskas [2]. Resultaten från denna studie pekade i samma riktning som den inkluderade systematiska översikten. Följande studier har exkluderats främst för att de antingen inte var placebokontrollerade, hade sub-optimal KBT eller inte inkluderade psykologisk behandling [3–13]. Ytterligare tre studier exkluderades eftersom populationen bestod av behandlingsresistenta personer med paniksyndrom [14–16].

Saknas någon information i studierna?

Den systematiska översikten är mycket detaljerad och noggrant genomförd. Vi bedömer inte att det saknas någon viktig information som kan påverka slutsatserna.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Furukawa, TA, Watanabe, N, Churchill, R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (1):CD004364.
2. Marchand, A, Coutu, MF, Dupuis, G, Fleet, R, Borgeat, F, Todorov, C, et al. Treatment of panic disorder with agoraphobia: randomized placebo-controlled trial of four psychosocial treatments combined with imipramine or placebo. *Cogn Behav Ther.* 2008; 37(3):146-59.
3. van Apeldoorn, FJ, Timmerman, ME, Mersch, PP, van Hout, WJ, Visser, S, van Dyck, R, et al. A randomized trial of cognitive-behavioral

- therapy or selective serotonin reuptake inhibitor or both combined for panic disorder with or without agoraphobia: treatment results through 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(5):574-86.
4. Van Apeldoorn, FJ, Van Hout, WJ, Timmerman, ME, Mersch, PP, den Boer, JA. Rate of improvement during and across three treatments for panic disorder with or without agoraphobia: cognitive behavioral therapy, selective serotonin reuptake inhibitor or both combined. *J Affect Disord*. 2013; 150(2):313-9.
 5. van Apeldoorn, FJ, van Hout, WJ, Mersch, PP, Huisman, M, Slaap, BR, Hale, WW, 3rd, et al. Is a combined therapy more effective than either CBT or SSRI alone? Results of a multicenter trial on panic disorder with or without agoraphobia. *Acta Psychiatr Scand*. 2008; 117(4):260-70.
 6. Nations, KR, Smits, JA, Tolin, DF, Rothbaum, BO, Hofmann, SG, Tart, CD, et al. Evaluation of the glycine transporter inhibitor Org 25935 as augmentation to cognitive-behavioral therapy for panic disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73(5):647-53.
 7. Hendriks, GJ, Keijsers, GP, Kampman, M, Hoogduin, CA, Oude Voshaar, RC. Predictors of outcome of pharmacological and psychological treatment of late-life panic disorder with agoraphobia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012; 27(2):146-50.
 8. Koszycki, D, Taljaard, M, Segal, Z, Bradwejn, J. A randomized trial of sertraline, self-administered cognitive behavior therapy, and their combination for panic disorder. *Psychological medicine*. 2011; 41(2):373-83.
 9. King, AL, Valenca, AM, de Melo-Neto, VL, Freire, RC, Mezzasalma, MA, Silva, AC, et al. Efficacy of a specific model for cognitive-behavioral therapy among panic disorder patients with agoraphobia: a randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J*. 2011; 129(5):325-34.
 10. Wedekind, D, Broocks, A, Weiss, N, Engel, K, Neubert, K, Bandelow, B. A randomized, controlled trial of aerobic exercise in combination with paroxetine in the treatment of panic disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2010; 11(7):904-13.
 11. Otto, MW, McHugh, RK, Simon, NM, Farach, FJ, Worthington, JJ, Pollack, MH. Efficacy of CBT for benzodiazepine discontinuation in patients with panic disorder: Further evaluation. *Behaviour research and therapy*. 2010; 48(8):720-7.
 12. Simon, NM, Otto, MW, Worthington, JJ, Hoge, EA, Thompson, EH, Lebeau, RT, et al. Next-step strategies for panic disorder refractory to initial pharmacotherapy: a 3-phase randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70(11):1563-70.
 13. Marcus, SM, Gorman, J, Shear, MK, Lewin, D, Martinez, J, Ray, S, et al. A comparison of medication side effect reports by panic disorder patients with and without concomitant cognitive behavior therapy. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(2):273-5.
 14. Freire, RC, Zugliani, MM, Garcia, RF, Nardi, AE. Treatment-resistant panic disorder: a systematic review. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2016; 17(2):159-68.
 15. Payne, LA, White, KS, Gallagher, MW, Woods, SW, Shear, MK, Gorman, JM, et al. Second-Stage Treatments for Relative Nonresponders to Cognitive Behavioral Therapy (Cbt) for Panic Disorder with or without Agoraphobia-Continued Cbt Versus Ssri: A Randomized Controlled Trial. *Depress Anxiety*. 2016; 33(5):392-9.

16. Campbell-Sills, L, Roy-Byrne, PP, Craske, MG, Bystritsky, A, Sullivan, G, Stein, MB. Improving outcomes for patients with medication-resistant anxiety: effects of collaborative care with cognitive behavioral therapy. *Depress Anxiety*. 2016; 33(12):1099-106.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|-------------------------------------|--|---|--|---|--|
| A. Andel med respons efter 2-4 månaders behandling | 1032 (17)#1 | 232/482 med respons (48%) | 10% minskning av respons i kontrollgruppen jmf med interventionsgruppen | RR: 1.17 (95% KI; 1.04-1.32) till fördel för I | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | Jämfört med psykologisk behandling + placebopiller |
| B. Andel i remission efter 2-4 månaders behandling | 952 (15) #1 | 163/443 i remission (37%) | 12% minskning i remission i kontrollgruppen jmf med interventionsgruppen | RR: 1.30 (95% KI; 1.10-1.54) till fördel för I | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | |
| C. Avhopp pga. biefekter | 665 (9) #1 | 9/313 som hoppar av behandling (3%) | 7% minskning av avhopp pga. biefekter jmf med interventionsgruppen | RR: 2.43 (95% KI; 1.23-4.81) till nackdel för I | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Precision (-1) | |
| D. Social funktionsnivå 2-4 månader efter avslutad behandling | 374 (10) #1 | Medelvärde: 1.907 | 0.39 i medelvärdesskillnad | SMD -0.37 (95% KI; -0.65 – -0.10) till fördel för I | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | |
| E. Andel med respons/Remission 6-24 månader efter avslutad behandling | 507 (8)#1 | 105/253 med respons/Remission (42%) | 4% minskning av respons/Remission i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen | RR: 0.93 (95% KI; 0.76-1.15) ej sign. skillnad. | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | |
| A. Andel med respons efter 2-4 månaders behandling | 669 (11)#1 Jämfört med läkemedel som monoterapi | | | RR: 1.28 (95% KI; 1.08-1.52) till fördel för I | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Blandade brister (-1) Precision (-1) | Kombination bättre |
| B. Andel i remission efter 2-4 månaders behandling | | | | RR: 1.12 (95% KI; 0.84-1.48) ej sign. | | | Kombination =monoterapi |
| C. Avhopp pga. biefekter | | | | Ingen skillnad | | | Ingen skillnad |
| D. Social funktionsnivå 2-4 månader efter avslutad behandling | | | | SMD -0.47 (95% KI; -0.89 – -0.05) till fördel för I | | | Kombination bättre |
| E. Andel med respons/Remission 6-24 månader efter avslutad | | | | RR: 1.61 (95% KI; 1.23 – 2.11) till fördel för I | | | Kombination bättre |

| | | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|---|---------------------------------|
| behandling | | | | | | | |
| A. Andel med respons efter 2-4 månaders behandling | 352 (5)#1 Jämfört med psykologisk behandling som monoterapi | | | RR: 1.09 (95% KI; 0.91-1.32) ej sign. | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Blandade brister (-1) Precision (-1) | Kombination =monoterapi |
| B. Andel i remission efter 2-4 månaders behandling | | | | RR: 1.22 (95% KI; 0.99-1.51) ej sign. | | | Kombination =monoterapi |
| C. Avhopp pga. biefekter | | | | RR: 7.46 (95% KI; 1.73-32.26) till nackdel för I | | | Kombination sämre än monoterapi |
| D. Social funktionsnivå 2-4 månader efter avslutad behandling | | | | Ej redovisat | | | |
| E. Andel med respons/Remission 6-24 månader efter avslutad behandling | | | | RR: 0.97 (95% KI; 0.71 - 1.33) ej sign. | | | Kombination =monoterapi |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patient-population | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | A. Andel med respons ^A efter 2-4 månaders behandling | B. Andel i remission ^B efter 2-4 månaders behandling | C. Avhopp pga. bieffekter | D. Social funktionsnivå 2-4 månader efter avslutad behandling ^C | E. Andel med respons ^A / remission ^B 6-24 månader efter avslutad behandling | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|-----------------------|---------------|--|--|---|---|---|--|---|---|-----------|
| 1 | Furu-kawa et al. 2007 | SÖ | Totalt 17 studier, 1032 patienter med paniksyndrom. Majoriteten av patienter var kvinnor i 30-årsåldern som hade lidit av paniksyndrom mellan 5-10 år. Majoriteten av patienter i analysen hade agorafobi. | I: Psykologisk behandling + antidepressiva läkemedel (tricykliska preparat, SSRI eller MAO-hämmare) K: Psykologisk behandling + placebo Samtliga studier använde sig av individuell kognitiv beteendeterapi med interventioner såsom interoceptiv exponering, in vivo exponering, avslappning samt kognitiva interventioner. | RR: 1.17 (95% KI; 1.04-1.32) till fördel för I | RR: 1.30 (95% KI; 1.10-1.54) till fördel för I | RR: 2.43 (95% KI; 1.23-4.81) till nackdel för I | SMD -0.37 (95% KI; -0.65 – -0.10) till fördel för I | RR: 0.93 (95% KI; 0.76-1.15) ej sign. skillnad. | Effektmått A: Låg Effektmått B: Låg Effektmått C: Måttlig Effektmått D: Låg Effektmått E: Låg | |

| | | | | | | | | | | |
|--|--|---|--|---|--|---|--|---|--|--|
| | | <p>Totalt 11 studier, 669 patienter med paniksyndrom.</p> <p>Pga. publikationsbias exkluderades 4 studier som innehöll psykodynamiskt inriktad terapi vilket gav totalt 7 studier med 519 patienter</p> | <p>K: Antidepressiva läkemedel I: Psykologisk behandling + antidepressiva läkemedel</p> <p>Samtliga studier använde sig av individuell kognitiv beteendeterapi med interventioner såsom interoceptiv exponering, in vivo exponering, avslappning samt kognitiva interventioner.</p> <p>De läkemedel som användes var Tricykliska preparat, SSRI eller MAO-hämmare.</p> | <p>RR: 1.28 (95% KI; 1.08-1.52) till fördel för I</p> | <p>RR: 1.12 (95% KI; 0.84-1.48) ej sign.</p> | <p>Ingen skillnad</p> | <p>SMD -0.47 (95% KI; -0.89 – -0.05) till fördel för I</p> | <p>RR: 1.61 (95% KI; 1.23 – 2.11) till fördel för I</p> | <p>Effektmått A: Måttlig Effektmått B: Måttlig Effektmått C: Måttlig Effektmått D: Måttlig Effektmått E: Måttlig</p> | |
| | | <p>Totalt 5 studier, 352 patienter med paniksyndrom.</p> | <p>K: Psykologisk behandling I: Psykologisk behandling + antidepressiva läkemedel</p> <p>Samtliga studier använde sig av individuell kognitiv beteendeterapi med interventioner såsom interoceptiv exponering, in vivo exponering, avslappning samt kognitiva interventioner.</p> <p>De läkemedel som användes var Tricykliska preparat, SSRI eller MAO-hämmare.</p> | <p>RR: 1.09 (95% KI; 0.91-1.32) ej sign.</p> | <p>RR: 1.22 (95% KI; 0.99-1.51) ej sign.</p> | <p>RR: 7.46 (95% KI; 1.73-32.26) till nackdel för I</p> | <p>Ej redovisat</p> | <p>RR: 0.97 (95% KI; 0.71 – 1.33) ej sign.</p> | <p>Effektmått A: Måttlig Effektmått B: Måttlig Effektmått C: Måttlig Effektmått D: Måttlig Effektmått E: Måttlig</p> | |

A: Respons definierades som minst 40% reduktion på skalan PDSS eller CGI-S, CGI-I <3 eller 50% reduktion i panikfrekvens/fobi eller FQ Agoraphobia. B: Remission definierades som CGI-S<3 eller annan skala. C: Social funktionsnivå mättes med skalan SDS, SAS-SR eller annan skala.

Litteratursökning

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-02-05, Uppdaterad 2017-03-08
Ämne: Panik – kombinationsbehandling

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1 | | panic:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 2086 |
| 2 | | multimodal or combined or combination or integration or integrated or add-on or adjuvant:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 148401 |
| 3 | | 1 AND 2 | 295 |
| 4 | | CDSR | 4 |
| 5 | | DARE | 10 |
| 6 | | HTA | 0 |

Uppdaterad 2017-03-08

| | | | |
|--|--|----------------------------------|----|
| | | 3 AND Publication date from 2015 | 29 |
| | | CDSR | 3 |
| | | CENTRAL | 26 |

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-12, Uppdaterad 2017-03-08
Ämne: Panik – kombinationsbehandling

| | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|---|------------|--|----------------------------|
| 1 | Mesh/FT | ("Panic Disorder"[Mesh]) OR (((panic disorder*[tiab] OR panic attack*[tiab] OR panic syndrome*[tiab] OR panic*[ti]) NOT medline[sb]))) | 6940 |
| 2 | | "Psychotherapy"[Mesh] OR psychologic*[tiab] OR cognitive behav*[tiab] OR psychotherapy*[tiab] OR behavior therap*[tiab] OR behaviour therap*[tiab] | 342970 |
| 3 | | 1 AND 2 | 1685 |
| 4 | | drug therap*[tiab] or drug intervention*[tiab] or Drug treatment*[tiab] or medication[tiab] or Pharmacotherap*[tiab] or Pharmacological intervention*[tiab] or Pharmacological treatment*[tiab] or pharmacological therap*[tiab] OR "Antidepressive Agents"[Mesh] or antidepressive agent*[tiab] or antidepressant*[tiab] | 293090 |
| 5 | | "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Melatonin/agonists"[Mesh] or melatonin agonist*[tiab] or antidepress*[tiab] OR alaproclate [Supplementary Concept] or alaproclate[tiab] or Amoxapin[MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[MeSH Term] or Clomipramine[MeSH Term] or duloxetine [Supplementary Concept] or femoxetine[Supplementary Concept] or Fenfluramine[MeSH Term] or Trazodone[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept] or vortioxetine [Supplementary Concept] or Zimeldine [MeSH Term] or Amoxapine [MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[tiab] or Clomipramine [tiab] or duloxetine[tiab] or femoxetine[tiab] or Fenfluramine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or indalpine[tiab] or milnacipran[tiab] or Norfenflu- | 84126 |

| | | | |
|------------------------------|--|---|------------|
| | | ramine[tiab] or olanzapine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or Trazodone[tiab] or venlafaxine[tiab] or vortioxetine[tiab] or Zimeldine[tiab] or agomelatine[tiab] or escitalopram[tiab])) OR ("Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5-Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab]) | |
| 6 | | Psychopharmacologic*[tiab] OR combin* [ti] OR combination therapy[tiab] OR multimodal treatment*[tiab] OR combined modality therap*[tiab] OR combined therap*[tiab] OR modality therap*[tiab] OR multimodal therap*[tiab] OR "Combined Modality Therapy"[Mesh:NoExp] | 337335 |
| 7 | | 4-6 (OR) | 639806 |
| 8 | | 7 AND 3 | 605 |
| 9 | | /Filters activated: Systematic Reviews | 39 |
| 10 | | /Filters activated: Randomized Controlled Trial | 119 |
| Uppdaterad 2017-03-08 | | | |
| | | 8 AND Publication date from 2015/01/01 | 43 |
| | | /Filters activated: Systematic Reviews, English | 8 |
| | | /Filters activated: Randomized Controlled Trial, English | 3 |
| | | 8 AND random*[tiab] NOT Medline[sb] | 10 |

Rad: 113

Tillstånd: Vuxna med social fobi

Åtgärd: Mindfulnessbaserad stressreduktion (MBSR)
eller mindfulnessbaserad kognitiv terapi (MBKT)

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda mindfulnessbaserad stressreduktion (MBSR) eller mindfulnessbaserad kognitiv terapi (MBKT) till vuxna med social fobi.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och det pågår studier.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Social fobi är en ångeststörning som innebär en överdriven rädsla inför ett flertal sociala situationer. Tillståndet påverkar varaktigt en persons funktionsförmåga socialt och är förknippat med svårt lidande. Tillståndet kan innebära att den drabbade personen starkt begränsas i sin livsföring genom att till exempel undvika aktiviteter på arbete, skola eller fritid som inbegriper interaktion med andra människor.

Mindfulness är en särskild meditationsteknik som bygger på att vara uppmärksam på det som händer i stunden. Personer som tar del av dessa insatser tränas i medveten närvaro, i att observera saker och ting som de är i stunden och i att vara i upplevelser i nuet utan att värdera eller döma. Mindfulness-träning omfattar både formella övningar, ofta med uppmärksamheten riktat mot andningen, och informell träning i att vara medvetet uppmärksam i vardagen. I forskning har man huvudsakligen undersökt effekterna av två strukturerade mindfulnessprogram: mindfulnessbaserad stressreduktion (Mindfulness-Based Stress Reduction, MBSR) och mindfulnessbaserad kognitiv terapi (Mindfulness-Based Cognitive Therapy, MBKT). De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på manualbaserad MBKT och MBSR.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av MBSR eller MBKT på symptom och funktionsnivå hos vuxna med social fobi jämfört med KBT eller fysisk aktivitet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre randomiserade kontrollerade studier(RCT) [1-3]. Slutsatserna baseras på 135 personer för symtom på social fobi och 82 personer för funktionsnivå. I de tre studierna som har granskats visas en minskning av symtom på social fobi och ökning av funktionsnivå jämfört med före och efter behandling. Effekten jämfört med KBT eller fysisk aktivitet är dock inte säkerställd. Utfallet vad gäller symtomförändring tenderar att vara lägre jämfört med KBT, men likvärdig jämfört med fysisk aktivitet.

Två av studierna jämförde MBKT eller MBSR med KBT i grupp [2, 3] och den tredje MBSR mot fysisk aktivitet [1]. Studierna baseras på relativt små deltagare och inga subgruppsanalyser har gjorts. En av studierna (med endast 26 patienter) använde sig av en crossover-design och undersökte även den sammanlagda effekten av MBKT och KBT i grupp, utförda i sekvens i den ena eller andra ordningen, samt uppföljningar efter sex och tolv månader [2].

De inkluderade tre studierna ingår även i en systematisk översikt av mindfulness- och acceptansbaserade behandlingar för social fobi [4]. Eftersom denna översikt inkluderade en blandning av mindfulness- och acceptansbaserade behandlingar har slutsatserna inte använts som grund för detta kunskapsunderlag.

En uppdaterad litteratursökning genomfördes på Socialstyrelsen 2017-01. Det ledde till att referenslistan uppdaterades med en publikation [5]. Enligt clinicaltrials.gov pågår det flera studier på området.

Saknas någon information i studierna?

I två av studierna användes flera utfallsmått utan att definierat ett primärt utfallsmått. Utfallsmått på funktionsnivå saknades i en av studierna. Ingen av studierna nämnde andelen patienter med negativt utfall. Samma studier angav andelen kliniskt signifikant förbättrade patienter och möjligen betyder avsaknaden av information om kliniskt signifikant försämrade patienter att inga sådana fanns i studierna. Subgruppsanalyser saknas. Information om effekter av MBKT eller MBKT för subgrupper som inte förbättrades av KBT saknas i de befintliga studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Jazaieri, H, Goldin, PR, Werner, K, Ziv, M, Gross, JJ. A randomized trial of MBSR versus aerobic exercise for social anxiety disorder. *J Clin Psychol.* 2012; 68(7):715-31.
2. Piet, J, Hougaard, E, Hecksher, MS, Rosenberg, NK. A randomized pilot study of mindfulness-based cognitive therapy and group cognitive-behavioral therapy for young adults with social phobia. *Scand J Psychol.* 2010; 51(5):403-10.

3. Koszycki, D, Benger, M, Shlik, J, Bradwejn, J. Randomized trial of a meditation-based stress reduction program and cognitive behavior therapy in generalized social anxiety disorder. *Behaviour research and therapy*. 2007; 45(10):2518-26.
4. Norton, AR, Abbott, MJ, Norberg, MM, Hunt, C. A systematic review of mindfulness and acceptance-based treatments for social anxiety disorder. *J Clin Psychol*. 2015; 71(4):283-301.
5. Goldin, PR, Morrison, A, Jazaieri, H, Brozovich, F, Heimberg, R, Gross, JJ. Group CBT versus MBSR for social anxiety disorder: A randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol*. 2016; 84(5):427-37.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--------------------------------------|--|---|--|---|--|--|---|
| A – Symtomförändring social ångest | Enligt LSAS: 79 (2), #1, #2 Enligt SIAS: 79 (2), #1, #2 Enligt SPS: 79 (2), #1, #2 Jämfört med KBT | 40,4-49,5 poäng 30,2-39,09 poäng 15,4 – 23,90 poäng | 13,8 poäng, fördel K (#1), 7,9 poäng, fördel I (#2) 0,12-3,9 poäng, fördel K 1,2-9,2 poäng, fördel K | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) Blandade brister (-1) | Förändringen i symtomförändring var 17,69 för I och 21,87 för K, ej signifikant skillnad. Cross-over design medger inte långtidsuppföljning |
| | Enligt LSAS 56 (1), #3 Enligt SIAS: 56 (1), #3 Jämfört med fysisk aktivitet | 61,4 poäng 34,56 poäng | 5,9 poäng, fördel I, ej signifikant 0,68 poäng, fördel I | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | |
| B – Funktionsnivå enligt SDS, UCLA-8 | 26 (1), #2 Jämfört med KBT | 12,92 (6,99) poäng | 3,42 poäng, fördel I, ns | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Cross-over design medger inte långtidsuppföljning |
| | 56 (1), #3 Jämfört med fysisk aktivitet | 22,77 (5,63)poäng | 0,67 poäng, fördel I, ns | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Blandade brister (-1) | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patient-population | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Symtomförändring social ångest | Effektmått B – Funktionsnivå | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|-------------------|--|---|---|------------------------------|----------------------------------|-----------|
| 1 | Koszycki, 2007 | RCT, 53 patienter | Vuxna med social fobi, generaliserad subtyp. Patienter rekryterade via annons. Kanada, 53% | I: Mindfulness-based stress reduction (MBSR) i grupp (n=26) 2,5 tim/vecka i 8 veckor (27,5 tim) K: KBT i grupp (n=27) | Social ångest (rädsla), expertskattad (LSAS-F), enligt ITT (mean (SD)) I: 28,9 (8,7) K: 23,0 (9,5) p=0,09 till fördel för K Cohen´s d=0,61 Social ångest (undvikande), expert- | | Effektmått A: Måttlig | |

| | | | | | | | | |
|---|----------------|-------------------|---|--|---|--|--|---|
| | | | kvinnor, medelålder 38,3 (±13,4). | 2,5 tim/vecka i 12 veckor (30 tim) | skattad (LSAS-A), enligt ITT (mean (SD)) I: 25,3 (9,0) K: 17,4 (8,3) p=0,009, till fördel för K Cohen's d=0,84 Rädsla för att interagera med andra, självskattad (SIAS) I: 34,1 (14,9) K: 30,2 (10,8) p=0,57 Cohen's d=0,30 Rädsla för att bli granskad och bedömd, självskattad (SPS) I: 24,6 (16,4) K: 15,4 (8,0) p=0,006 Cohen's d=0,68 | | | |
| 2 | Piet, 2010 | RCT, 26 patienter | Social fobi. 18-25 år. Patienter rekryterade via annons och remisser från allmänläkare, studenthälsa och psykiatri. Danmark. Cross over design, 69% kvinnor, medelålder 21,9 (±2,7) | I: Mindfulness-based cognitive therapy (MBKT) i grupp (n=14), 2 tim/vecka i 8 veckor (16 tim) K: KBT i grupp (GCBT) (n=12), 2 ggr individuellt (4 tim) + 2 tim/vecka i 12 veckor (24 tim) | Social ångest, baserat på LSAS (observationsskattning, kombinerad för rädsla och undvikande), enligt ITT (medel (SD)) I: 41,6 (19,4) K: 49,5 (14,5) ej statistiskt signifikant Rädsla för att interagera med andra, självskattad (SIAS) I: 39,21 (13,90) K: 39,09 (13,27) Ej signifikant skillnad Rädsla för att bli granskad och bedömd, självskattad (SPS) I: 25,09 (12,25) K: 23,90 (11,71) Ej signifikant skillnad | Shehan Disability Scale (SDS) I: 9.50 (7.38) K: 12.92 (6.99) Ej statistiskt signifikant | Effektmått A: Måttlig Effektmått B: Måttlig | LSAS: före behandling I: 59.29 (19.78) K: 71.37 (19.56) Förändringen i symptomförändring var 17,69 för I och 21,87 för K, dock ej signifikant i utfallsanalysen med ANCOVA. På grund av cross-over design kan långsiktig uppföljning (6 månader) inte användas. |
| 3 | Jazaieri, 2012 | RCT, 56 patienter | Social fobi, generaliserad subtyp. Vuxna. Patienter rekry- | I: Mindfulness-based stress reduction (MBSR) i grupp (n=31), en heldag + 2,5 tim/vecka i 8 | Social ångest enligt LSAS-SR (självskattad), (medel (SD)) I: 55,5 (18,5) K: 61,4 (28,6) ej statistiskt signifikant | UCLA-8 Loneliness Scale (ULS-8) I: 22.10 (3.03) K: 22.77 (5.63) | Effektmått A: Måttlig Effektmått B: Måttlig | LSAS-SR: 3 månedersuppföljning I: 55,6 (16,8) K: 54,9 (25,1) ej statistiskt signifi- |

| | | | | | |
|--|---|---|---|----------------------------|--|
| | terade via annons och remisser från psykiatri. Interventioner hos privata utförare (ej sjukvård). USA. Medelålder 32,9 (±8,4), 56% kvinnor. | veckor + dagliga övningar hemma K: Fysisk aktivitet (n=25). Gymkort i 2 mån, minst 2 individuella pass och 1 pass i grupp/vecka i 8 veckor | Social ångest enligt SIAS-S (självskattad) I: 33,88 (7,66) K: 34,56 (14,10) | Ej statistiskt signifikant | kant SIAS-S: 3 månaders-uppföljning, oklart |
|--|---|---|---|----------------------------|--|

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-29, Uppdaterad 2017-01-25

Ämne: Social fobi intervention med mindfulness

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1 | FT | social anxiety disorder*[tiab] OR social phobia*[tiab] or social anxiety[tiab] OR social phobic*[tiab] | 6050 |
| 2 | Mesh/FT | "Mindfulness"[Mesh] or mindfunes*[tiab] | 2239 |
| 3 | | 1 AND 2 | 27 |
| 4 | | Filters: Systematic Reviews | 3 |
| 5 | | Filters: Randomized Controlled Trial | 10 |
| 6 | | NOT Medline[sb] | 6 (3 valda) |

Uppdaterad 2017-01-25

| | | | |
|--|--|---|----|
| | | 1 AND 2 Publication date from 2014/12/01 | 19 |
| | | Filters: Systematic Reviews | 2 |
| | | Filters: Randomized Controlled Trial | 3 |
| | | NOT Medline[sb] AND random*[tiab] | 3 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-12-29, Uppdaterad 2017-01-25

Ämne: Social fobi intervention med mindfulness

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|---------------|---|----------------------------|
| 1 | FT/ti, ab, kw | "social phobia*" or "social anxiety disorder*" or "social phobic" | 911 |
| 2 | FT/ti, ab, kw | mindfulness | 752 |
| 3 | | 1 AND 2 | 12 CENTRAL 12 |

Uppdaterad 2017-01-25

| | | | |
|--|--|------------------------------------|----------------|
| | | 1 AND 2 Publication Year from 2015 | 3 CENTRAL 3 |
|--|--|------------------------------------|----------------|

Databas: PsycInfo Databasleverantör: EBSCO Datum: 2014-12-29, Uppdaterad 2017-01-25

Ämne: Social fobi intervention med mindfulness

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1 | DE/FT/ti | DE "Social Phobia" OR TI "social phobia*" or "social anxiety disorder*" or "social phobic" | 3909 |
| 2 | DE/FT/ti | DE "Mindfulness" OR TI mindfulness* | 4063 |
| 3 | | 1 AND 2 | 16 |

Uppdaterad 2017-01-25

| | | | |
|--|--|------------------------------------|---|
| | | 1 AND 2 Publication Year from 2015 | 9 |
|--|--|------------------------------------|---|

Rad: 114

Tillstånd: Vuxna med social fobi

Åtgärd: Kognitiv beteendeterapi (KBT)

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda kognitiv beteendeterapi till vuxna med social fobi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden ger mycket stor effekt på andelen som svarar på behandling (respons).

Kommentar: För personer med social fobi finns särskild anledning att överväga internetförmiddad KBT, med behandlarstöd, för motiverade personer.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Social fobi är en ångeststörning som innebär en överdriven rädsla inför ett flertal sociala situationer. Tillståndet påverkar varaktigt en persons funktionsförmåga socialt och är förknippat med svårt lidande. Tillståndet kan innebära att den drabbade personen starkt begränsas i sin livsföring genom att till exempel undvika aktiviteter på arbete, skola eller fritid som inbegriper interaktion med andra människor.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid.

Vid ångestsyndrom är KBT inriktad på att förändra dysfunktionella tanke-mönster och beteenden som vidmakthåller ångestsyndromet genom negativ förstärkning. Behandlingen inkluderar exponering, kognitiv omstrukturering, coping och problemlösning. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad kognitiv beteendeterapi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med social fobi ger KBT

- högre andel som uppnår respons jämfört med piller- eller psykologisk placebo (OR 4,21, KI 2,07; 8,98) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i respons jämfört med SSRI (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i symtomminskning på social fobi jämfört med SSRI (begränsat vetenskapligt underlag).

För vuxna med social fobi och internetförmedlad KBT har Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) dragit följande slutsatser:

- Det finns begränsat vetenskapligt underlag (en studie av hög kvalitet) för att internetförmedlad KBT med behandlarstöd på kort sikt har en effekt på kärnsymtom som åtminstone är likvärdig med effekten av KBT i grupp för vuxna med social ångest [1].
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag (en studie av hög kvalitet) för att internetförmedlad KBT med behandlarstöd på lång sikt har en effekt på kärnsymtom som åtminstone är likvärdig med effekten av KBT i grupp för vuxna med social fobi [1].
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag (två observationsstudier och en studie av hög kvalitet) för att internetförmedlad KBT med behandlarstöd har en gynnsam effekt på lång sikt för vuxna med social fobi.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vid internetförmedlad KBT är det otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma risken för komplikationer och biverkningar, se sidan 25 i SBU:s alert rapport 2013-02 [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [2], 4 randomiserade kontrollerade studier på SSRI jämfört med KBT [3-6] och 3 randomiserade kontrollerade studier på internetförmedlad KBT [7-9].

Slutsatserna på internetbaserad KBT baseras på studierna som ingår i SBU:s alert rapport 2013-02 [1] samt ytterligare en studie [8] från en uppdaterad sökning på Socialstyrelsen, 2015-06. Dessa studier har utvärderat internetförmedlad KBT med behandlarstöd via mejl eller motsvarande. För tabellering och information, se sidorna 12 till 17 [1] samt detta kunskapsunderlag.

Bland jämförelsegrupperna utvärderas i första hand placebo, både som pillerplacebo och som psykologisk placebo (patienten får en trovärdig psykologisk intervention som saknar specifika behandlingskomponenter).

Fyra studier jämför SSRI med olika typer av KBT [3-6]. Resultaten i studierna pekar isär. Två av studierna (få personer, individuell KBT enligt Clark och Wells protokoll) visar på fördel för KBT medan övriga två större studier (gruppbehandling eller exponeringsterapi) kan inte påvisa skillnad mellan behandlingarna.

Ytterligare en studie identifierades men har inte tabellerats eller evidensgraderats eftersom studien endast innehöll 6 personer i varje behandlingsarm [10]. Baserat på dessa få studier är evidensläget svagare för att kunna dra slutsatser om relativa fördelar mellan SSRI och KBT. Studier som jämför SSRI med KBT saknas.

För internetförd medlad KBT genomfördes en litteratursökning 2012-03 enligt SBU:s alert rapport 2013-02 och uppdaterades 2013-03 med avseende på patientnytta och 2012-10 med avseende på hälsoekonomi [1]. En uppdaterad sökning genomfördes på Socialstyrelsen 2015-06. I den uppdaterade sökning identifierades 4 studier, varav en studie inkluderades [8] och sammanvägdes med SBU:s alert-rapport [1]. Resterande tre studier exkluderades eftersom studierna saknade relevanta kontrollgrupper eller för att kontrollgruppen bestod av en icke etablerad psykologisk behandling (internetförd medlad IPT) [11-13].

Vid den uppdaterade sökningen utvärderades den nytillkomna studien [8] i relation till de tidigare två observationsstudierna med avseende på inomgruppseffekten, på lång sikt [7, 9]. Eftersom observationsstudierna saknade kontrollgrupper (kontrollgruppen erhöll aktiv behandling efter studiens slut) betraktas dessa studier enligt evidensgraderingsmetoden GRADE som otillräckliga. Dock kan resultaten och effektstorlekarna anses likvärdiga i alla tre studierna, varför observationsstudierna anses stödja resultaten i den nytillkomna studien och därmed en gynnsam effekt för internetförd medlad KBT med behandlarstöd på lång sikt för vuxna med social fobi.

Slutsatserna i detta underlag baseras på direkta jämförelser mellan KBT och de olika jämförelselalternativen, och är samstämmiga med resultat från andra publicerade systematiska översikter [14-18] och den nyligen publicerad nätverksmetaanalysen (direkta och indirekta jämförelser) [19] samt SBU rapporten från 2005 [20] vilka alla indikerar en gynnsam effekt av KBT som behandling av vuxna med social fobi.

Internetförd medlad KBT med behandlarstöd kan övervägas som en del av ett bredare utbud av psykologiska metoder vid social fobi hos vuxna patienter som är motiverade och efterfrågar denna behandlingsform.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas utfall på lång sikt i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. SBU. Internetförd medlad psykologisk behandling vid ångest- och förstämningssyndrom. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013. SBU Alert-rapport nr 2013-02. ISSN 1652-7151. <http://www.sbu.se>.
2. Hofmann, SG, Smits, JA. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(4):621-32.

3. Blomhoff, S, Haug, TT, Hellstrom, K, Holme, I, Humble, M, Madsbu, HP, et al. Randomised controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia. *Br J Psychiatry*. 2001; 179:23-30.
4. Clark, DM, Ehlers, A, McManus, F, Hackmann, A, Fennell, M, Campbell, H, et al. Cognitive therapy versus fluoxetine in generalized social phobia: a randomized placebo-controlled trial. *J Consult Clin Psychol*. 2003; 71(6):1058-67.
5. Davidson, JR, Foa, EB, Huppert, JD, Keefe, FJ, Franklin, ME, Compton, JS, et al. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61(10):1005-13.
6. Nordahl, HM, Vogel, PA, Morken, G, Stiles, TC, Sandvik, P, Wells, A. Paroxetine, Cognitive Therapy or Their Combination in the Treatment of Social Anxiety Disorder with and without Avoidant Personality Disorder: A Randomized Clinical Trial. *Psychother Psychosom*. 2016; 85(6):346-56.
7. Hedman, E, Andersson, G, Ljotsson, B, Andersson, E, Ruck, C, Mortberg, E, et al. Internet-based cognitive behavior therapy vs. cognitive behavioral group therapy for social anxiety disorder: a randomized controlled non-inferiority trial. *PLoS One*. 2011; 6(3):e18001.
8. Hedman, E, El Alaoui, S, Lindefors, N, Andersson, E, Ruck, C, Ghaderi, A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of Internet- vs. group-based cognitive behavior therapy for social anxiety disorder: 4-year follow-up of a randomized trial. *Behaviour research and therapy*. 2014; 59:20-9.
9. Carlbring, P, Nordgren, LB, Furmark, T, Andersson, G. Long-term outcome of Internet-delivered cognitive-behavioural therapy for social phobia: a 30-month follow-up. *Behaviour research and therapy*. 2009; 47(10):848-50.
10. Furmark, T, Tillfors, M, Marteinsdottir, I, Fischer, H, Pissioti, A, Langstrom, B, et al. Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59(5):425-33.
11. Tulbure, BT, Szentagotai, A, David, O, Stefan, S, Mansson, KN, David, D, et al. Internet-delivered cognitive-behavioral therapy for social anxiety disorder in romania: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2015; 10(5):e0123997.
12. Boettcher, J, Astrom, V, Pahlsson, D, Schenstrom, O, Andersson, G, Carlbring, P. Internet-based mindfulness treatment for anxiety disorders: a randomized controlled trial. *Behavior therapy*. 2014; 45(2):241-53.
13. Dagoo, J, Asplund, RP, Bsenko, HA, Hjerling, S, Holmberg, A, Westh, S, et al. Cognitive behavior therapy versus interpersonal psychotherapy for social anxiety disorder delivered via smartphone and computer: a randomized controlled trial. *J Anxiety Disord*. 2014; 28(4):410-7.
14. Wersebe, H, Sijbrandij, M, Cuijpers, P. Psychological group-treatments of social anxiety disorder: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(11):e79034.
15. Canton, J, Scott, KM, Glue, P. Optimal treatment of social phobia: systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012; 8:203-15.

16. Bandelow, B, Seidler-Brandler, U, Becker, A, Wedekind, D, Ruther, E. Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatments for anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2007; 8(3):175-87.
17. Cuijpers, P, Cristea, IA, Karyotaki, E, Reijnders, M, Huibers, MJ. How effective are cognitive behavior therapies for major depression and anxiety disorders? A meta-analytic update of the evidence. *World Psychiatry*. 2016; 15(3):245-58.
18. Cuijpers, P, Gentili, C, Banos, RM, Garcia-Campayo, J, Botella, C, Cristea, IA. Relative effects of cognitive and behavioral therapies on generalized anxiety disorder, social anxiety disorder and panic disorder: A meta-analysis. *J Anxiety Disord*. 2016; 43:79-89.
19. Mayo-Wilson, E, Dias, S, Mavranzouli, I, Kew, K, Clark, DM, Ades, AE, et al. Psychological and pharmacological interventions for social anxiety disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet Psychiatry*. 2014; 1(5):368-76.
20. SBU. *Behandling av ångestsyndrom, volym 2. En systematisk litteraturöversikt*. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2005. SBU-rapport nr 171/2.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-risk-reduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--------------------------------|--|-------------------------------|--|--|--|---|---|
| Respons, individuell/grupp KBT | 424 (7), #1 jämfört med piller-placebo eller psykologisk placebo | | | OR=4.21, 95% KI:2.07 till 8.98, p<.001 till fördel för I | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Blandade brister (-1) | Mycket stor effekt till fördel för KBT. |
| Symtom SSRI vs KBT | 392 (4), #2, 3, 4, 5 | | SMD=-0,87 (95 % KI: -1,45 till -0,29) till fördel KBT #2 SMD=0,17 till 0,27, ingen påvisad skillnad, #3 SMD= -0,78 (95 % KI: -1,46 till -0,10), t(38)=2,33 p=0,025 till fördel för KBT #4 SMD=-0,02 till 0,24, ingen påvisad skillnad, #5 | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överensstämmelse (-1) Precision (-1) | Ingen påvisad skillnad |
| Respons SSRI vs KBT | 352 (3), #2, 3, 5 | | | RR 0,50 (95 % KI: 0,29-0,84), till fördel för KBT #2 RR 1,22 (95 % KI: 0,83-1,80), ingen påvisad skillnad #3 RR 0,98 (95 % KI: 0,69-1,40), ingen påvisad skillnad #5 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överensstämmelse (-1) Precision (-1) | Ingen påvisad skillnad |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Symtom efter behandling, kontinuerliga mått | Respons, efter behandling | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|-----------------------|---|---|---|---|---|----------------------------------|--|
| 1 | Hofmann & Smits, 2008 | SÖ med 7 RCT inkl. 424 patienter med social ångest (fobi). SÖ utvärderar förutom KBT för social fobi även KBT för GAD, tvångs-syndrom och panik- | Patienter med social fobi enligt DSM-III_R eller DSM-IV. Åldersspann 18-65 år. Uppgifter om medelålder eller könsfördelning saknas. | K: Placebo i pillerform samt psykologisk placebo (stödsamtal, stödsamtal med utbildningsinslag) I: KBT (individuell/grupp) | | Respons definierat som CGI-I < 3; SPEDS-S <3 och SPED-C <3; två utfallsmått=RC; LSAS-SR > 50% förbättring | . | Effekt måttet baseras på en blandning av olika typer av kognitiva och/eller beteendeterapeutiska insatser samt behandlingsformat (grupp/individuell). Inget mått på heterogenitet mellan studier inom |

| | | | | | | | | |
|---|----------------|--|---|--|--|--|---|--|
| | | syndrom, och innehåller totalt 27 RCT inkl. 1496 patienter | | (KT n=43; KBT n=63; CCBT n=120; KBGT n=113; BT n=85) | | OR=4.21, 95% KI:2.07 till 8.98, p<.001 | | respektive ångestdiagnos uppges. ITT-analyser kunde inte göras eftersom nödvändiga uppgifter saknades i de ingående RCT. |
| 2 | Nordahl, 2016 | RCT Sökning utförd mellan t.o.m. mars 2007 | Vuxna (18-65 år) diagnostiserade med social fobi enligt DSM-IV. Medelålder 29,1 år, 56 % kvinnor (beräknade värden). | I: paroxetin (n=26) K: KBT (modifierad version av Clark & Wells behandlingsprotokoll) (n=24) Behandlingslängd 12 veckor. | Förändring i självskattade symtom enligt FNE: I vs K: -6,18 (95 % KI: -11,07 till -1,29), p=0,006 till fördel för KBT. I: SMD=0,59 K: SMD=1,96 I vs K: SMD=-0,87 (95 % KI: -1,45 till -0,29) till fördel KBT | Reliable Clinical Improvement baserat på självskattad Fear of Negative Evaluation. I: 43 % K: 86 % I vs K: RR 0,50 (95 % KI: 0,29-0,84), p=0.008. Fördel för KBT. | Medelhög risk för bias pga. avsaknad av adekvat blindning av KBT för patient och behandlare | Studien innehåller ytterligare två armar, KBT+paroxetin och piller-placebo. SMD är beräknat från M, SD och n i tabell 2. Studien redovisar också resultat från 12 månaders uppföljningen vilket var likartad effektstorleken som uppmättes efter behandlingen [Förändring i självskattade symtom enligt FNE: I vs K: -6,06 (95 % KI: -11,03 till -1,10) till fördel för KBT I: SMD=0,39 K: SMD=1,20 I vs K: SMD=-0,83 (95 % KI: -1,41 till -0,25) till fördel KBT] [Respons: I: 38 % K: 82 % I vs K: RR 0,47 (95 % KI: 0,26-0,83), p=0.010. Fördel för KBT.] |
| 3 | Blomhoff, 2001 | RCT | Vuxna (18-65 år) diagnostiserade med generaliserad | I: sertralin (n=93) K: exponeringsterapi (+pillerplacebo) (n=92) | Förändring i kliniker-skattade symtom enligt CGI-SP. | Respons definierad som 50 % förbättring av självskattade | Medelhög risk för bias pga. avsaknad av adekvat | |

| | | | | | | | | |
|---|----------------|-----|--|--|---|---|---|---|
| | | | social fobi enligt DSM-IV, ≥ 1 års duration, svårighet ≥ 4 enligt CGI-SP. Medelålder 40,4 år, 60,4 % kvinnor. | Behandlingslängd 24 veckor. | I vs K: SMD=0,27 (95 % KI: -0,02 till 0,56) Förändring i självskattade symtom enligt SPS. I vs K: SMD=0,17 (95 % KI: -0,12 till 0,46) | symtom enligt SPS, förbättring enligt klinikerskattad CGI-SP ≤ 2 och symtomsvårighet enligt klinikerskattad CGI-SP ≤ 3 . I: 40 % K: 33 % I vs K: RR 1,22 (95 % KI: 0,83-1,80), p=0,316 | blindning av exponering för patient och behandlare. | |
| 4 | Clark, 2003 | RCT | Vuxna (18-60 år) diagnosticerade med generaliserad social fobi enligt DSM-IV, ≥ 6 månaders duration. Medelålder 33,2 år, 52 % kvinnor. | I: fluoxetin (+självexponering) (n=20) K: KBT (enligt Clark & Wells behandlingsprotokoll) (n=20) Behandlingslängd 16 veckor. | Förändring i symtom mätt med en kompositsskala bestående av 7 symtomskattningsskalor, 1 klinikerskattad (ADIS-FA) och 6 självskattade (SPS, SIAS, LSAS, SPWSS, FQ-SPS, FNE). I vs placebo: SMD=0,21 K vs placebo: SMD=1,31 I vs K: -0,78 (95 % KI: -1,46 till -0,10), t(38)=2,33 p=0,025 till fördel för KBT | Medelhög risk för bias pga. avsaknad av adekvat blindning av KBT vs självexponering. | | |
| 5 | Davidson, 2004 | RCT | Vuxna (18-65 år) diagnosticerade med generaliserad social fobi enligt DSM-IV. | I: fluoxetin (n=57) K: KBT (comprehensive CBT; gruppbehandling) (n=60) Behandlingslängd 14 veckor. | Förändring i klinikerskattade symtom enligt BSPS. I vs placebo: SMD=0,4 (95 % KI: 0,02-0,77) | Klinikerskattad förbättring enligt CGI-Improvement ≤ 2 I: 50,9 % K: 51,7 % | Medelhög risk för bias pga. avsaknad av adekvat blindning av KBT. | Studien innehåller ytterligare tre armar, KBT+fluoxetin, KBT+ pillerplacebo och pillerplacebo. SMD är beräknat från M, SD och n i tabell 2. |

| | | | | | | |
|--|--|--|---|---|---|--|
| | | | Medelålder 36,5 år, 48,2 % kvinnor (beräk- nade värden). | K vs placebo: SMD=0,30 (95 % KI: - 0,07 till 0,66) I vs K: SMD=-0,02 (95 % KI: -0,38 till 0,35) Förändring i kliniker- skattade symtom enligt CGI-Severity. I vs placebo: SMD=0,42 (95 % KI: 0,04-0,80) K vs placebo: SMD=0,27 (95 % KI: - 0,07 till 0,67) I vs K: SMD=0,24 (95 % KI: -0,13 till 0,60) | I vs K: RR 0,98 (95 % KI: 0,69- 1,40), ingen påvisad skill- nad | |
|--|--|--|---|---|---|--|

CrI: credible interval

Summering av effekt och evidensstyrka, internetförmälad KBT

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1 | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|---|---|----------------|--|---|---|
| A: Symtom på social ångest (mätt med LSAS-SR) jämfört med gruppbehandling, 4-årsuppföljning | 126 (1) #1 | Före 74.0 4 år: 40.7 | d = 0.26 (95% KI: -0.09-0.61), ej signifikant | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Precision (-1) Överförbarhet (-1) | Endast en studie |
| B: Symtom på social fobi (mätt med SIAS) jämfört med gruppbehandling, 4-årsuppföljning | 126 (1) #1 | Före 49.3 4 år: 29.8 | d = 0.16 (95% KI: -0.19-0.51), ej signifikant | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Precision (-1) Överförbarhet (-1) | Endast en studie |
| C. Symtom på social fobi (mätt med LSAS-SR) jämfört med innan behandling, 2.5-5 årsuppföljning | 126 (1) #1 | | d = 1.34 (95% KI: 0.95-1.72), p < 0,001 | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Precision (-1) Överförbarhet (-1) | Inomgruppseffekt |
| C. Symtom på social fobi (mätt med LSAS-SR) jämfört med innan behandling, 2.5-5 årsuppföljning | 137 (2)#2 #3 | Ingen kontrollgrupp eftersom kontrollgruppen får behandling efter originalstudien slut. | d = 1.30-1.41, p < 0,001 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Saknar kontrollgrupp | Inomgruppseffekt Kohortstudie utan kontroll, otillräckligt med GRADE |

| | | | | | | | |
|---|--------------|--|--|--|--|---|---|
| D. Symtom på social fobi (mätt med SIAS) jämfört med innan behandling, 2.5-5 årsuppföljning | 126 (1) #1 | | d = 1.18 (95% KI: 0.79-1.54) p <0.,001 | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Precision (-1) Överförbarhet (-1) | Inomgruppseffekt |
| D. Symtom på social fobi (mätt med SIAS) jämfört med innan behandling, 2.5-5 årsuppföljning | 137 (2)#2 #3 | Ingen kontrollgrupp eftersom kontrollgruppen får behandling efter originalstudiens slut. | d = 0.95-1.32, p < 0,001 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Saknar kontrollgrupp | Inomgruppseffekt Kohortstudie utan kontroll, otillräckligt med GRADE |

LSAS-SR = Liebowitz Social Anxiety Scale – Self Rated, SIAS = Social Interaction Assessment Scale

Tabellering av inkluderade studier, internetförmedlad KBT

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | A-Symtom på social ångest | B-Symtom på social ångest | C. Symtom på social ångest | D. Symtom på social ångest | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|-----------------------|--|--|--|--|---|---|--|--|--|
| 1 | Hedman et al. 2014 | RCT, non-inferiority design 126 delta gare | Frivilliga vuxna med social ångeststörning. 77% via egenre- miss. 23% via hushålls- kare eller psykiater. Andel kvinnor: I: 38% K: 34% Ålder: I: 35.2 (11.1) K: 35.5 (11.6) 18% bortfall, 35 % som fram till uppfölj- ningstiden sökt an- nan behandling. Analysmetod: ITT. | I: internetför- medlad KBT, 15 textbaserade kapitel med be- handlarstöd via e-posteller mot- svarande under 15 veckor. K: KBT i grupp, 6 pati- enter per grupp, en individuell session + 14 gruppsessioner under 15 veckor (Heimbergs pro- tokoll). | mätt med LSAS- SR, jämfört med gruppbehandling, 4-årsuppföljning I: Före 65,0 Efter 4 år: 34,9 K: Före 74,0 Efter 4 år: 40.7 I vs. K, d = 0.26 (95% KI: -0.09- 0.61), ej signifi- kant Responders I: 56 % K: 65 % I vs. K, p=0,34 | mätt med SIAS, jämfört med gruppbehand- ling, 4-årsuppfölj- ning I: Före 46.2 Efter 4 år: 27.2 K: Före 49.3 Efter 4 år: 29.8 I vs. K, d = 0.16 (95% KI: -0.19- 0.51), ej signifi- kant. | mätt med LSAS-SR, före behandling jämfört med 2,5-5 årsuppfölj- ning, inom- gruppseffekt I: Före 65.0 Efter 4 år: 34.9 d = 1.34 (95% KI: 0.95-1.72), p < 0,001 | mätt med SIAS, före behandling jämfört med 2,5-5 årsuppföljning, in- omgruppseffekt I: Före 46.2 Efter 4 år: 27.2 d = 1.18 (95% KI: 0.79-1.54) p <0.,001 | Effektmått A: Låg Effektmått B: Låg Effektmått C: Måttlig Effektmått D: Måttlig | Effektmått C & D baseras på inom- gruppseffek- ten d.v.s. observat- ionsstudie utan kon- trollgrupp Responders definierat som minst 14 poäng reduktion + 44 poäng eller lägre vid uppfölj- ning (Jacobson Truax krite- riet) |
| 2 | Carlbring et al. 2009 | Ko- hort- studie 57 | Frivilliga vuxna med social fobi rekryte- rade via självanmä- lan. Studien är en | I: internetför- medlad KBT, 9 textbaserade | | | Före: 69.6 Efter 2.5 år: 35.2 | Före 42.1 Efter 2.5 år: 26.6 | Effektmått C: Måttlig Effektmått D: Måttlig | Effektmått C & D baseras på inom- |

| | | | | | | | | | | |
|---|--------------------|---|---|---|--|--|---|--|--|---|
| | | delta-gare | långtidsuppföljning som redovisar det sammanvägda resultatet från originalstudiens intervention och kontrollgrupp (kontrollgruppen erhöj samma behandling som interventionsgruppen efter studiens slut och författarna sammanvägde de båda grupperna). Totala antalet deltagare är 45 varav 65% är kvinnor. Medelålder: 32,6 år. 23% bortfall. 11.3% hade sökt annan behandling vid uppföljningen. | kapitel med behandlarstöd via e-post eller motsvarande under 9 veckor. | | | d = 1.41 (95% KI: 0.97-1.84), p < 0,001 | d = 1.11 (95% KI: 0.68-1.52), p < 0,001 | | gruppseffekten d.v.s. observationsstudie utan kontrollgrupp. |
| 3 | Hedman et al. 2011 | Ko-hortstudie med 80 deltagare (40 deltagare + 40 deltagare som först stått på väntelista och sedan erhöj | Frivilliga vuxna med social fobi rekryterade via självanmälan. Studien är en långtidsuppföljning av två studier. I den ena studien fick gruppen behandling direkt medan behandlingen i den andra studien var fördröjd 10 veckor. Denna studie analyserade de grupperna separat. 70% kvinnor, medelålder 35,3 år, 20% bortfall. I gruppen som fick behandling direkt hade 10% sökt annan behandling vid uppföljningen och i gruppen med fördröjd | I: internetförmedlad KBT, 9 textbaserade kapitel med behandlarstöd via e-post eller motsvarande under 9 veckor. | | | Behandling direkt: Före: 71.3 Efter 5 år: 41.5 d = 1.30 (95% KI: 0.77-1.79) p < 0,001 Fördröjd behandling: Före: 71.3 Efter 5 år: 36.3 d = 1.40 (95% KI: 0.86-1.90), p < 0,001 | Behandling direkt: Före: 51.0 Efter 5 år: 36.3 d = 0.95 (95% KI: 0.45-1.43), p < 0,001 Fördröjd behandling: Före: 46.5 Efter 5 år: 24.6 d = 1.32 (95% KI: 0.79-1.82), p < 0,001 | Effektmått C: Måttlig Effektmått D: Måttlig | Effektmått C & D baseras på inomgruppseffekten d.v.s. observationsstudie utan kontrollgrupp |

| | |
|---------------------------|--|
| lit be- hand- ling) | behandling var mot- svarande siffran 17.5%. |
|---------------------------|--|

LSAS-SR = Liebowitz Social Anxiety Scale – Self Rated, SIAS = Social Interaction Assessment Scale (Självskattad)

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-02-08 | | | |
|--|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Social fobi KBT | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | FT | social anxiety disorder*[tiab] OR social phobia*[tiab] or social anxiety[tiab] OR social phobic*[tiab] | 6686 |
| 2 | Mesh/FT | "Cognitive Therapy"[Mesh:NoExp] OR Behavior Therapy[Mesh:NoExp] OR cognitive behavior*[ti] OR ((CBT[tiab] OR cognitive therap*[tiab] OR cognitive behavio*[tiab] or behavior therap*[tiab] or behaviour therap*[tiab] or cognitive treatment[tiab] or behavior treatment[tiab] or behaviour treatment[tiab] or behavioral therap*[tiab]) NOT Medline[sb]) | 45731 |
| 3 | FT | (adolescen*[ti] or child*[ti] or internet[ti] or online[ti] or computerized[ti] or web*[ti]) | 760691 |
| 4 | | 1 AND 2 NOT 3 | 734 |
| 5 | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2005/01/01, English | 39 |
| 6 | | Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2008/01/01 to 2016/12/31 | 129 |
| 7 | | 4 NOT Meline[sb] AND randomized[tiab] | 25 |
| Uppdaterad 2016-12-27 | | | |
| | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2015/08/01, English | 7 |
| | | Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2015/08/01 | 16 |
| | | 4 NOT Meline[sb] AND randomized[tiab] | 30 |

| Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-02-05 | | | |
|--|--------------------|--|----------------------------|
| Ämne: Social fobi, intervention med KBT, vuxna | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT/ti, ab, kw | "social anxiety disorder*" or "social phobia*" or "social anxiety" or "social phobic*":ti | 878 |
| 2 | FT | CBT OR "cognitive therap*" OR "cognitive behavio*" or "behavior therap*" or "behaviour therap*" or "cognitive treatment" or "behavior treatment" or "behaviour treatment" or "behavioral therap*":ti | 5796 |
| 3 | FT | adolescen* or child* or internet or online or computerized or web*: ti | 51901 |
| 4 | | 1 AND 2 NOT 3 Publication date from 2005/01/01 | CDSR 0 DARE 0 HTA 0 |
| 5 | | 2 AND 5 NOT 3 Publication date from 2008/01/01 | CENTRAL 63 |
| Uppdaterad 2016-12-27 | | | |
| | | 1 AND 2 NOT 3 Publication date from 2014/01/01 | CDSR 1 DARE 0 HTA 0 |
| | | 2 AND 5 NOT 3 | CENTRAL 30 |

Publication date from 2014/01/01

Databas: PsycInfo Databasleverantör: EBSCO Datum: 2016-02-08
Ämne: Social fobi KBT

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1 | DE/FT/ti | DE "Social Phobia" OR "social anxiety disorder**" OR "social phobia*" or "social anxiety" OR "social phobic**" | 6030 |
| 2 | DE/FT/ti | MM "Cognitive Behavior Therapy" OR MM "Behavior Therapy" OR MM "Cognitive Therapy" OR TI (CBT OR "cognitive therap*" OR "cognitive behavio*" or "behavior therap*" or "behaviour therap*" or "cognitive treatment" or "behavior treatment" or "behaviour treatment" or "behavioral therap**") | 36976 |
| 3 | FT | (adolescen*[ti] or child*[ti] or internet[ti] or online[ti] or computerized[ti] or web*[ti]) | 879827 |
| 4 | | 1 AND 2 NOT 3 | 348 |
| 5 | | Publication year from 2005 Meta-analysis, systematic review | 5 |
| 6 | | Publication year from 2008 English Narrow by Methodology: treatment outcome/clinical trial | 44 |
| 7 | | 4 AND Randomized(ti, ab) Publication year from 2008 | 61 |
| 8 | | 6 OR 7 | 81 |

Uppdaterad 2016-12-27

| | | | |
|--|--|--|----|
| | | Publication year from 2015 Meta-analysis, systematic review | 2 |
| | | Publication year from 2015 English Narrow by Methodology: treatment outcome/clinical trial | 19 |
| | | 4 AND Randomized(ti, ab) Publication year from 2015 | 10 |

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-06-15
Ämne: Internetbaserad KBT vid depression, ångest, social fobi, paniksyndrom, posttraumatiskt stressyndrom

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1 | | Anxiety[MeSH] OR "Anxiety Disorders"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR Mood Disorders[MeSH] OR Anxiety[tiab] OR Depression[tiab] OR Depressive[tiab] OR Depressed[tiab] OR Panic[tiab] OR Phobic*[tiab] OR phobia[tiab] OR "Obsessive compulsive"[tiab] OR "Mood disorder**"[tiab] OR "compulsive hoarding"[tiab] OR "post-traumatic stress"[tiab] OR "anxiety disorder**"[tiab] OR dysthymia[tiab] | 499751 |
| 2 | | "Therapy, Computer-Assisted"[MeSH] OR "Computer-Assisted Instruction"[Mesh] OR "Internet"[Mesh:NoExp] OR "Multimedia"[Mesh] OR "Electronic Mail"[MeSH] OR "Cellular Phone"[Mesh] OR Computer[ti] OR Web[ti] OR Website[ti] OR | 220595 |

| | | | |
|------------------------------|------|--|---------|
| | | websites[ti] OR Internet[ti] OR Multimedia[ti] OR Interactive[ti] OR Computerized[ti] OR Computerised[ti] OR Online[ti] OR Smartphone[ti] OR Chatt[ti] OR "mobile phone"[ti] OR e-mail[ti] OR "Smartphone app*[ti] OR "Application for a smartphone"[ti] OR "Mobile phone application*[ti] OR "cell phone application"[ti] OR "technologyassisted"[ti] OR ((Computer[tiab] OR Web[tiab] OR Website[tiab] OR websites[tiab] OR Internet[tiab] OR Multimedia[tiab] OR Interactive[tiab] OR Computerized[tiab] OR Computerised[tiab] OR Online[tiab] OR Smartphone[tiab] OR Chatt[tiab] OR "mobile phone"[tiab] OR e-mail[tiab] OR "Smartphone app*[tiab] OR "Application for a smartphone"[tiab] OR "Mobile phone application*[tiab] OR "cell phone application"[tiab] OR "technology-assisted"[tiab]) NOT (Medline[SB] OR oldmedline[SB])) | |
| 3 | | "Psychotherapy"[Mesh] OR "Behavior Therapy"[Mesh] OR Cognitive Therapy[MeSH] OR "Directive Counseling"[Mesh] OR "Remote Consultation"[Mesh] OR "Self Care"[Mesh:NoExp] OR "therapy"[Subheading:NoExp] OR "Motivation"[Mesh] OR "Relaxation Therapy"[Mesh] OR Cognitive behavior[tiab] OR "Cognitive behaviour"[tiab] OR Cognitive behavioral[tiab] OR "Cognitive behavioural"[tiab] OR "dialectical behaviour"[tiab] OR "dialectical behaviour"[tiab] OR "Acceptance and Commitment therapy"[tiab] OR Ccbt[tiab] OR CBT[tiab] OR DBT[tiab] OR ACT[tiab] OR "minimal therapist support"[tiab] OR "guided self-help"[tiab] OR "supervised self-help"[tiab] OR "minimal contact therap*[tiab] OR "interpersonal therapy"[tiab] OR mindfulness[tiab] OR relaxation[tiab] OR psychodynamic[tiab] OR "social rhythm therapy"[tiab] OR ((therapy[tiab] OR "motivational interviewing"[tiab] OR intervention[tiab] OR interventions[tiab] OR treatment[tiab]) NOT (Medline[SB] OR Oldmedline[SB])) | 2404316 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 Filters activated: Publication date from 2013/03/01 to 2015/12/31, English, Danish, Norwegian, Swedish. | 1145 |
| 5 | | Systematic Reviews | 171 |
| 6 | | Randomized Controlled Trials | 164 |
| 7 | | 4 NOT Medline[SB] AND (random*[ti] or control*[ti]) | 166 |
| Uppdaterad 2016-12-27 | | | |
| | | Publication date from 2015 | 3179 |
| | | Systematic Reviews | 224 |
| | | Randomized Controlled Trials | 157 |
| 9 | | Cochrane Library | |
| 10 | Mesh | [Anxiety Disorders] explode all trees OR [Depressive Disorder] explode all trees | 12026 |
| 11 | Mesh | [Therapy, Computer-Assisted] this term only OR [Computer-Assisted Instruction] this term only OR [Electronic Mail] explode all trees OR [Cell Phones] explode all trees OR [Internet] this term only OR [Multimedia] explode all trees | 3774 |
| 12 | | 10 AND 11 | 272 |

| | | | |
|------------------------------|-------|--|---|
| 13 | FT/ti | Anxiety or Depression or Depressive or Depressed or Panic or Phobic* or phobia or "Obsessive compulsive" or "Mood disorder*" or "compulsive hoarding" or "post-traumatic stress":ti | 26697 |
| 14 | FT/ti | Computer* or Web or Website* or Internet* or Multimedia or Interactive or Online or Smartphone or Chatt or "mobile phone" or "technology-assisted":ti | 7675 |
| 15 | | 12 AND 13 | 671 |
| 16 | | 12 OR 15 Year 2013-2015 | 258 CDSR 4 DARE 13 HTA 3 Trials 228 |
| Uppdaterad 2016-12-27 | | | |
| | | 12 OR 15 Year from 2015 | 162 CDSR 2 DARE 0 HTA 1 Trials 158 |
| 17 | | PsycInfo via EBSCO | |
| 18 | | DE "Anxiety" OR DE "Social Anxiety" OR DE "Anxiety Disorders" OR DE "Generalized Anxiety Disorder" OR DE "Panic" OR DE "Panic Attack" OR DE "Panic Disorder" OR DE "Phobias" OR DE "Acute Stress Disorder" OR DE "Castration Anxiety" OR DE "Death Anxiety" OR DE "Generalized Anxiety Disorder" OR DE "Obsessive Compulsive Disorder" OR DE "Panic Disorder" OR DE "Phobias" OR DE "Posttraumatic Stress Disorder" OR DE "Separation Anxiety" OR DE "Acrophobia" OR DE "Agoraphobia" OR DE "Claustrophobia" OR DE "Ophidiophobia" OR DE "School Phobia" OR DE "Social Phobia" OR DE "Affective Disorders" OR DE "Major Depression" OR DE "Mania" OR DE "Dysthymic Disorder" OR DE "Anaclitic Depression" OR DE "Cyclothymic Personality" OR DE "Endogenous Depression" OR DE "Postpartum Depression" OR DE "Reactive Depression" OR DE "Treatment Resistant Depression" OR DE "Atypical Depression" OR DE "Depression (Emotion)" OR DE "Recurrent Depression" OR DE "Mental Health" OR TI (Anxiety OR Depression OR Depressive OR Depressed OR Panic OR Phobic* OR phobia OR "Obsessive compulsive" OR "Mood disorder*" OR "compulsive hoarding" OR "post-traumatic stress" OR "anxiety disorder*") | 276185 |
| 19 | | DE "Online Therapy" OR DE "Internet" OR DE "Cellular Phones" OR DE "Computer Applications" OR DE "Computer Assisted Therapy" OR DE "Computer Assisted Instruction" OR DE "Online Social Networks" OR DE "Websites" OR TI (Computer* OR Web OR Website* OR Internet OR Multimedia OR Interactive OR Computerized OR Computerised OR Online OR Smartphone OR Chatt OR "mobile phone" OR "email" OR "Smartphone app*" OR "Application for a smartphone" OR "Mobile phone application*" OR "cell phone application" OR "technology-assisted") | 74773 |
| 20 | | DE "Psychotherapy" OR DE "Behavior Therapy" OR DE "Brief Psychotherapy" OR DE "Client Centered Therapy" OR DE "Cognitive Behavior Therapy" OR DE "Cognitive Therapy" OR DE "Dialectical Behavior Therapy" OR DE "Exposure Therapy" OR DE "Implosive Therapy" OR DE "Reciprocal Inhibition Therapy" OR DE "Systematic Desensitization Therapy" | 143249 |

| | | |
|------------------------------|--|----|
| | OR DE "Anger Control" OR DE "Acceptance and Commitment Therapy" OR DE "Cognitive Therapy" OR DE "Behavior Modification" OR DE "Counseling" OR DE "Self Help Techniques" OR DE "Group Counseling" OR TI ("Cognitive behavior*" OR "Cognitive behaviour*" OR "dialectical behavior" OR "dialectical behaviour" OR "Acceptance and Commitment therapy" OR Ccbt OR CBT OR DBT OR ACT OR "minimal therapist support" OR "guided self-help" OR "supervised self-help" OR "minimal contact therap*" OR "interpersonal therapy OR "behaviour therapy"" or "behaviour therapy" OR psychotherapy or "psychological therap*") | |
| 21 | 18 AND 1 Limiters - Publication Year: 2013-2015 Narrow by Methodology: - treatment outcome/clinical trial 9 AND 20 | 83 |
| Uppdaterad 2016-12-27 | | |
| | 18 AND 19 and 20 Publication Year: 2015-; Methodology: -Systematic Review, META ANALYSIS | 19 |
| | Publication Year: 2015-; Methodology: CLINICAL TRIAL, TREATMENT OUTCOME | 76 |

Rad: 116

Tillstånd: Vuxna med social fobi

Åtgärd: Psykodynamisk korttidsterapi (korttids-PDT)
med fokus på social fobi

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda psykodynamisk korttidsterapi med fokus på social fobi till vuxna med social fobi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden verkar ge lägre effekt än kognitiv beteendeterapi. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt till begränsat. Det finns andra effektiva åtgärder.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Social fobi är en ångeststörning som innebär en överdriven rädsla inför ett flertal sociala situationer. Tillståndet påverkar varaktigt en persons funktionsförmåga socialt och är förknippat med svårt lidande. Tillståndet kan innebära att den drabbade personen starkt begränsas i sin livsföring genom att till exempel undvika aktiviteter på arbete, skola eller fritid som inbegriper interaktion med andra människor.

Korttidsbehandling med psykodynamisk terapi (korttids-PDT) fokuserar på affekter och patientens känslouttryck i terapin. Man arbetar bland annat med så kallat motstånd, tolkar mönster i patientens agerande, lyfter fram det som händer i terapirelationen och ger utrymme för patientens önskningar, drömmar och fantasier. I PDT läggs stor vikt vid relationen som utvecklas mellan terapeut och klient, och hur klientens problematik manifesterar sig i den relationen. Korttidsterapi innebär att terapeuten och patienten träffas en till två gånger i veckan med totalt 10–30 möten. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad korttidsbehandling med psykodynamisk terapi.

Vid behandling av social fobi utgår terapin från att förändring kan åstadkommas genom att avtäcka omedvetna centrala konflikter med relationella teman som uttrycks i klientens tidigare och nuvarande relationer och i terapeutrelationen. Patienten uppmantras också att närma sig ångestväckande situationer.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med social fobi ger korttids-PDT

- lägre minskning av symtom på social fobi jämfört med KBT (begränsat vetenskapligt underlag)
- lägre andel som uppnår remission jämfört med KBT (begränsat vetenskapligt underlag)

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av korttids-PDT på symtom och remission på lång sikt jämfört med KBT.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av korttids-PDT på symtom på kort sikt jämfört med stödjande terapi.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar eller önskade effekter har endast dokumenterats och redovisats i en studie [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 3 randomiserade kontrollerade studier och en uppföljning av den ena studien [1-4]. Slutsatserna baseras på 584 personer för symtom och 544 personer för remission.

Interventionsgruppen fick psykodynamisk psykoterapi individuellt [1-3] eller i grupp [4]. Jämförelsegrupperna bestod av stödterapi i grupp eller KBT.

Det finns även en studie på internetförmiddad PDT (iPDT) [5]. Studien är mycket liten och har inte inkluderats i kunskapsunderlaget. I studien ingår 19 personer med social fobi i interventionsgruppen (iPDT) och 17 personer i kontrollgruppen (stödkontakt via internet och endast för klinisk monitorering av symtom). En uppdaterad litteratursökning genomfördes på Socialstyrelsen 2016-12. Det ledde till att referenslistan uppdaterades med en publikation [6] som inte ändrar effekt eller evidens.

Saknas någon information i studierna?

Artiklarna saknar tillräcklig information om bedömare framgångsrikt blinda/maskerade för deltagarnas grupptillhörighet, liksom hur deltagarna uppfattat behandlingsalternativens potentiella effekt i prövningar där två aktiva behandlingar ingår. Statistik för några av effektmåtten saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Leichsenring, F, Salzer, S, Beutel, ME, Herpertz, S, Hiller, W, Hoyer, J, et al. Psychodynamic therapy and cognitive-behavioral therapy in social anxiety disorder: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2013; 170(7):759-67.
2. Bogels, SM, Wijts, P, Oort, FJ, Sallaerts, SJ. Psychodynamic psychotherapy versus cognitive behavior therapy for social anxiety disorder: an efficacy and partial effectiveness trial. *Depress Anxiety*. 2014; 31(5):363-73.

3. Leichsenring, F, Salzer, S, Beutel, ME, Herpertz, S, Hiller, W, Hoyer, J, et al. Long-term outcome of psychodynamic therapy and cognitive-behavioral therapy in social anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2014; 171(10):1074-82.
4. Knijnik, DZ, Kapczinski, F, Chachamovich, E, Margis, R, Eizirik, CL. [Psychodynamic group treatment for generalized social phobia]. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*. 2004; 26(2):77-81.
5. Johansson, R, Bjorklund, M, Hornborg, C, Karlsson, S, Hesser, H, Ljotsson, B, et al. Affect-focused psychodynamic psychotherapy for depression and anxiety through the Internet: a randomized controlled trial. *PeerJ*. 2013; 1:e102.
6. Mayo-Wilson, E, Dias, S, Mavranzouli, I, Kew, K, Clark, DM, Ades, AE, et al. Psychological and pharmacological interventions for social anxiety disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet Psychiatry*. 2014; 1(5):368-76.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|---------------------------------------|--|--|--|--|---|
| A – Symtomförändring efter behandling, mätt enligt LSAS, SCID, CGI, eller kombination av social fobi-formulär | 30 (1) #2 Jämfört med stödjande terapi | LSAS: 73 CGI medelvärde: 2.5 poäng | LSAS: 5 poängenheter, P=0.04 till fördel för intervention, CGI: 0,2 poängenheter, ns | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbart (-1) Överensstämmelse (-1) | |
| | 465 (2), #1 #3 Jämfört med KBT | LSAS: 43 poäng Förbättring: 60 % | LSAS d=0.25 (95 % KI 0.06, 0.44), p=0.01 till fördel för kontroll, #3 Kombinationsmått: d=0.24, (95 % KI -0.37, 0.85), ns, #1 | Förbättring: OR=1.4 (95 % KI 0.9,2.2), P=0.2, #3 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Precision (-1) Blandade brister (-1) | Förbättring = ΔLSAS ≥31% |
| B – Symtomförändring vid uppföljning (6-12 månader), mätt med LSAS eller kombination av social fobi-formulär | 465 (2), #1 #3 Jämfört med KBT | LSAS: 38 (#3) | LSAS: 5 poäng till fördel för kontroll (#3) Kombinationsmått: d=0.24 till fördel för kontroll (95 % KI -0.39, 0.87), P>0.1 (#1) | Förbättring: OR=1.5 (95 % KI 0.9,2.6), (#3) | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Precision (-1) Blandade brister (-1) | Förbättring = ΔLSAS ≥31% Förbättring: Uppföljning gjordes vid 6, 12 och 24 månader, p>0,05 vid samtliga jämförelser. |
| B – Remission efter behandling mätt med LSAS, SCID | 465 (2), #1 #3 Jämfört med KBT | LSAS: 36 % SCID: 54 % | LSAS: 10 % fler i kontrollgruppen, p=0,03 SCID: 7 % fler i kontrollgruppen, ns | LSAS: OR=1.8 (95 % KI 1.04,2.9), P=0.03 till fördel för kontroll | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Blandade brister (-1) | Remission = LSAS ≤30 Uppföljning gjordes vid 6, 12 och 24 månader, p>0,05 vid samtliga jämförelser |
| B – Remission vid 6 månadersuppföljning mätt med LSAS | 216 (1), #3 Jämfört med KBT | LSAS: 44 % | LSAS: 7 %-enheter till fördel för kontroll | OR=1.4 (95 % KI 0.8,2.4), ns | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Precision (-1) | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | A - Symtomförändring efter behandling | B - Symtomförändring, uppföljning | B-Remission, efter behandling och uppföljning | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|--------------------------------------|---|---|---|--|--|---|--|---|
| 1 | Bögels 2014 | RCT, 49 deltagare | Öppenvårdspatienter med generaliserad social fobi, 51 % med depression. M=30 års ålder, 45 % kvinnor, 76 % i arbete/studier | K: KBT (27), M=20 sessioner I: PDT (22), M=31 sessioner | Kombinerade social fobi-formulär: I vs. K d=0.24 (95% KI -0.37, 0.85), P>0.1 | I vs. K, 12 mån d=0.24 (95% KI -0.39, 0.87), P>0.1 Förändring efter vs. 12 mån d=0.02 | SCID, Remission K: 54 % I: 47 % I vs. K, P=0.7 | A1: Hög A2: Hög B: Hög | Exkluderade patienter med "låg förmåga till självreflektion". För få deltagare. |
| 2 | Knijnik 2004 | RCT, 40 deltagare | Remitterade patienter och annonsrekryter med generaliserad social fobi. Depressiv samsjuklighet exkluderades. M=32 års ålder, 35 % kvinnor, 63 % i arbete | K: stödjande terapi i grupp (15 fullföljde) I: PDT i grupp (15 fullföljde) på psykoanalytisk grund Terapidos i båda grupperna: 90 min x 12 sessioner veckovis | LSAS Före, efter K: 82, 73 I: 88, 68 I < K, P=0.04 CGI, medelvärden Före, efter K: 5.1, 2.5 I: 5.1, 2.7 I vs. K, P=0.6 | | | A1: Hög | Redovisar endast data för de som fullföljt terapierna. |
| 3 | Leichsenring 2013; Leichsenring 2014 | Multi-center RCT, 5 centra, 495 deltagare | Remitterade patienter och annonsrekryter med social fobi. 63 % annan psykiatrisk diagnos, 25 % fobisk axel II-störning. M=35 års ålder, 55 % kvinnor | K: Kognitiv terapi (209), M=26 sessioner under M=39 veckor I: PDT (207), M=26 sessioner under M=37 veckor | LSAS Före, efter K: 72, 43 I: 73, 51 I > K, d=0.25 (95% KI 0.06, 0.44), P=0.01 Förbättring (Δ LSAS \geq 31 %) K: 60 % I: 52 % I vs. K, OR=1.4 (95%CI 0.9,2.2), P=0.2 | LSAS 6, 12, 24 mån K: 38, 38, 39 I: 43, 43, 40 Förbättring (Δ LSAS \geq 31 %) 6, 12, 24 mån K: 72 %, 70 %, 69 % I: 65 %, 64 %, 69 % I vs. K 6 mån OR=1.5, (95 % KI 0.9,2.6) För alla mått, Förändring över tid, Efter-24 mån P>0.05 | Remission (LSAS \leq 30) K: 36 % I: 26 % I < K, OR=1.8 (95% KI 1.04,2.9), P=0.03 Remission (LSAS \leq 30), 6, 12, 24 mån K: 44 %, 44 %, 39 % I: 37 %, 37 %, 38 % I vs. K 6 mån OR=1.4, (95% KI 0.8,2.4) | I vs. K A1: Medelhög A2: Hög B: Medelhög (eftermätning) till Hög (uppföljning) C: Medelhög | Resultat likvärdiga vid completer-analys (redovisas ej här). Exkluderade de som sökt annan behandling under uppföljning som avhopp. Visst bortfall vid eftermätning (26%) och stort vid uppföljning (40-48% vid 6 mån). |

CGI = Clinical Global Impression. LSAS = Liebowitz Social Anxiety Scale. SCID = SPDS = Social Phobia Disorders Severity and Change Scales.

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-12 | | | |
|--|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Rad 116 | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | ("Phobic Disorders"[Mesh]) OR ((social phobi*[tiab] OR social anxiety[tiab]) NOT medline[sb]) | 10112 |
| 2 | | "Psychotherapy, Psychodynamic"[Mesh] OR "Psychoanalytic Therapy"[Mesh] OR psychodynamic[tiab] OR psychoanaly*[tiab] | 25004 |
| 3 | | 1 AND 2 | 316 |
| 4 | | /Filters activated: Systematic Reviews | 3 |
| 5 | | /Filters activated: Randomized Controlled Trial | 8 |
| Uppdaterad 2016-12-27 | | | |
| | | /Filters activated: Systematic Reviews Publication date from 2014/06/01 | 2 |
| | | /Filters activated: Randomized Controlled Trial | 4 |

| Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-02-05 | | | |
|--|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Social fobi – psykodynamisk psykoterapi | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | | "social phobia*" or "social anxiety disorder*" or "social phobic*":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 937 |
| 2 | | "psychodynamic therap*" or "psychodynamic psychotherap*" or "dynamic therap*" or "dynamic psychotherap*" or "psychoanalytic therap*" or "psychoanalytic psychotherap*" or "analytic therap*" or "analytic psychotherap*" or "group analy*" or "brief psychotherap*":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1558 |
| 3 | | 1 AND 2 | 12 |
| 4 | | CDSR | 0 |
| 5 | | DARE | 0 |
| 6 | | HTA | 0 |
| 7 | | CENTRAL | 12 |
| Uppdaterad 2016-12-27 | | | |
| | | CDSR | 0 |
| | | DARE | 0 |
| | | HTA | 0 |
| | | CENTRALPublication Year from 2014 | 5 |

Rad: 117

Tillstånd: Vuxna med social fobi

Åtgärd: Interpersonell psykoterapi (IPT)

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | |  |

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda interpersonell psykoterapi (IPT) till vuxna med social fobi.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och det förväntas studier.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Social fobi är en ångeststörning som innebär en överdriven rädsla inför ett flertal sociala situationer. Tillståndet påverkar varaktigt en persons funktionsförmåga socialt och är förknippat med svårt lidande. Tillståndet kan innebära att den drabbade personen starkt begränsas i sin livsföring genom att till exempel undvika aktiviteter på arbete, skola eller fritid som inbegriper interaktion med andra människor.

Interpersonell psykoterapi (IPT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om psykisk ohälsa, anknytning och sociala relationer. IPT bygger bland annat på forskning om sambandet mellan depression och det sociala sammanhang en individ befinner sig i. Stress, konflikter och förluster leder till depression och omvänt gör depression det svårare att behålla och utveckla goda relationer. Genom att aktivt arbeta med att förbättra relationer eller sörja förluster kommer individen vidare i livet och depressionen hävs. Behandlingen består vanligtvis av 12–16 samtal. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad interpersonell terapi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av IPT på symtom på social fobi, funktionsnivå och negativa utfall för vuxna med social fobi.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 4 randomiserade kontrollerade studier [1-4]. Slutsatserna baseras på 319 personer för symtom, 70 personer för funktionsnivå och 117 personer för negativa utfall. Interventionsgruppen fick interpersonell psykoterapi individuellt [1, 4], i grupp [2] eller via en smartphone-anpassad app [3]. Kontrollgruppen bestod av väntelista [1], kognitiv terapi individuellt [4], i grupp [2] eller via en smartphone-anpassad app [3].

Vid en uppdaterad litteratursökning hittades inga nya relevanta studier.

Saknas någon information i studierna?

Artiklarna saknar tillräcklig information om hur bedömare blindats/maskerats för deltagarnas grupptillhörighet. Konfidensintervall för effektstorlekar saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Lipsitz, JD, Gur, M, Vermes, D, Petkova, E, Cheng, J, Miller, N, et al. A randomized trial of interpersonal therapy versus supportive therapy for social anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2008; 25(6):542-53.
2. Borge, FM, Hoffart, A, Sexton, H, Clark, DM, Markowitz, JC, McManus, F. Residential cognitive therapy versus residential interpersonal therapy for social phobia: a randomized clinical trial. *J Anxiety Disord*. 2008; 22(6):991-1010.
3. Dago, J, Asplund, RP, Bsenko, HA, Hjerling, S, Holmberg, A, Westh, S, et al. Cognitive behavior therapy versus interpersonal psychotherapy for social anxiety disorder delivered via smartphone and computer: a randomized controlled trial. *J Anxiety Disord*. 2014; 28(4):410-7.
4. Stangier, U, Schramm, E, Heidenreich, T, Berger, M, Clark, DM. Cognitive therapy vs interpersonal psychotherapy in social anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68(7):692-700.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|---|---------------------------|---|--|--|--|
| A1 – symtom på social fobi efter behandling | 79 (1), #3 Jämfört med väntelista: | LSAS: 60 poäng CGI<3: 7% | | LSAS: $d = 0.95$ $P < 0.05$ CGI<3: 35%-enheter fler $P < 0.01$ | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision/Publikationsbias (-1) | Fördel intervention |
| | 278 (4), #1–4 Jämfört med aktiv kontroll | LSAS: 40-50 poäng LSAS-SR: 39 LSAS-SR sign. förbättring: 56 % CGI<:47-66% SPAI-SP:109 poäng | | LSAS: $d = 0.57$ $P < 0.05$, (#3), 3 poängenheter, $P = 0.6$, (#1) LSAS-SR: $d = 0.64$ 95% KI 0.06, 1.22. (#4) Signifikant förbättring (LSAS-R): 48%-enheter, $P = 0.04$ (#4) CGI<3: 24%-enheter, $P < 0.04$, (#3), 3%-enheter, $P = 0.7$, (#1) SPAI-SP: 5 poängenheter, test av ekvivalens $P < 0.05$ ($I \neq K$), (#2) | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) Överförbarhet/Precision (-1) | Studier med hög risk för bias Fördel kontroll eller ingen statistisk säkerställd skillnad |
| A2 – symtom på social fobi vid uppföljning | 156 (2) #2,3 Jämfört med aktiv kontroll | LSAS: 34 poäng CGI<:68% SPAI-SP: 99 poäng | | LSAS: $d = -0.55$, $P = 0.02$, (#3) CGI<3: 34%-enheter, $P < 0.002$, (#3) SPAI-SP: 1 poängenheter, | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) Överförbarhet/Precision (-1) | Fördel för kontroll eller ingen statistisk säkerställd skillnad |

| | | | | | | | |
|---------------------|--|---|---|--|--|---|---|
| | | | | $P > 0.05$, test av ekvivalens $P < 0.05$ (I ≠ K), (#2) | | | |
| B – Funktionsnivå | 70 (1), #1 Jämfört med aktiv kontroll | SAS: 2.0 poäng SDS Arbete: 3,9 poäng | SAS K: 0,1 poängenheter, $P > 0.05$ SDS Arbete: 0,2 poängenheter, $P > 0.05$ | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | |
| C – Negativa utfall | 79 (1), #3 | | | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Överförbarhet (-1) Precision (-2) | Artikeln noterar ingen förekomst av suicid, suicidförsök eller allvarliga oönskade händelser. |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patient-population | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | A1-Symtom på social fobi, efter behandling | A2-Symtom på social fobi, uppföljning | B-Funktionsnivå | C-Negativa utfall | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|-------------------|--|--|---|--|--|-------------------|----------------------------------|--|
| 1 | Lipsitz 2008 | RCT, 70 deltagare | Öppen-vårdspatienter med social fobi, 91 % generaliserad typ. $M=35$ års ålder, 43 % kvinnor, 63 % college-examen | K: Stödjande psykodynamisk terapi (34), 14 sessioner I: IPT (36), 14 sessioner | LSAS K: Före 65 Efter 50 I: Före 68 Efter 47 I vs. K, $P=0.6$ CGI <3 K: 47 % I: 42 % I vs. K, $P=0.7$ | | SDS Arbete K: Före 4.7 Efter 3.9 I: Före 4.8 Efter 3.7 I vs. K, $P > 0.05$ SAS K: Före 2.3 Efter 2.0 I: Före 2.2 Efter 2.1 I vs. K, $P > 0.05$. | | A1: Hög B: Hög | Obeprövad manual för kontrollbehandling. Samma terapeuter för K och I |
| 2 | Borge 2008 | RCT, 80 deltagare | Patienter aktuella för inläggande vård med social fobi, 83 % generaliserad typ; 55 % fobisk axel-II störning. $M=38$ års ålder, 51 % kvinnor | K: Modifierad kognitiv terapi i grupp (40) I: Modifierad IPT i grupp (40) Behandlingarna modifierades för inläggande patienter: 4 gruppsessioner och 1 individuellt per | SPAI-SP K: Före 132 Efter 109 I: Före 138 Efter 114 Test av ekvivalens, $P < 0.05$, dvs. I ≠ K, | SPAI-SP K: 12 mån 99 I: 12 mån 100 Interaktionseffekt Före-12 mån: $F=1.7$, $P > 0.05$. Test av ekvivalens $P < 0.05$, dvs I ≠ K | | | A1: Hög A2: Hög | Oprövad manual, för låg power: kan varken etablera skillnad eller ekvivalens mellan behandlingar, ev. skillnader |

| | | | | | | | | | | |
|---|---------------|-----------------------------|---|---|--|--|--|---|--|--|
| | | | | vecka. Totalt 68h terapitid | | För både K & I: Efter >12 mån, $P < 0.05$ (t-test) | | | | maskeras av pågående aktiviteter på avdelningen |
| 3 | Stangier 2011 | RCT 2 centra, 117 deltagare | Frivilliga med social fobi, 58 % generaliserad typ; 54 % annan axel II-störning, 51 % fobisk axel II-störning. $M=35$ års ålder, 56 % kvinnor, 62 % high school diploma | K1: Väntelista (41) K2: KT (38), 16 sessioner ($M=68$ min) + 1 session 2 mån. efter avslut I: IPT (38), 16 sessioner ($M=65$ min) + 1 session 2 mån. efter avslut | LSAS K1: Före 63 Efter 60 K2: Före 69 Efter 40 I: Före 68 Efter 48 $I > K1$, $d=0.95$ $P < 0.05$ $I < K2$, $d=-0.57$ $P < 0.05$ CGI < 3 K1: 7 % K2: 66 % I: 42 % $I > K1$, $P < 0.01$ $I < K2$, $P < 0.04$ | LSAS K2: 12 mån 34 I: 12 mån 43 $I < K2$, $d=-0.55$ $P=0.02$ K2: Efter vs. 12 mån, $P > 0.05$. I: Efter vs. 12 mån, $P > 0.05$. CGI < 3 K2: 12 mån 68 % I: 12 mån 32 % $I < K2$, $P < 0.002$ | | Artikeln noterar ingen förekomst av suicid, suicidförsök eller allvarliga oönskade händelser. | <u>I vs. K1</u> A1: Medelhög A2: Hög <u>I vs. K2</u> A1: Medelhög A2: Hög C: Hög | <u>I vs. K1</u> Oblindad, oklar maskering av bedömare. <u>I vs. K2</u> Oklarheter i blindning och maskering. För 1 årsuppf. variation i andel som fick hjälp under året |
| 4 | Dagöö 2014 | 52 | Frivilliga med social fobi, 62 % generaliserad typ. Samsjuklighet 2 % depression; 2 % GAD. $M=37$ års ålder, 52 % kvinnor, 46 % universitetsexamen | K: KBT i smartphone-format (mKBT) med stöd, 9 moduler I: IPT i smartphone-format (mIPT) med stöd, 9 moduler | LSAS-SR K: Före 61 Efter 39 I: Före 66 Efter 54 $I < K$, $d=-0.64$, 95% CI -0.06 , -1.22 . Kliniskt sign. förbättring (LSAS-SR) K: 56 % I: 8 % $I < K$, $P=0.04$ | LSAS-SR K: 3 mån 40 I: 3 mån 59 K: Efter vs. 3 mån, $P=0.47$ I: Efter vs. 3 mån, $P=.23$ | | | A1: Hög A2: Hög | Hög risk för behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias |

CGI = Clinical Global Impression. LSAS = Liebowitz Social Anxiety Scale. LSAS-SR = LSAS-Självskattning. QOLI = Quality of Life Inventory. SAS = Social Adjustment Scale. SDS = Sheehan Disability Scale. SIAS = Social Interaction Scale. SPAI-SP = Social phobia and anxiety inventory-social phobia subscale

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-12
 Ämne: Social fobi – intrapersonell terapi

| | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|---|------------|--|----------------------------|
| 1 | Mesh/FT | ("Phobic Disorders"[Mesh]) OR ((social phobi*[fiab] OR social anxiety[fiab]) NOT medline[sb]) | 10112 |
| 2 | | interpersonal psychotherap*[fiab] OR interpersonal psychotherap*[ot] OR interpersonal therap*[fiab] OR interpersonal therap*[ot] | 856 |
| 3 | | 1 AND 2 | 16 |

Uppdaterad litteratursökning 2016-12-20

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | 1 AND 2 Publication date from 2014/08/01 | 4 |
|--|--|--|---|

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-02-05

Ämne: Social fobi – intrapersonell terapi

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1 | | "social phobia*" or "social anxiety disorder*" or "social phobic*":fi,ab,kw (Word variations have been searched) | 937 |
| 2 | | "Interpersonal psychotherapy" or IPT or "interpersonal therap*":fi,ab,kw (Word variations have been searched) | 520 |
| 3 | | 1 AND 2 | 16 |
| 4 | | CDSR | 0 |
| 5 | | DARE | 0 |
| 6 | | HTA | 0 |
| 7 | | CENTRAL | 16 |

Uppdaterad litteratursökning 2016-12-20

| | | | |
|--|--|------------------------------------|---|
| | | CDSR Publication Year from 2014 | 0 |
| | | DARE Publication Year from 2014 | 0 |
| | | HTA Publication Year from 2014 | 0 |
| | | CENTRAL Publication Year from 2014 | 2 |

Rad: 118

Tillstånd: Vuxna med social fobi

Åtgärd: Antidepressiva läkemedel

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda behandling med antidepressiva läkemedel till vuxna med social fobi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden ger liten till måttlig effekt på symtom. Läkemedelsbehandling kan ge biverkningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Social fobi är en ångeststörning som innebär en överdriven rädsla inför ett flertal sociala situationer. Tillståndet påverkar varaktigt en persons funktionsförmåga socialt och är förknippat med svårt lidande. Tillståndet kan innebära att den drabbade personen starkt begränsas i sin livsföring genom att till exempel undvika aktiviteter på arbete, skola eller fritid som inbegriper interaktion med andra människor.

Åtgärden är behandling med antidepressiva läkemedel.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med social fobi ger SSRI

- liten till måttlig symtomminskning (SMD 0,44, 95 % KI 0,37;0,51) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i symtomminskning jämfört med KBT (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i respons jämfört med KBT (begränsat vetenskapligt underlag)

För vuxna med social fobi ger SNRI (venlafaxin)

- liten till måttlig symtomminskning (SMD 0,45, 95 % KI 0,35;0,55) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

Effekten är kliniskt relevant för symtomminskningen vid social fobi.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter men de inkluderade preparaten och deras biverkningar är kända sedan tidigare.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 1 systematisk översikt med randomiserade kontrollerade studier [1] och 4 randomiserade kontrollerade studier [2-5]. Slutsatserna för symtomminskning på social fobi baseras på 27 studier för SSRI jämfört med placebo och på 5 studier för venlafaxin jämfört med placebo. Jämförelsen mellan SSRI och olika typer av KBT baseras på 4 studier (392 personer).

Ytterligare en randomiserad kontrollerad studie identifierades, med escitalopram [6]. Denna studie har inte tabellerats eller evidensgraderats eftersom den inte tillför någon mer information utöver de redan inkluderade studierna och för att den är samstämmiga med den redan inkluderade systematiska översikten.

Fyra studier jämför SSRI med olika typer av KBT [2-5]. Resultaten i studierna pekar isär. Två av studierna (få personer, individuell KBT enligt Clark och Wells protokoll) visar på fördel för KBT medan övriga två större studier (gruppbehandling eller exponeringsterapi) kan inte påvisa skillnad mellan behandlingarna.

Ytterligare en studie identifierades men har inte tabellerats eller evidensgraderats eftersom studien endast innehöll 6 personer i varje behandlingsarm [7]. Baserat på dessa få studier är evidensläget svagare för att kunna dra slutsatser om relativa fördelar mellan SSRI och KBT. Studier som jämför SSRI med KBT saknas.

Slutsatserna i detta underlag baseras på direkta jämförelser mellan antidepressiva läkemedel och de olika jämförelselalternativen, och visar liknade resultat som den nyligen publicerad nätverksmetaanalysen (direkta och indirekta jämförelser) [8].

Saknas någon information i studierna?

I den systematiska översikten saknas det information om biverkningar och utfall på lång sikt.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Curtiss, J, Andrews, L, Davis, M, Smits, J, Hofmann, SG. A meta-analysis of pharmacotherapy for social anxiety disorder: an examination of efficacy, moderators, and mediators. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2017; 18(3):243-51.
2. Blomhoff, S, Haug, TT, Hellstrom, K, Holme, I, Humble, M, Madsbu, HP, et al. Randomised controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia. *Br J Psychiatry*. 2001; 179:23-30.
3. Clark, DM, Ehlers, A, McManus, F, Hackmann, A, Fennell, M, Campbell, H, et al. Cognitive therapy versus fluoxetine in generalized

- social phobia: a randomized placebo-controlled trial. *J Consult Clin Psychol.* 2003; 71(6):1058-67.
4. Davidson, JR, Foa, EB, Huppert, JD, Keefe, FJ, Franklin, ME, Compton, JS, et al. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry.* 2004; 61(10):1005-13.
 5. Nordahl, HM, Vogel, PA, Morken, G, Stiles, TC, Sandvik, P, Wells, A. Paroxetine, Cognitive Therapy or Their Combination in the Treatment of Social Anxiety Disorder with and without Avoidant Personality Disorder: A Randomized Clinical Trial. *Psychother Psychosom.* 2016; 85(6):346-56.
 6. Asakura, S, Hayano, T, Hagino, A, Koyama, T. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram in patients with social anxiety disorder in Japan. *Curr Med Res Opin.* 2016:1-9.
 7. Furmark, T, Tillfors, M, Marteinsdottir, I, Fischer, H, Pissiota, A, Langstrom, B, et al. Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Arch Gen Psychiatry.* 2002; 59(5):425-33.
 8. Mayo-Wilson, E, Dias, S, Mavranzouli, I, Kew, K, Clark, DM, Ades, AE, et al. Psychological and pharmacological interventions for social anxiety disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet Psychiatry.* 2014; 1(5):368-76.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-risk-reduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|------------------------------------|--|-------------------------------|--|--|--|---|---|
| Symtom SSRI vs pillerplacebo | 6362 (27), #1 | | SMD=0.44 (95 % KI: 0.22-0.67) [fördel läkemedel] | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Överensstämmelse/Publikationsbias (-1) | Liten till måttlig effekt till fördel för SSRI/venlafaxin |
| Symtom venlafaxin vs pillerplacebo | 1698 (5), #1 | | | RR=1.93 (95 % KI: 1.23–3.18) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Precision (-1) | Stor effekt till fördel för SSRI/venlafaxin. Vida konfidensintervall. |
| Symtom SSRI vs KBT | 392 (4), #2, 3, 4, 5 | | SMD=-0,87 (95 % KI: -1,45 till -0,29) till fördel KBT #2 SMD=0,17 till 0,27, ingen påvisad skillnad, #3 SMD= -0,78 (95 % KI: -1,46 till -0,10), t(38)=2,33 p=0,025 till fördel för KBT #4 SMD=-0,02 till 0,24, ingen påvisad skillnad, #5 | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överensstämmelse (-1) Precision (-1) | Ingen påvisad skillnad. |
| Respons SSRI vs KBT | 352 (3), #2, 3, 5 | | | RR 0,50 (95 % KI: 0,29–0,84), till fördel för KBT #2 RR 1,22 (95 % KI: 0,83–1,80), ingen påvisad skillnad #3 RR 0,98 (95 % KI: 0,69–1,40), ingen påvisad skillnad #5 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överensstämmelse (-1) Precision (-1) | Ingen påvisad skillnad. |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Symtom, efter behandling | Effektmått B – Respons, efter behandling | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|--|--|---|---|--|--|--|
| 1 | Curtiss, 2017 | SÖ inkl. 27 RCT (n=6362) för SSRI (I1) och 5 RCT (n=1698) för SNRI (I2; venlafaxin). Denna SÖ har inkluderat andra interventioner som inte tas upp här. Totalt 52 studier (n=12 153) inkluderades. Sökt fram till maj 2016 (PsycINFO) eller oktober 2016 (MEDLINE och Scopus). | Vuxna (>18 år) diagnosticerade med social fobi enligt DSM Medianen av medelvärden av ålder och könsfördelning i de ingående RCT-studierna var 37 år respektive 47 % kvinnor för både SSRI- och SNRI-studier (beräknade värden). | Medellängd på behandling 12 veckor (2-28 veckor). K: Pillerplacebo I1: SSRI (27 RCT; citalopram (1 RCT), escitalopram (2 RCT), fluoxetin (4 RCT), fluvoxamin (4 RCT), paroxetin (12 RCT), sertralin (4 RCT) I2: SNRI (venlafaxin, 5 RCT) | Framförallt självskattade symtom, men även klinikerskattade mått förekommer. Exempel på skalor: LSAS, CGI, CGI-SP. I1 vs K: SMD=0.44 (95 % KI: 0.37-0.51), fördel SSRI I2 vs K: 0.45 (95 % KI: 0.35 - 0.55) fördel SNRI | | Låg risk för bias | Översikten redovisar inte antalet personer per behandling men anger antalet personer i studierna, vilket är fler än dem som behandlats med SSRI och SNRI, då de även inkluderar personer behandlade med andra behandlingar. |
| 2 | Nordahl, 2016 | RCT | Vuxna (18-65 år) diagnosticerade med social fobi enligt DSM-IV. Medelålder 29,1 år, 56 % kvinnor (beräknade värden). | I: paroxetin (n=26) K: KBT (modifierad version av Clark & Wells behandlingsprotokoll) (n=24) Behandlingslängd 12 veckor. | Förändring i självskattade symtom enligt FNE: I vs K: -6,18 (95 % KI: -11,07 till -1,29), p=0.006 till fördel för KBT. I: SMD=0,59 K: SMD=1,96 I vs K: SMD=-0,87 (95 % KI: -1,45 till -0,29) till fördel KBT | Reliable Clinical Improvement baserat på självskattad Fear of Negative Evaluation. I: 43 % K: 86 % I vs K: RR 0,50 (95 % KI: 0,29-0,84), p=0.008. Fördel för KBT. | Medelhög risk för bias pga. avsaknad av adekvat blinding av KBT för patient och behandlare | Studien innehåller ytterligare två armar, KBT+paroxetin och pillerplacebo. SMD är beräknat från M, SD och n i tabell 2. Studien redovisar också resultat från 12 månaders uppföljningen vilket var likartad effektstorleken som uppmättes efter behandlingen [Förändring i |

| | | | | | | | | |
|---|----------------|-----|--|---|---|---|--|---|
| | | | | | | | | <p>självskattade symtom enligt FNE: I vs K: -6,06 (95 % KI: -11,03 till -1,10) till fördel för KBT I: SMD=0,39 K: SMD=1,20 I vs K: SMD=-0,83 (95 % KI: -1,41 till -0,25) till fördel KBT]</p> <p>[Respons: I: 38 % K: 82 %</p> <p>I vs K: RR 0,47 (95 % KI: 0,26-0,83), p=0,010. Fördel för KBT.]</p> |
| 3 | Blomhoff, 2001 | RCT | <p>Vuxna (18-65 år) diagnosticerade med generaliserad social fobi enligt DSM-IV, ≥1 års duration, svårighet ≥4 enligt CGI-SP.</p> <p>Medelålder 40,4 år, 60,4 % kvinnor.</p> | <p>I: sertralin (n=93) K: exponeringsterapi (+pillerplacebo) (n=92)</p> <p>Behandlingslängd 24 veckor.</p> | <p>Förändring i klinikerskattade symtom enligt CGI-SP.</p> <p>I vs K: SMD=0,27 (95 % KI: -0,02 till 0,56)</p> <p>Förändring i självskattade symtom enligt SPS.</p> <p>I vs K: SMD=0,17 (95 % KI: -0,12 till 0,46)</p> | <p>Respons definierad som 50 % förbättring av självskattade symtom enligt SPS, förbättring enligt klinikerskattad CGI-SP≤2 och symtomsvårighet enligt klinikerskattad CGI-SP ≤3.</p> <p>I: 40 % K: 33 %</p> <p>I vs K: RR 1,22 (95 % KI: 0,83-1,80), p=0,316</p> | <p>Medelhög risk för bias pga. avsaknad av adekvat blindning av exponering för patient och behandlare.</p> | |
| 4 | Clark, 2003 | RCT | <p>Vuxna (18-60 år) diagnosticerade med generaliserad social fobi enligt DSM-IV, ≥6</p> | <p>I: fluoxetin (+själveponering) (n=20)</p> | <p>Förändring i symtom mätt med en kompositkala bestående av 7 symtomskattningsskolor, 1 klinikerskattad</p> | | <p>Medelhög risk för bias pga. avsaknad av</p> | |

| | | | | | | | | |
|---|----------------|-----|---|--|--|---|---|---|
| | | | månaders duration. Medelålder 33,2 år, 52 % kvinnor. | K: KBT (enligt Clark & Wells behandlingsprotokoll) (n=20) Behandlingslängd 16 veckor. | (ADIS-FA) och 6 självskattade (SPS, SIAS, LSAS, SPWSS, FQ-SPS, FNE). I vs placebo: SMD=0,21 K vs placebo: SMD=1,31 I vs K: -0,78 (95 % KI: -1,46 till -0,10), †(38)=2,33 p=0.025 till fördel för KBT | | adekvat blindning av KBT vs självexponering. | |
| 5 | Davidson, 2004 | RCT | Vuxna (18-65 år) diagnostiserade med generaliserad social fobi enligt DSM-IV. Medelålder 36,5 år, 48,2 % kvinnor (beräknade värden). | I: fluoxetin (n=57) K: KBT (comprehensive CBT; gruppbehandling) (n=60) Behandlingslängd 14 veckor. | Förändring i klinikerskattade symtom enligt BSPS. I vs placebo: SMD=0,4 (95 % KI: 0,02-0,77) K vs placebo: SMD=0,30 (95 % KI: -0,07 till 0,66) I vs K: SMD=-0,02 (95 % KI: -0,38 till 0,35) Förändring i klinikerskattade symtom enligt CGI-Severity. I vs placebo: SMD=0,42 (95 % KI: 0,04-0,80) K vs placebo: SMD=0,27 (95 % KI: -0,07 till 0,67) I vs K: SMD=0,24 (95 % KI: -0,13 till 0,60) | Klinikerskattad förbättring enligt CGI-Improvement ≤2 I: 50,9 % K: 51,7 % I vs K: RR 0,98 (95 % KI: 0,69-1,40), ingen påvisad skillnad | Medelhög risk för bias pga. avsaknad av adekvat blindning av KBT. | Studien innehåller ytterligare tre armar, KBT+fluoxetin, KBT+ pillerplacebo och pillerplacebo. SMD är beräknat från M, SD och n i tabell 2. |

BSPS: Brief Social Phobia Scale, CGI: Clinical Global Impression, CGI-SP: Clinical Global Impress – Social Phobia, FQ-SPS: Fear Questionnaire – Social Phobia Subscale, FNE: Fear of Negative Evaluation, LSAS: Liebowitz Social Anxiety Scale, SIAS: Social Interaction Anxiety Scale, SPS: Social Phobia Scale, SPWSS: Social Phobia Weekly Summary Scale.

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-02-10 | | | |
|---|------------|--|----------------------------|
| Ämne: Social fobi, Antidepressiva läkemedel (SSRI- och SNRI-preparat) | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | FT | social anxiety disorder*[tiab] OR social phobia*[tiab] or social anxiety[tiab] OR social phobic*[tiab] | 6686 |
| 2 | Mesh/FT | "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] or antidepressive second generation[tiab] or antidepressive agents second generation[tiab] | 28509 |
| 3 | FT | alaproclate [Supplementary Concept] or alaproclate[tiab] or Amoxapine[MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[MeSH Term] or Clomipramine[MeSH Term] or duloxetine [Supplementary Concept] or femoxetine[Supplementary Concept] or Fenfluramine[MeSH Term] or Fluoxetine[MeSH Term] or Fluvoxamine[MeSH Term] or indalpine[Supplementary Concept] or milnacipran[Supplementary Concept] or Norfenfluramine[MeSH Term] or olanzapine[Supplementary Concept] or Paroxetine[MeSH Term] or Sertraline[MeSH Term] or Trazodone[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept] or vortioxetine [Supplementary Concept] or Zimeldine [MeSH Term] or Amoxapine [MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[tiab] or Clomipramine [tiab] or duloxetine[tiab] or femoxetine[tiab] or Fenfluramine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or indalpine[tiab] or milnacipran[tiab] or Norfenfluramine[tiab] or olanzapine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or Trazodone[tiab] or venlafaxine[tiab] or vortioxetine[tiab] or Zimeldine[tiab] or agomelatine[tiab] or escitalopram[tiab] | 43782 |
| 4 | | 2 OR 3 | 54702 |
| 5 | | adolescen*[ti] or child*[ti] or youth*[ti] or pediatric*[ti] or paediatric*[ti] | 819397 |
| 6 | | 1 AND 4 NOT 5 | 551 |
| 7 | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2005/01/01, English, Swedish | 26 |
| 8 | | Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2008/01/01 to 2016/12/31, English, Swedish | 24 |
| 9 | | 4 NOT Meline[sb] AND randomized[tiab] | 7 |

| Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-02-10 | | | |
|---|---------------|---|----------------------------|
| Ämne: Social fobi, Läkemedelsbehandling med antidepressiva (SSRI, SNRI) | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | FT/ti, ab, kw | (Antidepressive or antidepressant* or pharmacotherapy): ti or | 16923 |

| | | | |
|---|---------------|--|--------------------------------|
| | | (alaproclate or Citalopram or Clomipramine or duloxetine or femoxetine or Fenfluramine or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or Amoxapine or indalpine or milnacipran or Norfenfluramine or olanzapine or Paroxetine or Sertraline or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or agomelatine or escitalopram OR "Serotonin Uptake Inhibitor*" or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or SSRJ* or "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" or amitriptyline or mirtazapine): ti,ab,kw | |
| 2 | FT/ti, ab, kw | "social anxiety disorder*" or "social phobia*" or "social anxiety" or "social phobic*":ti,ab,kw | 1270 |
| 3 | FT/ti | adolescen* or child* or youth* or pediatric* or paediatric*:ti | 54894 |
| 4 | | 1 AND 2 NOT 3 Publication Year from 2005 | CDSR 2 DARE 5 |
| 5 | | 1 AND 2 NOT 3 Publication Year from 2008 | CENTRAL 54 |

Rad:119

Tillstånd: Vuxna med social fobi

Åtgärd: Antidepressiva läkemedel och kognitiv beteendeterapi (KBT) som kombinationsbehandling

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|-----------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och kognitiv beteendeterapi till vuxna med social fobi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden ger ingen tilläggs effekt till monoterapi av antidepressiva läkemedel eller KBT. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Social fobi är en ångeststörning som innebär en överdriven rädsla inför ett flertal sociala situationer. Tillståndet påverkar varaktigt en persons funktionsförmåga socialt och är förknippat med svårt lidande. Tillståndet kan innebära att den drabbade personen starkt begränsas i sin livsföring genom att till exempel undvika aktiviteter på arbete, skola eller fritid som inbegriper interaktion med andra människor.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid.

Vid ångestsyndrom är KBT inriktad på att förändra dysfunktionella tanke-mönster och beteenden som vidmakthåller ångestsyndromet genom negativ förstärkning. Behandlingen inkluderar exponering, kognitiv omstrukturering, coping och problemlösning. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad KBT.

Åtgärden är antidepressiva läkemedel och KBT som kombinationsbehandling.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med social fobi ger antidepressiva läkemedel och KBT med fokus på exponering som kombinationsbehandling

- ingen påvisad skillnad i respons enligt CGI-I jämfört med SSRI som monoterapi (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i respons enligt CGI-I jämfört med KBT med fokus på exponering (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av MAOI och KBT som kombinationsbehandling jämfört med enbart KBT för respons enligt CGI-I hos vuxna med social fobi.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar är de vanliga vid behandling med SSRI.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [1]. Slutsatserna baseras på 291 personer för tilläggs effekten av KBT/ exponeringsterapi till SSRI på respons och 357 personer för tilläggs effekten av SSRI till KBT med exponering på respons. I meta-analysen ingick det 2 randomiserade kontrollerade studier (RCT) som jämförde SSRI och KBT med exponering jämfört med enbart SSRI, 2 RCT för MAOI och KBT jämfört med MAOI och 1 RCT för klonazepam och psykodynamisk terapi (PDT) jämfört med klonazepam. Studien på PDT och klonazepam jämfört med klonazepam baserades på endast 57 deltagare och har därför inte tabellerats och evidensgraderats. Interventionsgrupperna hade fått fixa doser av läkemedel och kontrollgrupperna gavs placebo. Inga subgruppsanalyser finns diskuterade.

Vid en uppdaterad litteratursökning hittades inga nya relevanta studier.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas generellt studier, långtidsuppföljningar, utfall på funktion och negativa utfall.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Canton, J, Scott, KM, Glue, P. Optimal treatment of social phobia: systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2012; 8:203-15.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | GRADE | Kommentar |
|---|--|-------------------------------|---------------------------|---|--|---|------------------------|
| A – Respons enligt CGI-I för SSRI+KBT/exponeringsterapi | 291 (2) #1 Jämfört med SSRI | | | OR 0,83 (95% KI 0,52 till 1,33), p=ns | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | Ej signifikant |
| A – Respons enligt CGI-I för SSRI+KBT/exponeringsterapi | 357 (2) #1 Jämfört med KBT/exponeringsterapi | | | OR 0,71 (95% KI 0,46 till 1,09), p=ns | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | Ej signifikant |
| A – Respons enligt CGI-I för MAOI+KBT/exponeringsterapi | 112 (2) #1 Jämfört med MAOI | | | OR 0,31 (95% KI 0,12 till 0,79) | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Liten till stor effekt |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Respons | Effektmått B – Remission | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|----------------------------------|---|---|---|--------------------------|----------------------------------|--|
| 1 | Canton, 2012 | SÖ, MA, 2 RCT, 147+144 patienter | Social fobi, 60% kvinnor, genomsnittlig ålder 40 år. | I: SSRI + KBT/exponeringsterapi (n=147) K: SSRI (n=144) Studien längd var 14 och 24 veckor. | Global förbättring (CGI-I, klinikerskattad) OR 0,83 (95% KI 0,52 till 1,33) | | Hög | Ej signifikant skillnad. Enligt författarna: få deltagare i samtliga studier och troligtvis för låg power. |
| | | SÖ, MA, 2 RCT, 147+210 patienter | Social fobi, 40% män, 60% kvinnor, genomsnittlig ålder 40 år. | I: SSRI + KBT/exponeringsterapi (n=147) K: KBT/exponeringsterapi (n=210) | OR 0,71 (95% KI 0,46 till 1,09) | | Hög | Ej signifikant skillnad. Enligt författarna: få deltagare i samtliga studier och troligtvis för låg power. |
| | | SÖ, MA, 2 RCT, 54+58 patienter | Social fobi, 53% kvinnor, genomsnittlig ålder 36 år. | I: MAOI + KBT n=54) K: KBT (n=58) | OR 0,31 (95% KI 0,12 till 0,79) | | Hög | Fördel kombination, tilläggs-effekt. Enligt författarna: få deltagare i samtliga studier och troligtvis för låg power. |

CGI-I=Clinical Global Impressions-Improvement Scale, LSAS=Liebowitz Social Anxiety Scale, PDT=Psychodynamic Group Therapy, D-cycloserin=antibiotika

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-15 | | | |
|--|-----------|--|---------------------------|
| Ämne: Socialfobi Kombinationsbehandling | | | |
| Söknr | Termtyp*) | Söktermer | Databas/ Antal ref.**) |
| 1 | FT | social anxiety disorder*[tiab] OR social phobia*[tiab] or social anxiety[tiab] OR social phobic*[tiab] | 6024 |
| 2 | Mesh/FT | "Psychotherapy, Psychodynamic"[Mesh] OR "Psychotherapy"[Mesh:NoExp] OR "Cognitive Therapy"[Mesh] OR CBT[tiab] OR cognitive therap*[tiab] OR cognition therap*[tiab] OR cognitive behavio*[tiab] OR psychotherap*[tiab] or psychological therap*[tiab] or psychological treatment[tiab] or psychological intervention*[tiab] OR Interpersonal psychotherapy[tiab] or IPT[tiab] or Interpersonal relations[Mesh] or dialectic behavio*[tiab] or behavior therap*[tiab] or behavior therap*[tiab] | 335322 |
| 3 | Mesh/FT | drug therap*[tiab] or drug intervention*[tiab] or Drug treatment*[tiab] or medication[tiab] or Pharmacotherap*[tiab] or Pharmacological intervention*[tiab] or Pharmacological treatment*[tiab] or pharmacological therap*[tiab] OR "Antidepressive Agents"[Mesh] or antidepressive agent*[tiab] or antifidepressant*[tiab] | 291704 |
| 4 | Mesh/FT | "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Melatonin/agonists"[Mesh] or melatonin agonist*[tiab] or antidepress*[tiab] OR alaproclate [Supplementary Concept] or alaproclate[tiab] or Amoxapin[MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[MeSH Term] or Clomipramine[MeSH Term] or duloxetine [Supplementary Concept] or femoxetine[Supplementary Concept] or Fenfluramine[MeSH Term] or Trazodone[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept] or vortioxetine [Supplementary Concept] or Zimeldine [MeSH Term] or Amoxapine [MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[tiab] or Clomipramine [tiab] or duloxetine[tiab] or femoxetine[tiab] or Fenfluramine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or indalpine[tiab] or milnacipran[tiab] or Norfenfluramine[tiab] or olanzapine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or Trazodone[tiab] or venlafaxine[tiab] or vortioxetine[tiab] or Zimeldine[tiab] or agomelatine[tiab] or escitalopram[tiab])) OR ("Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab]) | 83792 |
| 5 | | 3 OR 4 | 316589 |
| 6 | Mesh/FT | "Combined Modality Therapy"[Mesh] or multimodal[tiab] or combined[tiab] or combination[tiab] or integration[tiab] or integrated[tiab] | 1408102 |
| 7 | | 1 AND 2 AND 5 AND 6 | 148 |
| 8 | | Filters: Systematic Reviews | 20 |
| 9 | | Filters: Randomized Controlled Trials | 26 |
| 10 | | 7 NOT medline[sb] | 17 |
| Uppdaterad litteratursökning 2016-12-22 | | | |

| | | | |
|--|--|--|----|
| | | 1 AND 2 AND 5 AND 6 Publication date from 2014/06/01 | 28 |
| | | Filters: Systematic Reviews | 4 |
| | | Filters: Randomized Controlled Trials | 8 |
| | | 7 NOT medline[sb] | 22 |

**Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-12-30
Ämne: Social fobi Kombinationsbehandling. Vuxna**

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|---------------|--|----------------------------|
| 1 | FT/ti, ab, kw | "social anxiety disorder*" OR "social phobia*" or "social anxiety" OR "social phobic" | 1077 |
| 2 | FT/ti, ab, kw | CBT or "cognitive therap*" or "cognitive behavio*" or psychotherap* or "psychological therap*" or "psychological treatment" or "psychological intervention*" or IPT or Interpersonal or "behavior therap*" or psychodynamic | 21098 |
| 3 | FT/ti, ab, kw | "drug therap*" or "drug intervention*" or "drug treatment*" or medication or Pharmacotherap* or "Pharmacological intervention*" or "Pharmacological treatment*" or Antidepressive or antidepressant* or "tricyclic antidepress*" or Nortriptyline or "Monoamine Oxidase Inhibitors" or "MAO inhibitor*" or "monoamine oxidase inhibitor*" or "monoamine reuptake inhibitor*" or "melatonin agonist*" or alaproclate or Citalopram or Clomipramine or duloxetine or femoxetine or Fenfluramine or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or Amoxapine or indalpine or milnacipran or Norfenfluramine or olanzapine or Paroxetine or Sertraline or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or agomelatine or escitalopram or "Serotonin Uptake Inhibitor*" or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or SSRI* or "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" or amitriptyline or mirtazapine | 117319 |
| 4 | FT/ti, ab, kw | multimodal or combined or combination or integration or integrated or add-on or adjuvant | 143324 |
| 5 | | 1 AND 2 AND 3 AND 4 | 46 CDSR 45 |

Uppdaterad litteratursökning 2016-12-22

| | | | |
|--|--|--|---------------------------|
| | | 1 AND 2 AND 3 AND 4 Publication Year from 2014 | 18 CDSR 1 Trials 17 |
|--|--|--|---------------------------|

Rad: 120

Tillstånd: Vuxna med social fobi

Åtgärd: Bensodiazepiner

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|-----------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör inte erbjuda behandling med bensodiazepiner till vuxna med social fobi.

Motivering till rekommendation

Balansen mellan åtgärdens positiva effekt på tillståndet och biverkningar är ogynnsam. Bensodiazepiner är beroendeframkallande och det finns risk för toleransutveckling. Annan effektiv behandling finns.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Social fobi är en ångeststörning som innebär en överdriven rädsla inför ett flertal sociala situationer. Tillståndet påverkar varaktigt en persons funktionsförmåga socialt och är förknippat med svårt lidande. Tillståndet kan innebära att den drabbade personen starkt begränsas i sin livsföring genom att till exempel undvika aktiviteter på arbete, skola eller fritid som inbegriper interaktion med andra människor.

Åtgärden är bensodiazepiner.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Klonazepam har korttidseffekt vid behandling av vuxna med social fobi (evidensstyrka 3).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Bensodiazepiner ger betydande problem i form av biverkningar, beroende eller förvärrade symtom efter en tids behandling [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

SBU rapporterade bland annat en kontrollerad studie där effekten av klonazepam var signifikant större än effekten av placebo hos vuxna med social fobi. I en randomiserad utsättningsstudie fann man vidare måttliga utsättningsymtom hos de deltagare som fått placebobehandling efter en öppen långtidsbehandling med klonazepam [2].

Inga nya relevanta studier har tillkommit utifrån den uppdaterade litteratursökningen.

Saknas någon information i studierna?

–

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. SBU. Behandling av ångestsyndrom, volym 1. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2005. SBU-rapport nr 171/1.
2. SBU. Behandling av ångestsyndrom, volym 2. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2005. SBU-rapport nr 171/2.

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-02-15 | | | |
|--|------------|---|----------------------------|
| Ämne: Social fobi, intervention med bensodiazepiner, vuxna | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | Mesh/FT | social anxiety disorder*[tiab] OR social phobia*[tiab] or social anxiety[tiab] OR social phobic*[tiab] | 6692 |
| 2. | Mesh/FT | "Benzodiazepines"[Mesh] or Benzodiazepine*[tiab] or bensodiazepine*[tiab] or BDZ[tiab] or oxazepam[tiab] or diazepam[tiab] or lorazepam[tiab] or alprazolam[tiab] or nitrazepam[tiab] | 77474 |
| 3. | | 1 AND 2 | 227 |
| 4. | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2005/01/01 | 15 |
| 5. | | Randomized Controlled Trial, Publication date from 2008/01/01 | 7 |
| 6. | | 4 NOT Medline[<i>sb</i>] AND randomized[tiab] Publication date from 2008/01/01 | 0 |

| Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-02-15 | | | |
|--|---------------|--|----------------------------|
| Ämne: Social fobi, behandling med bensodiazepiner | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | FT/ti, ab, kw | [Benzodiazepines] explode all trees OR Benzodiazepine* or bensodiazepine* or BDZ or oxazepam or diazepam or lorazepam or alprazolam or nitrazepam:ti,ab,kw | 12702 |
| 2. | FT/ti, ab, kw | "social anxiety disorder*" or "social phobia*" or "social anxiety" or "social phobic*":ti,ab,kw | 1270 |
| 3. | | 1 AND 2 Publication Year from 2005 | CDSR 4 DARE 0 |
| 4. | | 1 AND 2 Publication Year from 2008 | CENTRAL 14 |

Rad: 121

Tillstånd: Vuxna med specifik fobi

Åtgärd: Kognitiv beteendeterapi (KBT) med exponering

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda kognitiv beteendeterapi med exponering till vuxna med specifik fobi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en liten till måttlig svårighetsgrad. Åtgärden ger liten till måttlig effekt på symtom som undvikande beteende.

Kommentar: Tillståndet kan vara mycket funktionsnedsättande för enstaka individer.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Specifik fobi innebär att en bestämd situation, föremål, företeelse eller plats utlöser en överdriven och orimlig rädsla som personen uthärdar under stort obehag eller helt undviker. Det kan till exempel gälla djur som spindlar och ormar, djupa vatten eller höga höjder, att få en spruta eller att åka flygplan eller hiss.

Tillståndet kan innebära att den drabbade personen starkt begränsas i sin livsföring genom att personen till exempel undvika aktiviteter relaterade både till arbete och fritid.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid. Vid specifik fobi inkluderar behandlingen nästan alltid exponering för den situation eller företeelser som personen är fobisk mot. Ibland används exponeringen vid ett enstaka, lite längre (2-4 timmar), behandlingstillfälle. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på manualbaserad KBT med exponering.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid specifik fobi hos vuxna ger KBT med exponering

- liten till måttlig minskning av undvikande beteende jämfört med placebo (Cohen's $d = 0,42$, 95 % konfidensintervall KI 0,13–0,70) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- liten till måttlig minskning av undvikande beteende jämfört med annan icke exponeringsbaserad psykologisk behandling ($d = 0,38$, KI 0,12–0,63) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- måttlig minskning av självskattade symtom jämfört med placebo ($d = 0,61$, KI 0,20–1,02) (begränsat vetenskapligt underlag)
- måttlig minskning av självskattade symtom jämfört med annan icke exponeringsbaserad psykologisk behandling ($d = 0,51$, KI 0,28–0,73) (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det finns dock en ansenlig mängd studier som pekar på att exponeringsbaserad behandling har en positiv effekt på specifik fobi [1, 2].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt med 33 randomiserade kontrollerade studier (RCT), av vilka resultat från 14 RCT ingår i kunskapsunderlaget [2]. Slutsatserna baseras på 452 individer för klinikerskattade förändringar på undvikande beteende efter behandling och 430 individer för förändring på självskattade symtom [2]. Förändringar på undvikande beteende värderas ofta genom beteendetest där man mäter närmandegraden till det fobiska objektet [3].

Interventionsgruppen fick exponeringsbaserad KBT-behandling där personen konfronteras direkt eller indirekt med det fobiska objektet. Interventionsgruppen jämfördes med två olika kontrollgrupper, placebo (t.ex. naturfilmer med instruktioner om (subliminal) behandling, verkningslösa apparater som angavs ha behandlingseffekt, fria associationer kring barndomsminnen under föresatsen att dessa var kopplade till den fobiska rädslan) samt icke-exponeringsbaserad psykologisk behandling (t.ex. tillämpad avslappning eller enbart kognitiv terapi).

I den systematiska litteraturoversikt som SBU genomförde 2005 kom man fram till slutsatsen att det finns ett starkt stöd för att psykologiska behandlingar med exponering har säkerställd effekt medan det saknas stöd för positiv effekt av läkemedelsbehandling på specifika fobier [1]. Den översikt som har inkluderats i detta kunskapsunderlag baseras på väsentligen samma studier, men till skillnad från SBU rapporten där sammanvägning av effekterna över flera studier framförallt har skett genom ett beskrivande test, har översikten inkluderad i detta kunskapsunderlag, genomfört ett antal metaanalyser för att visa på effekten av KBT med exponering jämfört med olika kontroll-

betingelser. Som sådan finns det fortsatt starkast stöd för KBT med exponering för vuxna med specifik fobi.

Randomiserade kontrollerade studier på specifik fobi publicerade de senaste åren fokuserar inte längre på att bevisa behandlingseffekten av exponeringsbaserad terapi utan snarare på att kartlägga verkningsmekanismerna, exempelvis hur hjärnans rädslonätverk och andra biologiska markörer påverkas av exponeringsbaserad behandling [4-8]. Behandlingsresultat från dessa senare publicerade RCT är i linje med tidigare studier och bekräftar en positiv effekt av KBT med exponering för specifik fobi. Eftersom dessa studier använder sig av väntelista som kontrollbetingelse finns dock en osäkerhet i den sanna effektstorleken. Övriga studier som exkluderats efter läsning i fulltext är studier som jämför interventionen med väntelista [9], interventionen är internetförmiddad [10], inkluderar inte specifik fobi [11, 12] eller är en narrativ översikt [13].

Vid en uppdaterad litteratursökning hittades inga nya relevanta studier.

Saknas någon information i studierna?

Effektstorlekarna är baserade enbart på individer som fullföljt behandlingen. Uppgifter om bortfall samt ITT-analyser saknas. Den systematiska översikten rapporterar inga demografiska data.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. SBU. Behandling av ångestsyndrom, volym 2. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2005. SBU-rapport nr 171/2.
2. Wolitzky-Taylor, KB, Horowitz, JD, Powers, MB, Telch, MJ. Psychological approaches in the treatment of specific phobias: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2008; 28(6):1021-37.
3. Öst, L-G, Salkovskis, P. M., & Hellström, K. . One-session therapist-directed exposure vs. self-exposure in the treatment of spider phobia. *Behavior therapy.* 1991; 22(3):407-22.
4. Lipka, J, Hoffmann, M, Miltner, WHR, Straube, T. Effects of cognitive-behavioral therapy on brain responses to subliminal and supraliminal threat and their functional significance in specific phobia. *Biological Psychiatry.* 2014; 76(11):869-77.
5. Galvao-de Almeida, A, Araujo Filho, GM, Berberian Ade, A, Trezsniak, C, Nery-Fernandes, F, Araujo Neto, CA, et al. The impacts of cognitive-behavioral therapy on the treatment of phobic disorders measured by functional neuroimaging techniques: a systematic review. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999).* 2013; 35(3):279-83.
6. Kashdan, TB, Adams, L, Read, J, Hawk, L. Can a one-hour session of exposure treatment modulate startle response and reduce spider fears? *Psychiatry research;* 2012. s. 79-82.
7. Leutgeb, V, Schäfer, A, Schienle, A. An event-related potential study on exposure therapy for patients suffering from spider phobia. *Biological Psychology.* 2009; 82(3):293-300.
8. Goncalves, R, Rodrigues, H, Novaes, F, Arbol, J, Volchan, E, Coutinho, ES, et al. Listening to the heart: A meta-analysis of cognitive behavior

- therapy impact on the heart rate of patients with anxiety disorders. *J Affect Disord.* 2014; 172c:231-40.
9. Matthews, A, Naran, N, Kirkby, KC. Symbolic online exposure for spider fear: habituation of fear, disgust and physiological arousal and predictors of symptom improvement. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*; 2015. s. 129-37.
 10. Andersson, G, Waara, J, Jonsson, U, Malmaeus, F, Carlbring, P, Ost, LG. Internet-based self-help versus one-session exposure in the treatment of spider phobia: a randomized controlled trial. *Cognitive behaviour therapy*; 2009. s. 114-20.
 11. Hofmann, SG, Smits, JA. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry.* 2008; 69(4):621-32.
 12. Tolin, DF. Is cognitive-behavioral therapy more effective than other therapies? A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev.* 2010; 30(6):710-20.
 13. Choy, Y, Fyer, AJ, Lipsitz, JD. Treatment of specific phobia in adults. *Clin Psychol Rev.* 2007; 27(3):266-86.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|-------------------------------|--|--|--|---|---|
| A – Effekt på undvikande beteende, efter behandling, mätt med BAT, jämfört med placebo | 216 (5), #1 | | d=0.42, p<.01 (95% KI: 0.13-0.70) till fördel för I | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Blandade brister (-1) | Liten till måttlig effekt för I, vida konfidensintervall |
| A – Effekt på undvikande beteende, efter behandling, mätt med BAT, jämfört med icke exponeringsbaserad psykologisk behandling. | 236 (5), #1 | | d=0.38, p<.01 (95% KI: 0.12-0.63) till fördel för I | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Blandade brister (-1) | Liten till måttlig effekt för I, vida konfidensintervall |
| B – Självskattade symtom efter behandling, mätt med (bl.a. CLQ, SPQ), jämfört med placebo | 100 (2), #1 | | d=0.61, p<.01 (95% KI: 0.20-1.02) till fördel för I | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Blandade brister (-1) Precision (-1) | Måttlig effekt för I, vida konfidensintervall |
| B – Självskattade symtom efter behandling, mätt med (bl.a. CLQ, SPQ), jämfört med icke exponeringsbaserad psykologisk behandling | 330 (9), #1 | | d=0.51, p<.001 (95% KI: 0.28-0.73) till fördel för I | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Blandade brister (-1) | Måttlig effekt för I, vida konfidensintervall, Signifikant heterogenitet |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Undvikande beteende | Effektmått B – Självskattade symtom | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|-----------------------|---|--|--|--|---|--|---|
| 1 | Wolitzki-Taylor, 2008 | SÖ inkl. 14 RCT och 882 individer med fördefinierade kontrollbetingelserna K1 och K2. | Vuxna med specifik fobi enligt DSM eller alla kriterier uppfyllda utom kriteriet som | I: KBT med exponering Inga uppgifter finns om de ingående studierna har använt sig av manualbaserad behandling respektive individuell/gruppbehandling K1: Placebo (t.ex. information | Mätt på undvikande beteende enligt BAT (klinikerskattad) I vs K1 (5 RCT, 216 patienter) d=0.42, p<.01 (95% KI: 0.13-0.70) till fördel för I | Självskattade symtom, mätt med (bl.a. CLQ, SPQ, Acrophobia questionnaire) I vs K1 (2 RCT, 100 patienter) d=0.61, p<.01 (95% KI: 0.20-1.02) till fördel för I | Effektmått A: Måttlig Effektmått B: Måttlig | Demografiska data saknas. Effektstorlekar baserade enbart på patienter som fullföljt behandling. Inklusion av studier där individer ej |

| | | | | | | |
|--|--|--|---|--|---|--|
| | <p>I hela översikten ingår 33 RCT och 1193 individer.</p> <p>Sökning utförd t.o.m. augusti 2007.</p> | <p>avser klinisk signifikant lidande eller minskad funktion. Inga demografiska data presenteras.</p> | <p>om fobier, "pleasant imagery", fria associationer, naturfilmer med instruktion om subliminal behandling, verkninglösa apparater som angavs ha behandlingseffekt)</p> <p>K2: Icke-exponeringsbaserad psykologisk behandling (t.ex. tillämpad avslappning, enbart kognitiv terapi)</p> <p>Antalet behandling i genomsnitt anges som 3 sessioner.</p> | <p>Heterogenitet, $Q(8)=7.46$ Ej signifikant</p> <p>I vs K2 (13 RCT, 499 patienter) $d=0.38$, $p<.01$ (95% KI: 0.12-0.63) till fördel för I Heterogenitet, $Q(9)=11.89$, Ej signifikant</p> | <p>Heterogenitet, $Q(4)=4.69$ Ej signifikant</p> <p>I vs K2 (12 RCT, 448 patienter) $d=0.51$, $p<.001$ (95% KI: 0.28-0.73) till fördel för I Heterogenitet, $Q(14)=24.09$, $p<.05$</p> | <p>uppfyllt samtliga DSM-kriterier (25 % uppfyllde ej E-kriteriet i DSM-IV i studien av Powers et al, 2004). Väsentligen samma studier som redan identifierats av SBU rapporten från 2005 och där många av studierna ansågs ha låg kvalitet.</p> |
|--|--|--|---|--|---|--|

BAT: Behavioral Approach Test, ett beteendetest för mätning av närmandegrad av det fobiska objektet (Öst, 1991). CLQ: The Claustrophobia Questionnaire. SPQ : Spider Phobia Questionnaire. KI: konfidensintervall.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-02-08, Uppdaterad 2017-01-26
 Ämne: Specifik fobi KBT

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| | Mesh/FT | specific phobia*[tiab] or specific phobic[tiab] or injection phobia[tiab] or spider phobia*[tiab] or snake phobia*[tiab] or (phobia*[ti] not social[ti]) or claustrophobia[tiab] or Phobic Disorders[Majr] | 8085 |
| | Mesh/FT | "Cognitive Therapy"[Mesh:NoExp] OR Behavior Therapy[Mesh:NoExp] OR cognitive behavior*[ti] OR ((CBT[tiab] OR cognitive therap*[tiab] OR cognitive behavio*[tiab] or behavior therap*[tiab] or behaviour therap*[tiab] or cognitive treatment[tiab] or behavior treatment[tiab] or behaviour treatment[tiab] or behavioral therap*[tiab]) NOT Medline[sb]) | 45731 |
| | FT | (adolescen*[ti] or child*[ti] or internet[ti] or online[ti] or computerized[ti] or web*[ti]) | 760691 |
| | | 1 AND 2 NOT 3 | 1439 |
| | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2005/01/01, English | 22 |
| | | 4 NOT social anxiety disorder*[ti] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2008/01/01 to 2016/12/31, English | 60 |
| | | 4 NOT social anxiety disorder*[ti] NOT Meline[sb] AND randomized[tiab] | 2 |

Uppdaterad 2017-01-26

| | | | |
|--|--|--|----|
| | | 1 AND 2 Publication date from 2016/01/01 | 38 |
| | | Systematic Reviews | 7 |
| | | Randomized Controlled Trial | 5 |
| | | NOT Meline[sb] AND randomized[tiab] | 5 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-02-09,
 Uppdaterad 2017-01-26

Ämne: Specifik fobi, intervention med KBT, vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------------------|---|---|
| | FT/ti, ab, kw | specific phobia** or "specific phobic" or "injection phobia**" or "spider phobia**" or "snake phobia**" or claustrophobia | 210 |
| | Mesh/ FT/ti, ab, kw | CBT OR "cognitive therap**" OR "cognitive behavio**" or "behavior therap**" or "behaviour therap**" or "cognitive treatment**" or "behavior treatment**" or "behaviour treatment**" or "behavioral therap**" or [Cognitive Therapy] this term only OR [Behavior Therapy] this term only | 13184 |
| | FT | 1 AND 2 | 53 |
| | | 1 AND 2 Publication date from 2005/01/01 | CDSR 2 DARE 1{Hirshfeld-Becker, 2010 #119} HTA 0 |
| | | 2 AND 5 Publication date from 2008/01/01 | CENTRAL 24 |

Uppdaterad 2017-01-26

| | | | |
|--|--|---------------------------------------|-----------------------------------|
| | | 1 AND 2 Publication Year from 2016 | 6 CDSR 1 CENTRAL 4 HTA 1 |
|--|--|---------------------------------------|-----------------------------------|

Databas: PsycInfo, PsycArticles Databasleverantör: EBSCO Datum: 2016-02-08, Uppdaterad 2017-01-26

Ämne: Specifik fobi, KBT

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|-------------|--|----------------------------|
| | DE/FT/ti,ab | MM "Phobias" OR DE "Acrophobia" OR DE "Claustrophobia" OR DE "Ophidiophobia" or TI ("specific phobia*" or "specific phobic" or "injection phobia*" or "spider phobia*" or "snake phobia*" or claustrophobia) or AB("specific phobia*") | 5440 |
| | DE/FT/ti | MM "Cognitive Behavior Therapy" OR MM "Behavior Therapy" OR MM "Cognitive Therapy" OR TI (CBT OR "cognitive therap*" OR "cognitive behavio*" or "behavior therap*" or "behaviour therap*" or "cognitive treatment" or "behavior treatment" or "behaviour treatment" or "behavioral therap*") | 36976 |
| | FT/ti | adolescen* or child* or internet or online or computerized or web* | 412762 |
| | | 1 AND 2 NOT 3 | 664 |
| | | Publication year from 2005 Meta-analysis, systematic review | 3 |
| | | Publication year from 2008 English Narrow by Methodology: treatment outcome/clinical trial | 8 |
| | | 4 AND Random* or control (ti, ab) Publication year from 2008 | 29 |
| | | 6 OR 7 | 32 |

Uppdaterad 2017-01-26

| | | | |
|--|--|---------------------------------------|----|
| | | 1 AND 2 Publication year from 2016 | 18 |
| | | Meta-analysis, systematic review | 1 |
| | | 4 AND random* | 5 |

Rad: 122

Tillstånd: Vuxna med tvångssyndrom (OCD)

Åtgärd: Kognitiv beteendeterapi (KBT) med exponering och responsprevention (ERP)

Rekommendation

| Bör erbjudas | Kan erbjudas | Kan erbjudas i undantagsfall | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|--------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| 1 2 3 | 4 5 6 7 | 8 9 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda KBT med exponering och responsprevention till vuxna med tvångssyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden ger stor effekt på tvångssymtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tvångssyndrom eller obsessive-compulsive disorder (OCD) kännetecknas av tvångstankar och tvångshandlingar. Vid tvångssyndrom tenderar tankarna att "fastna" och "gå rundgång" vilket leder till stark oro eller rädsla, till exempel för att smittas av sjukdom eller för att skada närstående. För att skingra den intensiva obehagskänslan utför personen lugnande tvångshandlingar, så kallade ritualer. Tillståndet karakteriseras av dagliga tvångstankarna och/eller tvångshandlingarna som är tidskrävande och stör dagliga rutiner vilka medför ett sämre fungerande vardagsliv, yrkesliv eller sociala relationer och aktiviteter.

Tvångssyndrom debuterar vanligtvis under barndomen, ibland i ungdomen eller under tidig vuxen ålder. Ett kroniskt förlopp är vanligt, liksom samtidig förekomst av ångesttillstånd, personlighetsavvikelse och depression.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid.

Vid tvångssyndrom kompletteras KBT med exponering och responsprevention (ERP). Det innebär att fokus är på att personen ska utsättas för de situationer som är skrämmande eller obehagliga och samtidigt stå ut med sina tvångstankar utan att utföra tvångshandlingar och därigenom avstå från ångestlindring. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i hu-

vudsak på en manualbaserad kognitiv beteendeterapi med exponering och responsprevention.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med tvångssyndrom (OCD) ger KBT med ERP

- stor minskning tvångssymtom (SMD 1,33, KI 0,91; 1,76) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- måttlig minskning på tvångssymtom (SMD 0,55, KI 0,05; 1,04) jämfört med antidepressiva läkemedel (klomipramin, fluvoxamin, sertralin och fluoxetin) (begränsat vetenskapligt underlag).

Effekten av KBT med ERP är kliniskt relevant vid jämförelse med både placebo och antidepressiva läkemedel. Vid jämförelsen med placebo motsvarar effekten en symtomminskning på 10,8 poäng på den klinkerskattade skalan Y-BOCS.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter. De biverkningar som förekommer vid behandling med antidepressiva läkemedel varierar mellan preparat och är kända. Bortfallet var signifikant högre vid behandling med antidepressiva läkemedel än vid psykologiska interventioner (läkemedel 30,3%, ERP 19,1%, KT 11,4% och KBT 15,5%).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt av randomiserade kontrollerade studier [1]. Slutsatserna baseras på 508 personer för tvångssymtom, jämfört med placebo och på 409 personer för tvångssymtom jämfört med antidepressiva läkemedel.

Den psykologiska behandlingen i studierna var till majoriteten KBT med exponering, med responsprevention (ERP).

Behandlingsperioden varierade, vanligtvis mellan 12 till 24 behandlingssessioner, med en till två sessioner per vecka (en till två timmar per session). Placebogruppen fick psykologisk placebo (förväntat verkningslösa psykosociala insatser, 6 jämförelsegrupper) eller medicinsk placebo (2 jämförelsegrupper). Läkemedelsgruppen behandlades med antidepressiva läkemedel (klomipramin, fluvoxamin, sertralin och fluoxetin).

Ytterligare sex randomiserade kontrollerade studier identifierades efter den systematiska översiktens sökperiod. Dessa studier har inte inkluderats i kunskapsunderlaget eftersom jämförelsegrupperna var heterogena och inte motsvarade de i förväg definierade kontrollgrupperna (inferensbaserad terapi, familjeträning, musikterapi, coachning, andra läkemedel eller kombinationsbehandlingar [2-7]).

Vid en uppdaterad litteratursökning hittades inga nya relevanta studier.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas information om biverkningar, utfall på livskvalitet och utfall på lång sikt.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Ost, LG, Havnen, A, Hansen, B, Kvale, G. Cognitive behavioral treatments of obsessive-compulsive disorder. A systematic review and meta-analysis of studies published 1993-2014. *Clin Psychol Rev.* 2015; 40:156-69.
2. Visser, HA, van Megen, H, van Oppen, P, Eikelenboom, M, Hoogendorn, AW, Kaarsemaker, M, et al. Inference-Based Approach versus Cognitive Behavioral Therapy in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder with Poor Insight: A 24-Session Randomized Controlled Trial. *Psychother Psychosom.* 2015; 84(5):284-93.
3. Thompson-Hollands, J, Abramovitch, A, Tompson, MC, Barlow, DH. A randomized clinical trial of a brief family intervention to reduce accommodation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Behavior therapy.* 2015; 46(2):218-29.
4. Shirani Bidabadi, S, Mehryar, A. Music therapy as an adjunct to standard treatment for obsessive compulsive disorder and co-morbid anxiety and depression: A randomized clinical trial. *J Affect Disord.* 2015; 184:13-7.
5. Kobak, KA, Greist, R, Jacobi, DM, Levy-Mack, H, Greist, JH. Computer-assisted cognitive behavior therapy for obsessive-compulsive disorder: a randomized trial on the impact of lay vs. professional coaching. *Annals of general psychiatry.* 2015; 14:10.
6. Andersson, E, Hedman, E, Enander, J, Radu Djurfeldt, D, Ljotsson, B, Cervenka, S, et al. D-Cycloserine vs Placebo as Adjunct to Cognitive Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder and Interaction With Antidepressants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2015; 72(7):659-67.
7. Hu, XZ, Ma, JD, Huang, P, Shan, XW, Zhang, ZH, Zhang, JH, et al. Highly efficacious cognitive-coping therapy for overt or covert compulsions. *Psychiatry Res.* 2015; 229(3):732-8.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--------------------------------|--|-------------------------------|---------------------------|---|--|---------------------------------------|--|
| Symtom, klinikerskattad Y-BOCS | 508 (6), #1 Jämfört med placebo | SMD=0.53 (KI: 0.25-0.81) | SMD= 1.33 (KI: 0.91-1.76) | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag | Studiekvalitet (-1) | Totalt 8 jämförelsegrupper från 6 studier, 2 av dessa studier är nytillkomna sedan 2008. |
| Symtom, klinikerskattad Y-BOCS | 409 (4), #1 Jämfört med läkemedel | SMD= 1.47(KI:1.03-1.90) | SMD= 0.55 (KI:0.05-1.04) | | Begränsat vetenskapligt underlag | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | Totalt 4 studier varav 1 nytillkommen sedan 2008. |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A - Symtom | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|--|--|--|--|--|---|
| 1 | Öst, 2015 | SÖ med 37 RCT, sökt 1993 till februari 2015 6 RCT på KBT vs placebo och 4 RCT på KBT vs läkemedel | <p>Patienter diagnostiserade med OCD, totala antalet patienter i 37 RCT är 2414.</p> <p>Antalet patienter i placebokontrollerade studier är 508. Antalet patienter i läkemedelskontrollerade studier är 409.</p> <p>Medelålder 34,7 (±2,5) år. 57,9 % kvinnor (±11,4), medelbehandlingslängd var 15,2 (±4,5) veckor, bortfall i medeltal var 15% (±8,07)</p> | <p>K1: Placebo (8 jämförelsegrupper varav 6 psykologisk placebo) och 2 pillerplacebo</p> <p>K2: Antidepressiva läkemedel, (klomipramine, fluvoxamin, sertralin, flouxetin)</p> <p>I: KBT (inkluderar ERP, KT, KBT, iKBT)</p> <p>För K1 är det primärt ERP, för K2 är det hälften ERP och hälften ERP+KT</p> <p>För en studie i I vs K1 var behandlingen internetföremadad.</p> <p>Omfattningen av behandlingen varierade, vanligtvis mellan 12 till 24 behandlingssessioner, med 1-2 sessioner per vecka och en sessionslängd på 1-2 timmar.</p> | <p>Symtomminskning mätt med Y-BOCS (klinikerskattad)</p> <p>K1 vs I: SMD=1.33 (95% KI: 0.91-1.76), till fördel för I, Q-värde på 24.7 tyder på signifikant heterogenitet)</p> <p>K2 vs I: SMD=0.55 (95% KI:0.05-1.04), till fördel för I, Q-värde på 9.7 tyder på signifikant heterogenitet)</p> <p>K1 inomgruppseffekt efter behandling: 0.53(KI: 0.25-0.81, Hedges' G, Q-värde på 11.8 tyder på signifikant heterogenitet)</p> <p>K2: inomgruppseffekt efter behandling: 1.47(KI:1.03-1.90), Hedges' G, Q-värde på 8,6 tyder på signifikant heterogenitet)</p> | <p>Måttlig risk för bias. Heterogena studier. Viss risk för att publiceringsbias kan överskatta effekten. Oklar risk på sekvens generering, överlag brist i allokeringblindning, vissa brister även på bedömningsbias (bättre i nyare och större studier), vissa brister i bortfallsbias. Inga större brister i rapporteringsbias.</p> | <p>I övrigt rapporteras följande. Jämförelse mellan ERP vs KT undersöktes i total 7 st studier utan att man kunde påvisa skillnad (exponering ingick i KT). Moderatorsanalys för K1 vs I visade att initial symtomstyrka var positivt korrelerad med effektstorlek, dvs. högre initiala symtom resulterade i större förbättring.</p> <p>Nästan inga placebokontrollerade eller läkemedelskontrollerade studier har långtidsuppföljningar. Man kan titta på inomgruppseffekter för interventionsgrupperna, vilket tyder på att effekten står sig över tid, dock okontrollerat.</p> <p>Samtliga SMD avser Hedges g. Subgruppsanalys av enbart psykologisk placebo ger i stort sett samma resultat som alla 8 jämförelserna tillsammans.</p> |

ERP=Exponering med responsprevention, KT=Kognitiv terapi

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-02-09, Uppdaterad 2017-01-26
Ämne: OCD behandling med KBT

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1 | Mesh/FT | "Obsessive-Compulsive Disorder"[Mesh] OR obsessive-compulsive disorder*[tiab] OR OCD[tiab] OR (obsessive[ti] AND compulsive[ti]) OR obsessive-compulsive[tiab] | 18084 |
| 2 | Mesh/FT | "Cognitive Therapy"[Mesh:NoExp] OR Behavior Therapy[Mesh:NoExp] OR cognitive behavior*[ti] OR ((CBT[tiab] OR cognitive therap*[tiab] OR cognitive behavio*[tiab] or behavior therap*[tiab] or behaviour therap*[tiab] or cognitive treatment[tiab] or behavior treatment[tiab] or behaviour treatment[tiab] or behavioral therap*[tiab]) NOT Medline[sb]) | 45734 |
| 3 | FT | (adolescen*[ti] or child*[ti] or internet[ti] or online[ti] or computerized[ti] or web*[ti]) | 760691 |
| 4 | | 1 AND 2 NOT 3 | 1543 |
| 5 | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2005/01/01, English | 77 |
| 6 | | Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2008/01/01 to 2016/12/31 | 82 |
| 7 | | 4 NOT Meline[sb] AND randomized[tiab] | 27 |

Uppdaterad 2017-01-26

| | | | |
|--|--|--|----|
| | | 4 AND Publication date from 2016/01/01 | 87 |
| | | Systematic Reviews, English | 10 |
| | | Randomized Controlled Trial | 2 |
| | | 4 NOT Meline[sb] AND randomized[tiab] | 16 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-02-09, Uppdaterad 2017-01-26

Ämne: OCD, intervention med KBT, vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|--|
| 1 | Mesh/FT/ti | MeSH descriptor: [Obsessive-Compulsive Disorder] or "obsessive-compulsive disorder*" or "obsessive-compulsive personaliti*" or OCD | 1624 |
| 2 | FT/ti | CBT OR "cognitive therap*" OR "cognitive behavio*" or "behavior therap*" or "behaviour therap*" or "cognitive treatment" or "behavior treatment" or "behaviour treatment" or "behavioral therap*":ti | 5796 |
| 3 | FT/ti | adolescen* or child* or internet or online or computerized or web*: ti | 51901 |
| 4 | | 1 AND 2 NOT 3 Publication date from 2005/01/01 | CDSR 1 DARE 0 HTA 0 |
| 5 | | 2 AND 5 NOT 3 Publication date from 2008/01/01 | CENTRAL 76 |

Uppdaterad 2017-01-26

| | | | |
|--|--|---|--|
| | | 1 AND 2 Publication date from 2016/01/01 | CDSR 1 CENTRAL 16 HTA 1 |
|--|--|---|--|

Databas: PsycInfo Databasleverantör: EBSCO Datum: 2016-02-09, Uppdaterad 2017-01-26
Ämne: OCD, intervention med KBT

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|------------------------------|------------|---|----------------------------|
| 1 | DE/FT/ti | (DE "Obsessive Compulsive Disorder") OR (DE "Obsessive Compulsive Personality Disorder") OR TI "obsessive-compulsive disorder*" or "obsessive-compulsive personalit*" or OCD or (obsessive AND compulsive) | 12170 |
| 2 | DE/FT/ti | MM "Cognitive Behavior Therapy" OR MM "Behavior Therapy" OR MM "Cognitive Therapy" OR TI (CBT OR "cognitive therap*" OR "cognitive behavio*" or "behavior therap*" or "behaviour therap*" or "cognitive treatment" or "behavior treatment" or "behaviour treatment" or "behavioral therap*") | 36976 |
| 3 | FT/ti | TI adolescen* or child* or internet or online or computerized or web* | 412514 |
| 4 | | 1 AND 2 NOT 3 | 1273 |
| 5 | | Publication year from 2005 Meta-analysis, literature review; english | 6 |
| 6 | | 4 AND Random*(ti, ab) Publication year from 2008 English | 109 |
| 7 | | 4 Publication year from 2008 Narrow by Methodology: treatment outcome/clinical trial | 57 |
| 8 | | 6 OR 7 | 131 |
| Uppdaterad 2017-01-26 | | | |
| | | 1 AND 2 Publication year from 2016 | 125 |
| | | Meta-analysis, systematic reviews | 10 |
| | | 6 OR 7 Publication year from 2016 | 30 |

Rad: 125

Tillstånd: Vuxna med tvångssyndrom (OCD)

Åtgärd: Antidepressiva läkemedel

Rekommendation

| Bör erbjudas | Kan erbjudas | Kan erbjudas i undantagsfall | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|--------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| 1 2 3 | 4 5 6 7 | 8 9 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med antidepressiva läkemedel till vuxna med tvångssyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden ger stor till mycket stor effekt på andel som svarar på behandling (respons). Läkemedelsbehandling kan ge biverkningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tvångssyndrom eller obsessive-compulsive disorder (OCD) kännetecknas av tvångstankar och tvångshandlingar. Vid tvångssyndrom tenderar tankarna att "fastna" och "gå rundgång" vilket leder till stark oro eller rädsla, till exempel för att smittas av sjukdom eller för att skada närstående. För att skingra den intensiva obehagskänslan utför personen lugnande tvångshandlingar, så kallade ritualer. Tillståndet karakteriseras av dagliga tvångstankarna och/eller tvångshandlingarna som är tidskrävande och stör dagliga rutiner vilka medför ett sämre fungerande vardagsliv, yrkesliv eller sociala relationer och aktiviteter.

Tvångssyndrom debuterar vanligtvis under barndomen, ibland i ungdomen eller under tidig vuxen ålder. Ett kroniskt förlopp är vanligt, liksom samtidig förekomst av ångesttillstånd, personlighetsavvikelse och depression.

Åtgärden är behandling med antidepressiva läkemedel.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med tvångssyndrom (OCD) ger antidepressiva läkemedel (SSRI)

- högre andel som uppnår respons (RR 1,84, KI 1,56; 1 2,17) jämfört med pillerplacebo (starkt vetenskapligt underlag)
- måttlig minskning av tvångssymtom enligt Y-BOCS (WMD 3,21, KI 3,84; 2,57) jämfört med pillerplacebo (starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i tvångssymtom (SMD 0,20, KI -0,13; 0,54) jämfört med KBT, med exponering med responsprevention (ERP)) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

För vuxna med tvångssyndrom (OCD) ger antidepressiva läkemedel (klomipramin)

- högre andel som uppnår respons (RR 6,6 till 11,1) jämfört med pillerplacebo (starkt vetenskapligt underlag)
- stor minskning av tvångssymtom enligt Y-BOCS (8,9-10,9 poängs minskning) jämfört med pillerplacebo (starkt vetenskapligt underlag)

Effekten av SSRI och klomipramin är kliniskt signifikant.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Biverkningarna för både SSRI och klomipramin är kända. I de ingående studierna var de vanligaste biverkningar för SSRI yrsel (nausea), huvudvärk, sömnstörningar (insomni och somnolens), asteni, magtarm-relaterade biverkningar (diarré och förstoppning), samt sexuella biverkningar [1, 2]. För klomipramin var de vanligaste biverkningarna muntorrhet, yrsel, tremor, somnolens och förstoppning, och hos män även ejakuleringssvårigheter [3].

Förekomsten av biverkningarna var vanligare i läkemedelsgruppen än i pillerplacebogruppen (skillnaderna var statistiskt signifikanta).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre studier, varav två systematiska översikter [1, 2] och en randomiserad kontrollerad studie [3]. Slutsatserna på tvångssymtom baseras på 3097 patienter, respons på 2697 patienter, båda med SSRI jämfört med pillerplacebo. Jämförelser på tvångssymtom mellan SSRI och KBT baseras på 295 patienter. Slutsatserna på tvångssymtom och respons för klomipramin jämfört med pillerplacebo baseras på 501 patienter.

Studierna visar att en högre andel personer med tvångssyndrom uppnår respons och har minskad symtombörda vid behandling med SSRI [1]. Motsvarande resultat har även dokumenterats i ytterligare en randomiserad kontrollerad studie [4]. Denna studie stärker men tillför inte mer information än vad som redan har inkluderats i kunskapsunderlaget.

Klomipramin har en stor effekt på tvångssymtom och respons för vuxna med tvångssyndrom (OCD) jämfört med pillerplacebo [3]. Ytterligare tre studier bekräftar resultatet [5-7]. Dessa studier stärker men tillför inte mer information än vad som redan har inkluderats i kunskapsunderlaget.

Senare studier har också stärkt slutsatsen att SSRI-preparat är lika effektiva som klomipramin, och att SSRI-preparaten tolereras bättre av patienter än klomipramin [8].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier som rapporterar utfall på lång sikt och utfall på remission.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Soomro, GM, Altman, D, Rajagopal, S, Oakley-Browne, M. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for

- obsessive compulsive disorder (OCD). Cochrane Database Syst Rev. 2008; (1):CD001765.
2. Romanelli, RJ, Wu, FM, Gamba, R, Mojtabai, R, Segal, JB. Behavioral therapy and serotonin reuptake inhibitor pharmacotherapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials. *Depress Anxiety*. 2014; 31(8):641-52.
 3. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. The Clomipramine Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48(8):730-8.
 4. Stein, DJ, Andersen, EW, Tonnoir, B, Fineberg, N. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: a randomized, placebo-controlled, paroxetine-referenced, fixed-dose, 24-week study. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(4):701-11.
 5. Montgomery, SA, Montgomery, DB, Fineberg, N. Early response with clomipramine in obsessive compulsive disorder--a placebo controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1990; 14(5):719-27.
 6. Thoren, P, Asberg, M, Cronholm, B, Jornestedt, L, Traskman, L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. I. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1980; 37(11):1281-5.
 7. Zohar, J, Judge, R. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. *Br J Psychiatry*. 1996; 169(4):468-74.
 8. Fineberg, NA, Reghunandanan, S, Brown, A, Pampaloni, I. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder: evidence-based treatment and beyond. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013; 47(2):121-41.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|-------------------------------|---|---|--|---------------------|---|
| Symtom SSRI vs piller-placebo | 3097 (17 RCT), #1 | | WMD=-3.21 (95 % KI: -3.84 till -2.57) | | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | Liten till måttlig effekt |
| Behandlingsrespons SSRI vs pillerplacebo | 2697 (13 RCT), #1 | | | RR=1.84 (95 % KI: 1.56 till 2.17) | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | Stor effekt till fördel för SSRI, konfidensintervallen omfattar måttlig till stor effekt. |
| Symtom SSRI vs KBT | 295 (5 RCT), #2 | | I vs K: SMD=0.20 (95% KI: -0,13 till 0,54; P=0,231) | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Precision (-1) | en ej påvisbar skillnad i effekt, konfidensintervall som omfattar liten effekt till fördel för läkemedel och måttlig effekt för KBT |
| Symtom klomipramin vs pillerplacebo | 501 (2 RCT), #3 | -1.6 till -0.9 | -10.9 till -8.9 poängs skillnad på Y-BOCS | Relativ effekt: 0,35 till 0,42 till fördel för I, p<0,001 | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | Stor effekt till fördel för klomipramin. |
| Behandlingsrespons klomipramin vs piller-placebo | 501 (2 RCT), #3 | 5-9% | | RR=6.6-11.1 | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | Stor effekt till fördel för klomipramin. |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patient-population | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Symtom, efter behandling | Behandlingsrespons, efter behandling | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|--|---|---|--|--|---|--|
| 1 | Soomro, 2008 | SÖ inkl 17 RCT sökt till november 2007 | Vuxna patienter med OCD, diagnosticerade enligt DSM-systemet. | K: Pillerplacebo I: SSRI (citalopram: 20-60 mg, fluoxetin: 20-80 mg, fluvoxamin: 100-300 mg, paroxetin: 20-60 mg, sertralin: 25-200 mg), 6-13 veckors behandling | Mätt som minskning i poäng på Y-BOCS I vs K: WMD=-3.21 (95 % KI: -3.84 till -2.57) (17 RCT, n=3097) | Definierad som minskning av poäng på Y-BOCS med minst 25 % (n=3) eller 35 % (n=1), eller 1 eller 2 på CGI-I (n=9). I vs K: RR=1.84 (95 % KI: 1.56 till 2.17) (13 RCT, n=2697) | Måttlig risk för bias i ingående RCT. SÖ låg risk för bias. | Medelålder och könsfördelning rapporteras inte i SÖ. |
| 2 | Romanelli, | SÖ inkl 6 | Vuxna patienter | 8-12 veckors be- | Mätt som minskning i | | Måttlig risk för bias i | |

| | | | | | | | |
|------|--|--|--|---|---|-------------------------------------|---|
| 2014 | RCT sökt till juni 2012 | med OCD, diagnosticerade enligt DSM-systemet. Medelålder i ingående RCT varierade mellan 31,5 och 38,5 år, andel kvinnor varierade mellan 47,7 % och 76,8 %. | handling K: KBT inkl. exponering med responsprevention I: SSRI (fluoxetin: 20-80 mg, fluvoxamin: 25-300 mg, sertralin: 50-100 mg) | poäng på Y-BOCS I vs K: SMD=0.20 (95% KI: -0.13 till 0.54; punktestimat till fördel för KBT, p=0.231) | | ingående RCT. SÖ låg risk för bias. | |
| 3 | Clomipramine Collaborative Study Group, 1991 | 2 RCT:er inkl 501 patienter Vuxna patienter med OCD enligt DSM-III. Medelålder runt 35.5 år, 44 % män | Behandling 10 veckor efter 2 veckors single-blind pillerplacebo run-in Studie 1 K: pillerplacebo (120) I: klomipramin (118) flexibel dosering 100-300 mg/dag Studie 2 K: pillerplacebo (129) I: klomipramin (134) flexibel dosering 100-300 mg/dag | Poäng på Y-BOCS, medelvärde (SD) Studie 1 K: Före: 26.0 (5.5) Efter: 25.1 (0.6) I: Före: 26.3 (5.5) Efter: 16.2 (0.7) P<0.001 för skillnad mellan grupperna Studie 2 K: Före: 27.2 (4.8) Efter: 25.6 (0.5) I: Före: 26.2 (4.9) Efter: 14.7 (0.7) P<0,001 för skillnad mellan grupperna | Responders definierad som "much improved" eller "very much improved" på Physician's global evaluation of therapeutic change Studie 1 K: 9 % I: 60 % RR=6.6 (95 % KI 3.7-11.7, p<0.0001) Studie 2 K: 5 % I: 60 % RR=11.1 (95% KI 5.4-23.2, p<0.0001) | Låg risk för bias | Exkluderar depressionssymtom HDRS>16 Konfidensintervallet för studie 1 och 2, respons, beräknades enligt https://www.medcalc.org/calculator/relative_risk.php |

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-02-10 | | | |
|---|------------|--|----------------------------|
| Ämne: OCD, Läkemedelsbehandling (SSRI, tricykliska antidepressiva), vuxna | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | "Obsessive-Compulsive Disorder"[Mesh] OR obsessive-compulsive disorder*[tiab] OR OCD[tiab] OR (obsessive[ti] AND compulsive[ti]) OR obsessive-compulsive[tiab] | 18087 |
| 2 | Mesh/FT | "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] or antidepressive second generation[tiab] or antidepressive agents second generation[tiab] or "Antidepressive Agents"[Majr] or antidepressive agent*[tiab] or antidepressant*[tiab] or "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh] or tricyclic antidepress*[tiab] | 93027 |
| 3 | FT | "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Melatonin/agonists"[Mesh] or melatonin agonist*[tiab] or antidepress*[tiab] OR alaproclate [Supplementary Concept] or alaproclate[tiab] or Citalopram[MeSH Term] or Clomipramine[MeSH Term] or duloxetine [Supplementary Concept] or femoxetine[Supplementary Concept] or Fenfluramine[MeSH Term] or Trazodone[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept] or vortioxetine [Supplementary Concept] or Zimeldine [MeSH Term] or Amoxapine [MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[tiab] or Clomipramine [tiab] or duloxetine[tiab] or femoxetine[tiab] or Fenfluramine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or indalpine[tiab] or milnacipran[tiab] or Norfenfluramine[tiab] or olanzapine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or Trazodone[tiab] or venlafaxine[tiab] or vortioxetine[tiab] or Zimeldine[tiab] or agomelatine[tiab] or escitalopram[tiab] OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] or "Amitriptyline"[Mesh] or amitriptyline[tiab] or "mirtazapine" [Supplementary Concept] or mirtazapine[tiab] | 88618 |
| 4 | | 2 OR 3 | 110585 |
| 5 | | adolescen*[ti] or child*[ti] or youth*[ti] or pediatric*[ti] or paediatric*[ti] | 836205 |
| 6 | | 1 AND 2 NOT 3 | 2815 |
| 7 | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2005/01/01, English, Swedish | 104 |
| 8 | | Randomized Controlled Trial, Publication date from 2008/01/01 | 74 |
| 9 | | 4 NOT Medline[sb] AND randomized[tiab] Publication date from 2008/01/01 | 24 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-02-10
 Ämne: Läkemedelsbehandling med antidepressiva (SSRI, tricykliska), vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------------|--|----------------------------|
| 1 | FT/ti, ab, kw | (Antidepressive or antidepressant* or pharmacotherapy or tricyclic*): ti or (alaproclate or Citalopram or Clomipramine or duloxetine or femoxetine or Fenfluramine or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or Amoxapine or indalpine or milnacipran or Norfenfluramine or olanzapine or Paroxetine or Sertraline or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or agomelatine or escitalopram OR "Serotonin Uptake Inhibitor*" or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or SSRI* or "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" or amitriptyline or mirtazapine or "tricyclic antidepress*"): ti,ab,kw | 17231 |
| 2 | FT/ti, | "obsessive-compulsive disorder*" or "obsessive-compulsive personaliti*" or OCD:ti | 1140 |
| 3 | FT/ti | adolescen* or child* or youth* or pediatric* or paediatric*:ti | 54894 |
| 4 | | 1 AND 2 NOT 3 Publication Year from 2005 | CDSR 2 DARE 11 HTA 0 |
| 5 | | 1 AND 2 NOT 3 Publication Year from 2008 | CENTRAL 106 |

Rad: 126

Tillstånd: Vuxna med behandlingsresistent svår OCD

Åtgärd: Antipsykotiskt läkemedel som tillägg till antidepressivt läkemedel

Rekommendation

| Bör erbjudas | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|---|-------------------|-----------|-----------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med antipsykotiska läkemedel som tillägg till antidepressiva läkemedel till vuxna med svårt behandlingsresistent tvångssyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden ger en stor tilläggseffekt på andel som svarar på behandling (respons). Förutom preparatberoende biverkningar av antidepressiva läkemedel ger antipsykotiska läkemedel ytterligare biverkningar, som ökad trötthet och aptit. Risken för avbrytande av behandling är stor.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tvångssyndrom eller obsessive-compulsive disorder (OCD) kännetecknas av tvångstankar och tvångshandlingar. Vid OCD tenderar tankarna att "fastna" och "gå rundgång", vilket leder till stark oro eller rädsla, till exempel för risken att utsättas för smittor eller för att skada närstående. För att skingra denna intensiva obehagskänsla utför personen lugnande tvångshandlingar, så kallade ritualer. Tillståndet innebär att tvångstankarna och/eller handlingarna förekommer minst en timme per dag och medföra sämre fungerande vardagsliv, är tidskrävande och störa dagliga rutiner, yrkesliv eller sociala relationer och aktiviteter.

Svår OCD kan leda till en oförmåga att delta i sunda relationer, men också tvångstankar kring mer intensiv, irrationell rädsla för att till exempel döda en annan människa eller plågsamma tankar om att orsaka katastrofer eller olyckor.

Vid behandlingsresistent OCD bör man ha prövat två olika klasser av antidepressiva läkemedel i adekvat dos under adekvat tid, och där man förväntat sig om att patienten verkligen tagit läkemedlen, men där man ändå inte fått full effekt och lämpligtvis bör även psykologisk behandling ha erbjudits.

Åtgärden är antipsykotiskt läkemedel som tillägg till antidepressiva läkemedel.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid behandlingsresistent svår OCD hos vuxna ger SSRI med tillägg av antipsykotiskt läkemedel

- högre andel som uppnår respons, minst 35 % minskning på Y-BOCS, (relativ risk, RR 1,98, KI 1,34–2,92) jämfört med tillägg av placebo till SSRI (starkt vetenskapligt underlag)
- måttlig minskning av symtom (SMD -0,64, 95% konfidensintervall, KI 0,41;-0,87) jämfört med tillägg av placebo till SSRI (starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som avbryter (RR 1,10, KI 0,70–1,72) jämfört med tillägg av placebo till SSRI (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- stor andel som avbryter behandlingen på grund av biverkningar (RR 2,38, KI 1,04–5,43) jämfört med tillägg av placebo till SSRI (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Effekten på symtom och respons är kliniskt relevanta.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

De vanligaste biverkningarna är sedering, muntorrhet, huvudvärk och ökad aptit.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt med 14 randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 478 personer för symtom, 491 personer för behandlingsrespons, 437 personer för avhopp oberoende av skäl och 302 personer för avhopp pga. biverkningar [1].

I översikten ingår personer med behandlingsresistent svår OCD, definierat som otillräckligt svar på behandling (Y-BOCS \geq 24 poäng) efter 6–12 veckors behandling med SSRI eller klomipramin. Interventionsgruppen fick antidepressivt läkemedel med tillägg av antipsykotiskt läkemedel och kontrollgruppen fick tillägg av placebo.

De inkluderade antipsykotiska läkemedlen var aripiprazol, haloperidol, olanzapin, paliperidon, quetiapin och risperidon. Vid sammanslagen analys av alla antipsykotiska läkemedel påvisades en måttlig effekt på symtom och en stor effekt på responsen till fördel för tillägg av antipsykotiskt läkemedel jämfört med tillägg av placebo. I subgruppsanalyser mellan de olika antipsykotiska läkemedlen kunde en statistiskt säkerställd större effekt endast påvisas för aripiprazol, haloperidol och risperidon jämfört med placebo.

Tidigare har SBU rapporterat en liten tilläggseffekt av antipsykotiska läkemedel för svår, behandlingsresistent OCD [2]. I översikten har det tillkommit ytterligare 8 studier vilka tillsammans med de tidigare 6 studierna stärker effekten av tilläggsbehandling med antipsykotiska läkemedel.

Fram till 2016 februari har inga ytterligare studier publicerats än de som redan ingår i översikten.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas långtidsuppföljningar och jämförelser med tillägg av andra behandlingar, t.ex. kognitiv beteendeterapi (KBT).

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Dold, M, Aigner, M, Lanzenberger, R, Kasper, S. 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).
2. SBU. Behandling av ångestsyndrom, volym 2. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2005. SBU-rapport nr 171/2.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|-------------------------------|---|---|--|---------------------|--|
| Effektmått A - Symtom | 478 (14) #1 | | Hedge's g=-0.64, 95 % KI -0.41 till -0.87, p<0.01 | | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | Måttlig effekt till fördel för tilläggsbehandlingen |
| Effektmått B - Behandlingsrespons (≥35 % minskning på Y-BOCS) | 491 (14) #1 | 12.5 % | | RR=1.98 (95 % KI: 1.34-2.92, p<0.01) | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | Stor effekt till fördel för tilläggsbehandlingen. |
| Effektmått C - Avhopp, oberoende av skäl | 437 (12) #1 | 16.5 % | | RR=1.10 (95 % KI: 0.70-1.72, p=0.68) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Precision (-1) | Ej påvisad skillnad i effekt |
| Effektmått D - Avhopp pga biverkningar | 302 (8) #1 | 2.1 % | | RR=2.38 (95 % KI: 1.04-5.43, p=0.04) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Precision (-1) | Stor effekt till fördel för tilläggsbehandlingen, dvs större andel avhopp i interventionsgruppen. Vida konfidensintervall. |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A - Symtom | Effektmått B - Respons | Effektmått C - Avhopp, oberoende av skäl | Effektmått C - Avhopp pga biverkningar | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|--|---|---|---|--|--|---|---|--|
| 1 | Dold, 2015 | SÖ inkl. 14 RCT, 491 patienter, sökt till och med januari 2015 | Vuxna patienter med behandlingsresistent OCD, dvs. patienterna har kvarstående symtom (oftast Y-BOCS ≥16 poäng) efter 6-12 veckors behandling med SSRI eller kломipramin. | Tillägg till antidepressivt läkemedel (vanligast fluoxetin eller fluvoxamin) K: placebo + antidepressivt läkemedel I: antipsykotiskt läkemedel, 4-16 veckor (medel 8,71 veckor; SD 3,81) + antidepressivt läkemedel | Mätt efter behandling med Y-BOCS (n=478) Hedge's g=0.64 95 % KI 0.41-0.87, p<0.01 | Definierad som ≥35 % minskning av poäng på Y-BOCS (n=491) K: 12.5 % I: 29.8 % MH-RR=1.98 (95 % KI: 1.34-2.92, p<0.01) | Lämnat studien i förtid (n=437) K: 16.5 % I: 18.2 % MH-RR=1.10 (95 % KI: 0.70-1.72, p=0.68) | Lämnat studien på grund av biverkningar (n=302) K: 3.6 % I: 14.1 % MH-RR=2.38 (95 % KI: 1.04-5.43, p=0.04) | Låg risk för bias för samtliga effektmått | Subgrupp-analyser visade att tillägg av antingen aripiprazol, haloperidol eller risperidon gav signifikant starkare effekt på symtom än tillägg av |

| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|
| | | Medelålder 37 år, 49 % män. Medelpoäng på Y-BOCS före tilläggsbehandling 25.8. | Ingående antipsykotiska läkemedel i översikten: quetiapin (N = 4, n = 142, 50-600 mg/dag), risperidon (N = 4, n = 132, 0,5-6 mg/dag), aripiprazol (N = 2, n = 79, 10-15 mg/dag), olanzapin (N = 2, n = 70, 4-18 mg/dag), paliperidon (N = 1, n = 34, 4,94±2,36 mg/dag) och haloperidol (N = 1, n = 34, 6,2±3 mg/dag) | | | | | | pillerplacébo. Enbart aripiprazol hade högre andel responders än placebo. |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|

MH-RR: Mantel-Haenszel Risk Ratio, en metod för att beräkna risk ration där man också har möjlighet att ta hänsyn till förväxlingsfaktorer, Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale total score

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-02-15
Ämne: OCD, behandling med antipsykotiska läkemedel, vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1 | Mesh/FT | "Obsessive-Compulsive Disorder"[Mesh] OR obsessive-compulsive disorder*[tiab] OR OCD[tiab] OR (obsessive[ti] AND compulsive[ti]) OR obsessive-compulsive[tiab] | 18087 |
| 2 | Mesh/FT | "Antipsychotic Agents"[Mesh] or "Antipsychotic Agents" [Pharmacological Action] or antipsychotic*[tiab] or Major Tranquilizers[tiab] or neuroleptic*[tiab] or clozapine[tiab] or "Clozapine"[Mesh] or leponex[tiab] or olanzapine[tiab] or "olanzapine" [Supplementary Concept] or "Risperidone"[Mesh] or Risperidone[tiab] or Risperdal[tiab] or risperidol[tiab] or "Aripiprazole"[Mesh] or Aripiprazole[tiab] or abilify[tiab] or invega[tiab] or "Paliperidone Palmitate"[Mesh] or Paliperidone[tiab] or "sertindole" [Supplementary Concept] or sertindole[tiab] or serdolect[tiab] or "Quetiapine Fumarate"[Mesh] or Quetiapine Fumarate[tiab] or Seroquel[tiab] or "olanzapine" [Supplementary Concept] or Zyprexa[tiab] or Cisordinol[tiab] or "clopenthixol"[MeSH Terms] or "flupenthixol"[MeSH] OR flupenthixol[tiab] OR fluanxol[tiab] or "haloperidol"[MeSH Terms] OR haloperidol[tiab] OR haldol[tiab] | 132002 |
| 3 | FT | adolescen*[ti] or child*[ti] or youth*[ti] or pediatric*[ti] or paediatric*[ti] | 836205 |
| 4 | | 1 AND 2 NOT 3 | 998 |
| 5 | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2005/01/01, English, swedish | 47 |
| 6 | | Randomized Controlled Trial, Publication date from 2008/01/01 | 23 |
| 7 | | 4 NOT Medline[sb] AND randomized[tiab] Publication date from 2008/01/01 | 13 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-02-16
Ämne: OCD, behandling med antipsykotiska läkemedel, vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|---------------|--|----------------------------|
| 1 | FT/ti, ab, kw | [Antipsychotic Agents] explode all trees or antipsychotic* or "Major Tranquilizers" or neuroleptic* or clozapine or leponex or Risperidone or Risperdal or Aripiprazole or abilify or invega or Paliperidone or sertindole or serdolect or "Quetiapine Fumarate" or Seroquel or "olanzapine" or Zyprexa or Cisordinol or "clopenthixol" OR flupenthixol OR fluanxol OR haloperidol OR Haldol | 10854 |
| 2 | FT/ti, | [Obsessive-Compulsive Disorder] explode all trees or "obsessive-compulsive disorder*" or "obsessive-compulsive personaliti*" or OCD:ti | 1367 |
| 3 | FT/ti | adolescen* or child* or youth* or pediatric* or paediatric*:ti | 54894 |
| 4 | | 1 AND 2 NOT 3 Publication Year from 2005 | CDSR 1 DARE 7 HTA 1 |

Rad: 127

Tillstånd: Vuxna med medelsvårt till svårt tvångssyndrom (OCD)

Åtgärd: Antidepressiva läkemedel och kognitiv beteendeterapi (KBT) eller beteendeterapi (BT) som kombinationsbehandling

| Rekommendation | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|-----------------------------------|
| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och kognitiv beteendeterapi (KBT) eller beteendeterapi (BT) till vuxna med medelsvårt till svårt tvångssyndrom.

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden ger måttlig effekt på tvångssymtom jämfört med enbart läkemedel. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tvångssyndrom eller obsessive-compulsive disorder (OCD) kännetecknas av tvångstankar och tvångshandlingar. Vid tvångssyndrom tenderar tankarna att "fastna" och "gå rundgång" vilket leder till stark oro eller rädsla, till exempel för att smittas av sjukdom eller för att skada närstående. För att skingra den intensiva obehagskänslan utför personen lugnande tvångshandlingar, så kallade ritualer. Tillståndet karakteriseras av dagliga tvångstankarna och/eller tvångshandlingarna som är tidskrävande och stör dagliga rutiner vilka medför ett sämre fungerande vardagsliv, yrkesliv eller sociala relationer och aktiviteter.

Tvångssyndrom debuterar vanligtvis under barndomen, ibland i ungdomen eller under tidig vuxen ålder. Ett kroniskt förlopp är vanligt, liksom samtidig förekomst av ångesttillstånd, personlighetsavvikelser och depression.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid.

Vid tvångssyndrom kompletteras KBT med exponering och responsprevention (ERP). Det innebär att fokus är på att personen ska utsättas för de situationer som är skrämmande eller obehagliga och samtidigt stå ut med sina tvångstankar utan att utföra tvångshandlingar och därigenom avstå från ångestlindring. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad KBT eller BT med ERP.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med medelsvår till svår OCD ger kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och KBT eller BT

- måttlig minskning av symtom (SMD 0,62–0,97) jämfört med antidepressiva läkemedel (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i symtom jämfört med enbart BT (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar är de vanliga vid behandling med SSRI.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter inkluderande nio randomiserade kontrollerade studier (RCT) [1, 2]. Slutsatserna för symtom vid kombinationsbehandling jämfört med enbart antidepressiva läkemedel baseras på 377 deltagare och för symtom vid kombinationsbehandling jämfört med enbart BT baseras underlaget på 249 deltagare.

Interventionsgrupperna fick fixa doser av läkemedel, kontrollgrupperna gavs placebo. Inga subgruppsanalyser finns diskuterade.

En uppdaterad sökning genomfördes på Socialstyrelsen 2016-12. Det ledde till att referenslistan uppdaterades med ytterligare en publikation som stödjer befintliga slutsatser [3].

Saknas någon information i studierna?

Långtidsuppföljningar och analyser av biverkningar saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Cuijpers, P, Sijbrandij, M, Koole, SL, Andersson, G, Beekman, AT, Reynolds, CF, 3rd. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry*. 2014; 13(1):56-67.
2. Romanelli, RJ, Wu, FM, Gamba, R, Mojtabai, R, Segal, JB. Behavioral therapy and serotonin reuptake inhibitor pharmacotherapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials. *Depress Anxiety*. 2014; 31(8):641-52.

3. Skapinakis, P, Caldwell, DM, Hollingworth, W, Bryden, P, Fineberg, NA, Salkovskis, P, et al. Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet Psychiatry*. 2016; 3(8):730-9.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|-------------------------------|--|---|--|---|---|
| A – symtom enligt YBOCS, jämfört med antidepressiva läkemedel (TCA, SSRI eller annat antidepressivt) | 377 (5) #1, 2 Jämfört med antidepressiva läkemedel (TCA, SSRI eller annat antidepressivt) | | SMD= 0,70 (95% KI 0,14 till 1,25), NNT 2,63, #1 SMD: 0.62; 95% CI: 0.09, 1.16 #2 SMD: 0.97; 95% CI: 0.35, 1.59) #2 | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överförbarhet/överensstämmelse (-1) Precision (-1) | Måttlig heterogenitet Måttlig effekt men vida konfidensintervall Ingen signifikant skillnad vid jämförelse med enbart SSRI: SMD 0,22, 95%CI -0,02 till 0,47, p=0,070 #2 (4 RCT) |
| A – symtom enligt YBOCS, jämfört med beteendeterapi | 249 (4) #2 | | Studie 1: SMD: 0.06; 95% CI: -0.56, 0.68 Studie 2: SMD: 0.55; 95% CI: -0.17, 1.26 Studie 3: SMD: 0.59; 95% CI: -0.07, 1.25 Studie 4: SMD: 0.84; 95% CI: -0.06, 1.73 | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överförbarhet/överensstämmelse (-1) Precision (-1) | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patient-population | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Symtom | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|---|--|--|--|----------------------------------|---|
| 1 | Cuijpers, 2014 | SÖ med 21 RCTn av vilka 3 RCTn är på OCD, 59+79 pat | OCD. Könnsfördelningar och genomsnittliga åldrar framgår inte. Alla pat. över 18 år. | I: KBT/BT + antidepressiva läkemedel (TCA, SSRI eller annat antidepressivt), n=59 K: antidepressiva läkemedel (TCA, SSRI eller annat antidepressivt), n=79 Studietiden framgår | YBOCS: Hedges g = 0,70 (95% KI 0,14 till 1,25), NNT 2,63 | | Jämförelsevis små OCD-studier. Oberoende effekter. Kombination bäst med likstora effekter från båda håll. |

| | | | | | | |
|---|-----------------|--|--|--|---|--|
| 2 | Romanelli, 2014 | SÖ, MA med 4-5 RCT, 184+65+55 deltagare, sökt tom 2012, juni | OCD. Vuxna. Kvinnor 48%-77%. Genomsnittlig ålder 35-39 år. | inte. I: BT + SRI (n=184) K1: BT (n=65) (4 RCT på vuxna) K2: SRI (4 RCT, 2 på vuxna, n=55). | YBOCS: I vs K1: Metaanalys kunde inte göras pga heterogenitet mellan studierna. Vuxenstudierna, redovisade individuellt visar på: Studie 1: SMD: 0.06; 95% CI: -0.56, 0.68 Studie 2: SMD: 0.55; 95% CI: -0.17, 1.26 Studie 3: SMD: 0.59; 95% CI: -0.07, 1.25 Studie 4: SMD: 0.84; 95% CI: -0.06, 1.73 I vs K2: Metaanalys kunde inte göras pga heterogenitet mellan studierna. Vuxenstudierna, redovisade individuellt visar på: Studie 1: SMD: 0.62; 95% CI: 0.09, 1.16 Studie 2: SMD: 0.97; 95% CI: 0.35, 1.59) K1 vs K2, SMD = 0,37, 95% KI 0,10 till 0,64, p=0,007 K1 vs K2 när 2 studier med klomipramin utesluts (SSRI): SMD = 0,22, 95% KI -0,02 till 0,47, p=0,070. | Enskilda studier på BT+SRI vs BT visar fördel för kombinationsbehandling. Enskilda studier på BT+SRI vs SRI visar ej påvisbar skillnad. |
|---|-----------------|--|--|--|---|--|

BT: Beteendeterapi

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-15
 Ämne: OCD Kombinationsbehandling vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|--|------------|---|----------------------------|
| 1 | Mesh/FT | "Obsessive-Compulsive Disorder"[Mesh] OR obsessive-compulsive disorder*[tiab] OR OCD[tiab] OR obsessive-compulsive neuros*[tiab] OR (obsessive[ti] AND compulsive[ti]) OR obsessive-compulsive[tiab] | 16696 |
| 2 | Mesh/FT | "Psychotherapy, Psychodynamic"[Mesh] OR "Psychotherapy"[Mesh:NoExp] OR "Cognitive Therapy"[Mesh] OR CBT[tiab] OR cognitive therap*[tiab] OR cognition therap*[tiab] OR cognitive behavio*[tiab] OR psychotherap*[tiab] or psychological therap*[tiab] or psychological treatment[tiab] or psychological intervention*[tiab] OR Interpersonal psychotherapy[tiab] or IPT[tiab] or Interpersonal relations[Mesh] or dialectic behavio*[tiab] or behavior therap*[tiab] or behavior therap*[tiab] | 335322 |
| 3 | Mesh/FT | drug therap*[tiab] or drug intervention*[tiab] or Drug treatment*[tiab] or medication[tiab] or Pharmacotherap*[tiab] or Pharmacological intervention*[tiab] or Pharmacological treatment*[tiab] or pharmacological therap*[tiab] OR "Antidepressive Agents"[Mesh] or antidepressive agent*[tiab] or antidepressant*[tiab] | 291704 |
| 4 | Mesh/FT | "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Melatonin/agonists"[Mesh] or melatonin agonist*[tiab] or antidepress*[tiab] OR alaproclate [Supplementary Concept] or alaproclate[tiab] or Amoxapine[MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[MeSH Term] or Clomipramine[MeSH Term] or duloxetine [Supplementary Concept] or femoxetine[Supplementary Concept] or Fenfluramine[MeSH Term] or Trazodone[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept] or vortioxetine [Supplementary Concept] or Zimeldine [MeSH Term] or Amoxapine [MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[tiab] or Clomipramine [tiab] or duloxetine[tiab] or femoxetine[tiab] or Fenfluramine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or indalpine[tiab] or milnacipran[tiab] or Norfenfluramine[tiab] or olanzapine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or Trazodone[tiab] or venlafaxine[tiab] or vortioxetine[tiab] or Zimeldine[tiab] or agomelatine[tiab] or escitalopram[tiab] OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] | 83792 |
| 5 | | 3 OR 4 | 316589 |
| 6 | Mesh/FT | "Combined Modality Therapy"[Mesh] or multimodal[tiab] or combined[tiab] or combination[tiab] or integration[tiab] or integrated[tiab] | 1408102 |
| 7 | | 1 AND 2 AND 5 AND 6 | 343 |
| Uppdaterad litteratursökning 2016-12-22 | | | |
| | | Filters: Systematic Reviews, Publication date from 2014/06/01. | 14 |
| | | Filters: Randomized Controlled Trials, Publication date from 2014/06/01. | 8 |

| | | | |
|--|--|--|----|
| | | 7 NOT medline[sb], Publication date from 2014/06/01. | 36 |
|--|--|--|----|

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-12-30
Ämne: OCD Kombinationsbehandling. Vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|---------------|--|--------------------------------------|
| 1 | FT/ti, ab, kw | "obsessive-compulsive disorder*" OR OCD OR "obsessive-compulsive neuros**" | 1457 |
| 2 | FT/ti, ab, kw | CBT or "cognitive therap*" or "cognitive behavio*" or psychotherap* or "psychological therap*" or "psychological treatment" or "psychological intervention*" or IPT or Interpersonal or "behavior therap*" or psychodynamic | 21098 |
| 3 | FT/ti, ab, kw | "drug therap*" or "drug intervention*" or "drug treatment*" or medication or Pharmacotherap* or "Pharmacological intervention*" or "Pharmacological treatment*" or Antidepressive or antidepressant* or "tricyclic antidepress*" or Nortriptyline or "Monoamine Oxidase Inhibitors" or "MAO inhibitor*" or "monoamine oxidase inhibitor*" or "monoamine reuptake inhibitor*" or "melatonin agonist*" or alaproclate or Citalopram or Clomipramine or duloxetine or femoxetine or Fenfluramine or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or Amoxapine or indalpine or milnacipran or Norfenfluramine or olanzapine or Paroxetine or Sertraline or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or agomelatine or escitalopram or "Serotonin Uptake Inhibitor*" or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or SSRI* or "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" or amitriptyline or mirtazapine | 117319 |
| 4 | FT/ti, ab, kw | multimodal or combined or combination or integration or integrated or add-on or adjuvant | 143324 |
| 5 | | 1 AND 2 AND 3 AND 4 | 32 CDSR 1 DARE 3 CENTRAL 28 |

Uppdaterad litteratursökning 2016-12-22

| | | | |
|--|--|---|--------------------------------------|
| | | 1 AND 2 AND 3 AND 4, publication year from 2014 | 20 CDSR 2 DARE 1 CENTRAL 17 |
|--|--|---|--------------------------------------|

Rad: 128

Tillstånd: Vuxna med risk för posttraumatiskt syndrom efter traumatisk händelse

Åtgärd: Förebyggande krisbearbetning (debriefing)

| Rekommendation | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|-----------------------------------|
| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Ikke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör inte erbjuda förebyggande krisbearbetning (debriefing) till vuxna med risk för posttraumatiskt stressyndrom efter traumatisk händelse.

Motivering till rekommendation
Åtgärden minskar inte risken för att utveckla posttraumatiskt stressyndrom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) kan drabba en person som varit med om exempelvis misshandel, våldtäkt, olycka, krig eller naturkatastrof. Vid PTSD återupplever man den traumatiska händelsen, blandat med känslor av skräck eller vrede. Återupplevelsen kan utlösas av yttre sinnesintryck eller händelser som påminner om traumat. Det kan återupplevas i form av återkommande och påträngande minnesbilder, både i vaket och sovande tillstånd, den senare i form av mardrömmar. Symtomen vid PTSD kan ofta komma några veckor efter den traumatiska händelsen, men kan även ta längre tid, upp till månader eller år.

Förebyggande krisbearbetning, debriefing på engelska, är en form av bearbetning med syfte att minska stressreaktionerna efter ett trauma (posttraumatiskt stressyndrom). Åtgärden innebär att gå igenom vad som har hänt och vilka lärdomar som kan dras, samt vid gruppbearbetning dela med sig av ångestväckande upplevelser.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Det har inte kunnat visas att krisbearbetning (debriefing) minskar risken för att vuxna efter en traumatisk händelse utvecklar posttraumatiskt stressyndrom (evidensstyrka 1).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Krisbearbetning (debriefing) har visat sig ha negativa effekter på lång sikt och leda till posttraumatiskt stressyndrom [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

Enligt en systematisk litteraturoversikt från Cochrane saknas det stöd för att engångsinsatser i samband med traumatiska händelser minskar risken för PTSD eller minskar symtombördan [1].

SBU visade att krisbearbetning (debriefing) i grupp inom militärsjukvården och räddningstjänsten inte minskade risken för negativa psykiska långtidseffekter. Även om den drabbade uppskattade insatsen, så minskade inte krisbearbetning (debriefing) risken för att utveckla posttraumatiskt stressyndrom [2].

I den uppdaterade litteratursökningen identifierades två systematiska översikter som studerade förebyggande krisbearbetning (debriefing) [3, 4]. Slut-satserna har dock inte ändrats.

Saknas någon information i studierna?

–

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Rose, S, Bisson, J, Churchill, R, Wessely, S. Psychological debriefing for preventing post traumatic stress disorder (PTSD). Cochrane Database Syst Rev. 2002; (2):Cd000560.
2. SBU. Behandling av ångestsyndrom, volym 2. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2005. SBU-rapport nr 171/2.
3. Tran, K, Nkansah, E. Critical incident stress debriefing for first responders: a review of the clinical benefit and harm. Hämtad 2016-09-26 från https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/L0155_Critical_Incident_Stress_Debriefing_final.pdf; 2010.
4. Forneris, CA, Gartlehner, G, Brownley, KA, Gaynes, BN, Sonis, J, Coker-Schwimmer, E, et al. Interventions to prevent post-traumatic stress disorder: a systematic review. American journal of preventive medicine. 2013; 44(6):635-50.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-02-12
Ämne: PTSD prevention med debriefing, vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1. | Mesh/FT | "Stress Disorders, Post-Traumatic"[Mesh] or post-traumatic stress[ti] or posttraumatic stress[ti] or ((post-traumatic stress[tiab] or PTSD[tiab] or posttraumatic stress[tiab]) NOT Medline[sb]) | 27687 |
| 2. | Mesh/FT | "Crisis Intervention"[Mesh] or debrief*[tiab] or crisis support[tiab] | 7479 |
| 3. | Mesh/FT | "prevention and control" [Subheading] OR "Primary Prevention"[Mesh] or prevent*[tiab] or prophylaxis[tiab] | 1915521 |
| 4. | FT | adolescen*[ti] or child*[ti] or pediatric[ti or paediatric[ti] or youth*[ti] | 823038 |
| 5. | | 1 AND 2 AND 3 NOT 4 | 264 |
| 6. | | 4 AND Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2005/01/01 English, Swedish, Danish, Norwegian | 22 |
| 7. | | 4 AND Randomized Controlled Trial, Publication date from 2008/01/01 to 2016/12/31, Danish, Norwegian, Swedish, English | 1 |
| 8. | | 4 NOT Medline[sb] AND randomized[tiab] Publication date from 2008/01/01 | 2 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-02-12

Ämne: PTSD, prevention med debriefing

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|---------------|--|------------------------------------|
| 1. | FT/ti, ab, kw | debrief* or "crisis support":ti,ab,kw | 222 |
| 2. | FT/ti, ab, kw | [Stress Disorders, Post-Traumatic] explode all trees OR "posttraumatic stress" or "post-traumatic stress":ti, ab, kw | 2510 |
| 3. | | 1 AND 2 Publication Year from 2005 | CDSR 3 DARE 1 HTA 1 |
| 4. | | 1 AND 2 Publication Year from 2008 | CENTRAL 8 |

Databas: PsycInfo Databasleverantör: EBSCO Datum: 2016-02-12

Ämne: PTSD, prevention med debriefing

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1. | DE/FT/ti | DE "Posttraumatic Stress Disorder" OR DE "Complex PTSD" OR DE "DESNOS" OR TI ("posttraumatic stress" or "post-traumatic stress" or PTSD) OR AB ("posttraumatic stress disorder" or "post-traumatic stress disorder" or PTSD) | 34479 |
| 2. | | DE "Debriefing (Psychological)" OR TI (debrief* or "crisis support") OR AB (debrief* or "crisis support") | 2513 |

| | | | |
|----|--|--|-----|
| 3. | | 1 AND 2 | 367 |
| 4. | | Publication year from 2005 Meta-analysis, systematic review | 8 |
| 5. | | 4 AND Random*(ti, ab) Publication year from 2008 English | 12 |
| 6. | | 4 Publication year from 2008 English Narrow by Methodology: treatment outcome/clinical trial | 1 |
| 7. | | 6 OR 7 | 12 |

Rad: 129

Tillstånd: Vuxna med posttraumatiskt stressyndrom

Åtgärd: Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR)

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda behandling med EMDR till vuxna med posttraumatiskt stressyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden har inte visat sig ge bättre effekt än KBT med exponering. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt till begränsat. Det finns dock god klinisk erfarenhet av åtgärden.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) kan drabba en person som varit med om exempelvis misshandel, våldtäkt, olycka, krig eller naturkatastrof. Vid PTSD återupplever man den traumatiska händelsen, blandat med känslor av skräck eller vrede. Återupplevelsen kan utlösas av yttre sinnesintryck eller händelser som påminner om traumat. Det kan återupplevas i form av återkommande och påträngande minnesbilder, både i vaket och sovande tillstånd, den senare i form av mardrömmar. Symtomen vid PTSD kan ofta komma några veckor efter den traumatiska händelsen, men kan även ta längre tid, upp till månader eller år.

EMDR (Eye movement desensitization and reprocessing) är en korttidspsykoterapi som framkallar minnesbilder, tankar och känslor som är förknippade med den traumatiska händelsen samtidigt som terapeuten för sin hand fram och tillbaka framför personens ansikte medan hen följer handens rörelse med ögonen. EMDR syftar till att skapa förutsättningar för nya tankar och perspektiv som ska underlätta bearbetningen av de traumatiska minnena. Ögonrörelsernas betydelse för verkningsmekanismen är dock oklar.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med posttraumatiskt stressyndrom ger EMDR

- ingen påvisad skillnad i PTSD-symtom, andelen som uppnår remission och andelen avhopp, jämfört med traumafokuserad KBT (begränsat vetenskapligt underlag)

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av EMDR på PTSD-symtom, andelen som uppnår remission och andelen avhopp, jämfört med icke traumafokuserade metoder inom KBT.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av EMDR på PTSD-symtom, andelen som uppnår remission och andelen avhopp, jämfört med annan behandling.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt med 16 randomiserade kontrollerade studier [1]. Slutsatserna för PTSD-symtom baseras på 400 personer för jämförelsen med TF-KBT, 84 personer för jämförelsen med ej TF-KBT och 127 personer för jämförelsen med annan aktiv kontroll. Inga subgruppsanalyser gjordes i den systematiska översikten.

Den systematiska översikten bedömer kvaliteten på de ingående studierna generellt som låg. Det finns en betydande och oförklarad heterogenitet mellan studierna och ett potentiellt inflytande av publikationsbias [1].

Flera systematiska översikter har granskats men exkluderades eftersom dessa undersökte ögonrörelsernas betydelse [2, 3], redovisade inte resultat separat för aktiva och passiva jämförelsegrupper [4, 5], är en review [6] eller var mindre omfattande än den inkluderade systematiska översikten [7-11]. Ytterligare fyra studier exkluderades eftersom dessa undersökte en annan population [12-14] eller inte var en randomiserad kontrollerad studie [15].

En uppdaterad litteratursökning genomfördes på Socialstyrelsen 2017-01. Det ledde till att referenslistan uppdaterades med två publikationer [16, 17] som på grund av att resultat inte redovisas separat för aktiva och passiva jämförelsegrupper inte har tabellerats eller evidensgraderats.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier som rapporterar utfall på funktionsnivå.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Bisson, JI, Roberts, NP, Andrew, M, Cooper, R, Lewis, C. Psychological therapies for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 12:CD003388.
2. Jeffries, FW, Davis, P. What is the role of eye movements in eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) for post-traumatic stress disorder (PTSD)? a review. *Behav Cogn Psychother.* 2013; 41(3):290-300.
3. Lee, CW, Cuijpers, P. A meta-analysis of the contribution of eye movements in processing emotional memories. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2013; 44(2):231-9.

4. Watts, BV, Schnurr, PP, Mayo, L, Young-Xu, Y, Weeks, WB, Friedman, MJ. Meta-analysis of the efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74(6):e541-50.
5. Chen, YR, Hung, KW, Tsai, JC, Chu, H, Chung, MH, Chen, SR, et al. Efficacy of eye-movement desensitization and reprocessing for patients with posttraumatic-stress disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014; 9(8):e103676.
6. McGuire, TM, Lee, CW, Drummond, PD. Potential of eye movement desensitization and reprocessing therapy in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Psychology research and behavior management*. 2014; 7:273-83.
7. Cloitre, M. Effective psychotherapies for posttraumatic stress disorder: a review and critique. *CNS Spectr*. 2009; 14(1 Suppl 1):32-43.
8. Ponniah, K, Hollon, SD. Empirically supported psychological treatments for adult acute stress disorder and posttraumatic stress disorder: a review (Structured abstract). *Depression and Anxiety*; 2009. s. 1086-109.
9. Ehring, T, Welboren, R, Morina, N, Wicherts, JM, Freitag, J, Emmelkamp, PM. Meta-analysis of psychological treatments for posttraumatic stress disorder in adult survivors of childhood abuse. *Clin Psychol Rev*. 2014; 34(8):645-57.
10. Stergiopoulos, E, Cimo, A, Cheng, C, Bonato, S, Dewa, CS. Interventions to improve work outcomes in work-related PTSD: a systematic review. *BMC public health*. 2011; 11:838.
11. Jonas, DE, Cusack, K, Forneris, CA, Wilkins, TM, Sonis, J, Middleton, JC, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Psychological and Pharmacological Treatments for Adults With Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.
12. Capezzani, L, Ostacoli, L, Cavallo, M, Carletto, S, Fernandez, I, Solomon, R, et al. EMDR and CBT for cancer patients: Comparative study of effects on PTSD, anxiety, and depression. *Journal of EMDR Practice and Research*. 2013; 7(3):134-43.
13. Greenwald, R, McClintock, SD, Bailey, TD. A controlled comparison of eye movement desensitization & reprocessing and progressive counting. *Journal of aggression, maltreatment & trauma*; 2013. s. 981-96.
14. Jarero, I, Amaya, C, Givaudan, M, Miranda, A. EMDR individual protocol for paraprofessional use: A randomized controlled trial with first responders. *Journal of EMDR Practice and Research*. 2013; 7(2):55-64.
15. Raboni, MR, Alonso, FFD, Tufik, S, Suchecki, D. Improvement of mood and sleep alterations in posttraumatic stress disorder patients by eye movement desensitization and reprocessing. *Frontiers in behavioral neuroscience*; 2014.
16. Chen, L, Zhang, G, Hu, M, Liang, X. Eye movement desensitization and reprocessing versus cognitive-behavioral therapy for adult posttraumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *J Nerv Ment Dis*. 2015; 203(6):443-51.
17. Cusack, K, Jonas, DE, Forneris, CA, Wines, C, Sonis, J, Middleton, JC, et al. Psychological treatments for adults with posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2016; 43:128-41.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effekt-mått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|---|---|---|--|--|--|
| A1 – Symtomförändring efter behandling enligt klinikerbedömning eller självrapport | 327 (7), #1 Klinikerskattade symtom, jämfört med TF-KBT | SMD -0.03, 95% KI -0.38, 0.43 till fördel för intervention | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ Fel! Hittar inte referens-källa.Fel! Hittar inte referens-källa.Fel! Hittar inte referens-källa. | Studiekvalitet (-1) Blandade brister (-1) | Ej signifikant. Varken superiority eller non-inferiority kan fastställas. Många studier, men alla utom en hade få deltagare. |
| | 400 (8), #1 Remission, jämfört med TF-KBT | | RR 0.95, 95% KI 0.74, 1.22 till fördel för intervention | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Blandade brister (-1) | |
| | 400 (8), #1 Avhopp, jämfört med TF-KBT | | K vs. I RR 1.00; 95% KI 0.74 , 1.35 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Blandade brister (-1) | |
| | 53 (2), #1 Klinikerskattade symtom, jämfört med ej traumafokuserad KBT | SMD -0.35, 95% KI -0.90, 0.19 till fördel för intervention | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Överförbarhet (-1) | Ej signifikant. EMDR har sannolikt inte betydelsefullt mindre effekt än kontroll, men det är ett litet underlag. Det är inte möjligt att fastställa att EMDR har större effekt. |
| | 84 (3), #1 Remission, jämfört med ej traumafokuserad KBT | | K vs. I: RR 0.71, 95% KI 0.41, 1.22 till fördel för intervention | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Överförbarhet (-1) | Ej signifikant, vida KI |
| | 84 (3), #1 Avhopp, jämfört med ej traumafokuserad KBT | | K vs. I RR 1.03, 95% KI 0.37, 2.88 till fördel för kontroll | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Överförbarhet (-1) | Ej signifikant, mycket vida KI |
| | 124 (2), #1 Självskattade symtom, jämfört med annan behandling | SMD -0.84, 95% KI -1.21, -0.47 till fördel för intervention | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Överförbarhet (-1) | Signifikant. EMDR har sannolikt effekt jämfört med kontroll. Litet underlag. Osäker effektstorlek. |
| | 67 (1), #1 Remission, jämfört med annan behandling | | K vs. I: RR 0.40, 95% KI 0.19, 0.84 till fördel för intervention | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Överförbarhet (-1) | Signifikant. |
| | 127 (2), #1 | | K vs. I: RR 1.48; | Otillräckligt vetenskapligt un- | Studiekvalitet (-2) | Ej signifikant, mycket |

| | | | | |
|--------------------------------------|--|----------------|--------------------|---------|
| Avhopp, jämfört med annan behandling | 95% KI 0.26, 8.54.fyll fördel för kontroll | derlag ⊕○○○ | Överförbarhet (-1) | stor KI |
|--------------------------------------|--|----------------|--------------------|---------|

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patient-population | Behandling i kontroll- och interventions-grupp | Effektmått A – Symtom efter behandling | Effektmått B – Remission (intervjubarad) | Effektmått C – Avhopp | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|-------------------------------------|---|--|--|--|--------------------------------------|----------------------------------|---|
| 1 | Bisson, 2013 | SÖ, sökt till 12 april 2013: 16 RCT | Vuxna deltagare med PTSD ≥ 3 månader, rekryterade från allmänhet, primärvård, öppenvård, militär personal | K: Traumafokuserad KBT I: EMDR ¹ 7 RCT, 327 deltagare för klinikerrapporterade symtom, 8 RCT, 400 deltagare för remission och avhopp | Symtom bedömda av kliniker K vs. I: SMD -0.03, 95% KI -0.38, 0.43 | K vs. I: RR 0.95, 95% KI 0.74, 1.22 | K vs. I RR 1.00; 95% KI 0.74, 1.35 | Måttlig | Uppföljningsperiod 1–4 mån. Bisson 2013 fann att ingen studie innehöll formell bedömning av negativa utfall. |
| | | | | K: Ej traumafokuserad KBT ² I: EMDR 2 RCT, 53 deltagare för klinikerrapporterade symtom, 3 RCT, 84 deltagare för remission och avhopp | Symtom bedömda av kliniker K vs. I: SMD -0.35, 95% KI -0.90, 0.19 | K vs. I: RR 0.71, 95% KI 0.41, 1.22 | K vs. I RR 1.03, 95% KI 0.37, 2.88 | Hög | Kontrollinterventioner: "Image Habituation Training" som förekommer i mkt liten utsträckning, om någon, samt olika former av tillämplig avslappning |
| | | | | K: Annan behandling I: EMDR 2 RCT, 124 deltagare för självrapporterade symtom, 1 RCT, 67 deltagare för remission 2 RCT, 127 deltagare för avhopp | Självrapporterade symtom K vs. I: SMD -0.84, 95% KI -1.21, -0.47 | K vs. I: RR 0.40, 95% KI 0.19, 0.84 | K vs. I: RR 1.48; 95% KI 0.26, 8.54. | Hög | |

¹EMDR: Eye Movement and Desensitization Reprocessing.

²Ej Traumafokuserad KBT: KBT men ej traumafokuserad, avslappningsinterventioner

³Annan behandling: psykodynamisk terapi, hypnoterapi, "supportive counselling" and "present-centred counselling"

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-13, Uppdaterad 2017-01-27
Ämne: Posttraumatisk stressyndrom, behandling med EMDR, vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1 | Mesh/FT | "Stress Disorders, Post-Traumatic"[Mesh] or post-traumatic stress[tiab] or PTSD[tiab] or posttraumatic stress[tiab] | 28332 |
| 2 | Mesh/FT | "Eye Movement Desensitization Reprocessing"[Mesh] or Eye Movement Desensitization[tiab] or EMDR[tiab] | 389 |
| 3 | | 1 AND 2 Systematic Reviews, English; Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 31 |
| 4 | | Randomized Controlled Trial, Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31. | 13 |
| 5 | | NOT medline[sb] Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31. | 27 (8 valda) |

Uppdaterad 2017-01-27

| | | | |
|--|--|---|----|
| | | 1 AND 2 Systematic reviews, Publication date from 2015/01/01 | 10 |
| | | Randomized Controlled Trial, Publication date from 2015/01/01 | 8 |
| | | 1 AND 2 AND random*[tiab] NOT Medline[sb] | 21 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-01-16, Uppdaterad 2017-01-27

Ämne: Posttraumatisk stressyndrom, behandling med EMDR, vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|---------------|---|--------------------------------------|
| 1 | FT/ti, ab, kw | "post-traumatic stress" or PTSD or "posttraumatic stress" Publication Year from 2008 to 2015 | 1045 |
| 2 | FT/ti, ab, kw | "Eye Movement Desensitization" or EMDR | 135 |
| 3 | | 1 AND 2 Publication Year from 2008 to 2015 | 24 CDSR 2 DARE 2 CENTRAL 20 |

Uppdaterad 2017-01-27

| | | | |
|--|--|---------------------------------------|----------------------------|
| | | 1 AND 2 Publication Year from 2015 | 15 CDSR 2 CENTRAL 13 |
|--|--|---------------------------------------|----------------------------|

Databas: PsycInfo Databasleverantör: EBSCO Datum: 2015-01-16, Uppdaterad 2017-01-27

Ämne: Posttraumatisk stressyndrom, behandling med EMDR, vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|-----------------|--|----------------------------|
| 1 | DE FT/ti | DE "Posttraumatic Stress Disorder" OR TI "post-traumatic stress" or PTSD or "posttraumatic stress" | 23109 |
| 2 | DE FT/ti, ab | DE "Eye Movement Desensitization Therapy" OR TI ("Eye Movement Desensitization" or EMDR) OR AB | 1344 |

| | | | |
|------------------------------|--|---|----|
| | | ("Eye Movement Desensitization" or EMDR) | |
| 3 | | 1 AND 2 Limiters - Publication Year: 2008-2015; English; Methodology: EMPIRICAL STUDY, -Followup Study, - Longitudinal Study, ---Prospective Study, --- Retrospective Study, -Systematic Review, -Meta Analysis, -Quantitative Study, TREATMENT OUTCOME/CLINICAL TRIAL SubjectAge: - adulthood (18 yrs & older) | 49 |
| Uppdaterad 2017-01-27 | | | |
| | | 1 AND 2 Systematic Review, Meta Analysis Publication Year from 2015 | 4 |
| | | 1 AND 2 AND TI ((randomized or randomised) OR AB (randomized or randomised)) OR Methodology: TREATMENT OUTCOME/CLINICAL TRIAL | 25 |

Rad: 130

Tillstånd: Vuxna med posttraumatiskt stressyndrom

Åtgärd: Traumafokuserad kognitiv beteendeterapi (KBT) med exponering

| Rekommendation | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|-------------------|----|-----------------------------------|-----|
| Bör erbjudas | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda traumafokuserad KBT med exponering till vuxna med posttraumatiskt stressyndrom.

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden ger måttlig effekt på diagnosfrihet (remission) och PTSD-symtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) kan drabba en person som varit med om exempelvis misshandel, våldtäkt, olycka, krig eller naturkatastrof. Vid PTSD återupplever man den traumatiska händelsen, blandat med känslor av skräck eller vrede. Återupplevelsen kan utlösas av yttre sinnesintryck eller händelser som påminner om traumat. Det kan återupplevas i form av återkommande och påträngande minnesbilder, både i vaket och sovande tillstånd, den senare i form av mardrömmar. Symtomen vid PTSD kan ofta komma några veckor efter den traumatiska händelsen, men kan även ta längre tid, upp till månader eller år.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid.

Vid PTSD är behandlingen inriktad på traumafokuserad KBT med exponering. Behandlingen är fokuserad på att förändra dysfunktionella tankemönster och beteenden, framförallt undvikande beteenden som vidmakthåller ångesten genom negativ förstärkning. Exponering för situationer som blivit skrämmande, genom inlärning, utförs systematiskt och personen tränar sig att hantera den negativa affekten som utlösts vid de traumaspecifika situationerna. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad traumafokuserad KBT med exponering.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med posttraumatiskt stressyndrom ger traumafokuserad KBT, inklusive exponeringsbehandling

- högre andel som uppnår remission (RR 0,75, KI 0.59; 0.96) jämfört med annan behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad på klinikerrapporterade PTSD-symtom, avhopp och andelen som uppnår remission, jämfört med icke-traumafokuserad KBT (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad på klinikerrapporterade PTSD-symtom, avhopp och andelen som uppnår remission, jämfört med EMDR (begränsat vetenskapligt underlag)
- måttlig minskning av PTSD-symtom (SMD -0,48, KI -0,83; -0,14) jämfört med annan behandling¹ (begränsat vetenskapligt underlag).
- högre andel avhopp från studien (RR 1,39, KI 1,01; 1.92) jämfört med annan behandling (begränsat vetenskapligt underlag)

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av klinikerrapporterade PTSD-symtom på lång sikt jämfört med icke-traumafokuserad KBT eller annan behandling.

Annan behandling består av ”non-directive/supportive/ person-centered counselling”, hypnoterapi, psykodynamisk terapi eller ”present-centered treatment”.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 1 systematisk översikt med 26 randomiserade kontrollerade studier [1]. Slutsatserna baseras på 6-8 RCT och 284-400 patienter för remission efter behandling, 7-10 RCT och 267-625 patienter för klinikerrapporterade PTSD-symtom efter behandling, 2-4 RCT och 48-434 patienter för klinikerrapporterade PTSD-symtom vid uppföljning 5-8 månader efter behandling, 2 RCT och 48-90 patienter för klinikerrapporterade PTSD-symtom vid uppföljning 9-12 månader efter behandling samt 7-11 RCT och 312-762 patienter för avhopp under behandlingen [1].

Översikten gör även jämförelser mellan traumafokuserad KBT och sammanvägda jämförelsegrupper samt jämförande analyser av icke traumafokuserad KBT med EMDR och annan behandling.

Den systematiska översikten bedömer kvaliteteten på de ingående studierna generellt som låg. Det finns en betydande och oförklarad heterogenitet mellan studierna och ett potentiellt inflytande av publikationsbias [1].

Sedan den inkluderade systematiska översikten har det publicerats flera systematiska översikter, bland annat en systematisk översikt från 2016 [2]. Eftersom denna översikt framför allt jämför olika typer av KBT mot varandra

och inte effekten av KBT jämfört med andra behandlingar har denna översikt inte inkluderats i kunskapsunderlaget.

Endast få studier har jämfört antidepressiva läkemedel mot psykologisk behandling för vuxna med PTSD. De studier som hittades vid litteratursökningen var av för låg kvalitet för att inkluderas i kunskapsunderlaget [3, 4].

På senare år har ytterligare ett antal studier publicerats på behandlingseffekten av KBT för vuxna med PTSD. Dessa studier bekräftar men tillför ingen information som förändrar slutsatserna från den inkluderade systematiska översikten [5-8].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas information av god kvalitet om utfall på lång sikt för vuxna med PTSD.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Bisson, JI, Roberts, NP, Andrew, M, Cooper, R, Lewis, C. Psychological therapies for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 12:CD003388.
2. Cusack, K, Jonas, DE, Forneris, CA, Wines, C, Sonis, J, Middleton, JC, et al. Psychological treatments for adults with posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2016; 43:128-41.
3. Frommberger, U, Stieglitz, RD, Nyberg, E, Richter, H, Novelli-Fischer, U, Angenendt, J, et al. Comparison between paroxetine and behaviour therapy in patients with posttraumatic stress disorder (PTSD): A pilot study. *International journal of psychiatry in clinical practice.* 2004; 8(1):19-23.
4. Popiel, A, Zawadzki, B, Pragłowska, E, Teichman, Y. Prolonged exposure, paroxetine and the combination in the treatment of PTSD following a motor vehicle accident. A randomized clinical trial - The "TRAKT" study. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2015; 48:17-26.
5. Butollo, W, Karl, R, König, J, Rosner, R. A Randomized Controlled Clinical Trial of Dialogical Exposure Therapy versus Cognitive Processing Therapy for Adult Outpatients Suffering from PTSD after Type I Trauma in Adulthood. *Psychother Psychosom.* 2016; 85(1):16-26.
6. Wells, A, Walton, D, Lovell, K, Proctor, D. Metacognitive therapy versus prolonged exposure in adults with chronic post-traumatic stress disorder: A parallel randomized controlled trial. *Cognitive Therapy and Research.* 2015; 39(1):70-80.
7. Resick, PA, Wachen, JS, Mintz, J, Young-McCaughan, S, Roache, JD, Borah, AM, et al. A randomized clinical trial of group cognitive processing therapy compared with group present-centered therapy for PTSD among active duty military personnel. *J Consult Clin Psychol.* 2015; 83(6):1058-68.
8. Rauch, SA, King, AP, Abelson, J, Tuerk, PW, Smith, E, Rothbaum, BO, et al. Biological and symptom changes in posttraumatic stress disorder

treatment: a randomized clinical trial. *Depress Anxiety*. 2015; 32(3):204-12.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|---|-------------------------------|--|--|--|--|---|
| A – Remission, mätt efter behandlingens avslut | 284 (6 RCT) # 1 jämfört med icke traumafokuserad KBT | | | RR 0.83, 95 % KI 0.60, 1.17 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Blandade brister (-1) | Ingen påvisad skillnad mellan grupper. Små studier. |
| | 400 (8 RCT) # 1 Jämfört med EMDR ¹ | | | RR 0.95, 95 % KI 0.74, 1.22, | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Blandade brister (-1) | Ingen påvisad skillnad mellan grupper. |
| | 358 (7 RCT) # 1 Jämfört med annan behandling ² | | | RR 0.75, 95 % KI 0.59, 0.96, till fördel för traumafokuserad KBT | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Blandade brister (-1) | Måttlig effekt till fördel för I |
| B – Klinikerrapporterade PTSD-symtom, mätt efter behandlingens avslut | 267 (7 RCT) # 1 Jämfört med icke-traumafokuserad KBT | | SMD -0.27, 95 % KI -0.63, 0.10 | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Blandade brister (-1) | Ingen påvisad skillnad mellan grupper |
| | 327 (7 RCT) # 1 Jämfört med EMDR ¹ | | SMD -0.03, 95 % KI -0.43, 0.38 | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Blandade brister (-1) | Ingen påvisad skillnad mellan grupper. |
| | 625 (10 RCT) # 1 Jämfört med annan behandling ² | | SMD -0.48, 95 % KI -0.83, -0.14, till fördel för traumafokuserad KBT | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | Måttlig effekt till fördel för I |
| C – Klinikerrapporterade PTSD-symtom vid uppföljning | Efter 5-8 månader: 48 (2 RCT) # 1 Efter 9-12 månader: 48 (2 RCT) # 1 Jämfört med icke-traumafokuserad KBT | | SMD -1.00, 95 % KI -2.17, 0.17 SMD -12.93, 95 % KI -18.72, -7.14, till fördel för traumafokuserad KBT | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | |
| | Efter 5-8 månader: 434 (4 RCT) # 1 Efter 9-12 månader: 90 (2 RCT) # 1 Jämfört med annan behandling ² | | SMD -0.58, 95 % KI -1.20, 0.04 SMD -0.76, 95 % KI -1.35, -0.17, till fördel för traumafokuserad KBT | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) Precision (-1) | |
| D – Avhopp under behandling, summerad efter be- | 312 (7 RCT) # 1 Jämfört med icke-traumafokuserad KBT | | | RR 1.19, 95 % KI 0.71, 2.0 | Begränsat vetenskapligt underlag | Studiekvalitet (-1) Blandade brister (-1) | Ingen påvisad skillnad mellan grupper |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|--|---|
| handlingens avslut | | | | | ⊕⊕○○ | | |
| 400 (8 RCT) # 1 Jämfört med EMDR | | | | RR 1.00, 95 % KI 0.74, 1.35 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Blandade brister (-1) | Ingen påvisad skillnad mellan grupper. |
| 762 (11 RCT) # 1 Jämfört med annan behandling | | | | RR 1.39, 95 % KI 1.01, 1.92, till fördel för annan psykologisk behandling | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | Måttlig effekt till fördel för K. Resultat baserat på studier av varierande kvalitet. |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Remission | Effektmått B – Klinikerrapporterad PTSD-symtom | Effektmått C – Klinikerrapporterad PTSD-symtom vid uppföljning | Effektmått D – avhopp under behandling, oavsett skäl | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|--------------------|-------------------------------------|--|--|---|---|---|---|--|--|
| 1 | Bisson et al, 2013 | SÖ, sökt till 12 april 2013, 26 RCT | Vuxna deltagare ≥ 18 år med kronisk (≥ 3 månader) PTSD efter olika typer av traumatiska händelser. Minst 70 % av deltagare diagnosticerade enligt DSM eller ICD. Deltagare fanns i primärvård, psykiatrisk öppenvård och annan vård ("community"). | I: traumafokuserad KBT (inkl. exponeringsbehandling) K1: icke-traumafokuserad KBT K2: EMDR ¹ K3: annan behandling ² | Mätt efter behandlingens avslut I vs K1 6 RCT, 284 deltagare RR 0.83, 95 % KI 0.60, 1.17, ej signifikant I vs K2 8 RCT, 400 deltagare RR 0.95, 95 % KI 0.74, 1.22, ej signifikant I vs K3 7 RCT, 358 deltagare RR 0.75, 95 % KI 0.59, 0.96, till | Mätt efter behandlingens avslut I vs K1 7 RCT, 267 deltagare SMD -0.27, 95 % KI -0.63, 0.10, ej signifikant I vs K2 7 RCT, 327 deltagare SMD -0.03, 95 % KI -0.43, 0.38, ej signifikant I vs K3 10 RCT, 625 deltagare SMD -0.48, 95 % KI -0.83, -0.14, till fördel för I | I vs K1 Efter 5-8 månader, 2 RCT, 48 deltagare SMD -1.00, 95 % KI -2.17, 0.17, ej signifikant Efter 9-12 månader, 2 RCT, 48 deltagare SMD -12.93, 95 % KI -18.72, -7.14, till fördel för I I vs K2 Saknas I vs K3 Efter 5-8 månader, 4 RCT, 434 deltagare SMD -0.58, 95 % KI -1.20, 0.04, ej | I vs K1 7 RCT, 312 deltagare RR 1.19, 95 % KI 0.71, 2.0, ej signifikant I vs K2 8 RCT, 400 deltagare RR 1.00, 95 % KI 0.74, 1.35, ej signifikant I vs K3 11 RCT, 762 deltagare RR 1.39, 95 % KI 1.01, 1.92, signifikant för I | Låg risk för den systematiska översikten. Många av de ingående studierna hade hög risk för bias och hade lågt antal patienter. De studier som i större utsträckning bedömdes ha låg risk för bias var studier på individuell TF-KBT. | Majoriteten av studier inkluderade inte patienter med komorbida psykiatriska diagnoser eller substansberoende. Enligt Bisson bedömde ingen studie eventuella negativa effekter av behandling. PTSD-symtom var klinikerskattade och mättes med olika instrument, tex Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS). |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--------------|--|--|--|
| | | | | fördel för I | signifikant Efter 9-12 månader, 2 RCT, 90 deltagare SMD -0.76, 95 % KI -1.35, -0.17, till fördel för I | | |
|--|--|--|--|--------------|--|--|--|

EMDR, Eye Movement Desensitization and Reprocessing; Annan behandling, "non-directive/supportive/person-centered counselling", hypnoterapi, psykodynamisk terapi och "present-centered treatment". .

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-02-05
Ämne: PTSD behandling med KBT

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1 | Mesh/FT | "Stress Disorders, Post-Traumatic"[Mesh] or post-traumatic stress[ti] or ((post-traumatic stress[tiab] or PTSD[tiab] or posttraumatic stress[tiab]) NOT Medline[sb]) | 27578 |
| 2 | Mesh/FT | "Cognitive Therapy"[Mesh:NoExp] OR Behavior Therapy[Mesh:NoExp] OR cognitive behavior*[ti] OR ((CBT[tiab] OR cognitive therap*[tiab] OR cognitive behavio*[tiab] or behavior therap*[tiab] or behaviour therap*[tiab] or cognitive treatment[tiab] or behavior treatment[tiab] or behaviour treatment[tiab] or behavioral therap*[tiab]) NOT Medline[sb]) | 45734 |
| 3 | | adolescen*[ti] or child*[ti] or internet[ti] or online[ti] or computerized[ti] or web*[ti] | 760274 |
| 4 | | 1 AND 2 NOT 3 | 1147 |
| 5 | | 4 AND Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2005/01/01 English, Swedish, Danish, Norwegian | 97 |
| 6 | | 4 AND Randomized Controlled Trial, Publication date from 2008/01/01 to 2016/12/31, Danish, Norwegian, Swedish, English | 157 |
| 7 | | 4 NOT Medline[sb] AND randomized[tiab] Publication date from 2008/01/01 | 41 |

Uppdaterad 2016-12-20

| | | | |
|--|--|--|----|
| | | 4 AND Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2015/08/01 English, Swedish, Danish, Norwegian | 17 |
| | | 4 AND Randomized Controlled Trial, Publication date from 2008/01/01 to 2016/12/31, Danish, Norwegian, Swedish, English | 26 |
| | | 4 NOT Medline[sb] AND randomized[tiab] Publication date from 20015/08/01 | 35 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-02-05

Ämne: PTSD, intervention med KBT, vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|--------------------|--|--------------------------------|
| 1 | Mesh/FT/ti, ab, kw | [Stress Disorders, Post-Traumatic] explode all trees OR "posttraumatic stress" or "post-traumatic stress":ti | 1624 |
| 2 | FT | CBT OR "cognitive therap*" OR "cognitive behavio*" or "behavior therap*" or "behaviour therap*" or "cognitive treatment" or "behavior treatment" or "behaviour treatment" or "behavioral therap*":ti | 5796 |
| 3 | FT | adolescen* or child* or internet or online or computerized or web*: ti | 51901 |
| 4 | | 1 AND 2 NOT 3 Publication date from 2005/01/01 | DARE 11 HTA 2 |
| 5 | | 2 AND 5 NOT 3 Publication date from 2008/01/01 | CENTRAL 63 |

Uppdaterad 2016-12-20

| | | | |
|--|--|---|-------------------------------|
| | | 1 AND 2 NOT 3 Publication date from 2015/01/01 | DARE 0 HTA 0 |
|--|--|---|-------------------------------|

| | | 2 AND 5 NOT 3 Publication date from 20015/01/01 | CENTRAL 2 |
|---|------------|---|----------------------------|
| Databas: PsycInfo Databasleverantör: EBSCO Datum: 2016-02-05 | | | |
| Ämne: PTSD, intervention med KBT | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | DE/FT/ti | DE "Posttraumatic Stress Disorder" OR DE "Complex PTSD" OR DE "DESNOS" OR TI ("posttraumatic stress" or "post-traumatic stress" or PTSD) OR AB ("post-traumatic stress disorder" or "post-traumatic stress disorder" or PTSD) | 34479 |
| 2 | DE/FT/ti | MM "Cognitive Behavior Therapy" OR MM "Behavior Therapy" OR MM "Cognitive Therapy" OR TI (CBT OR "cognitive therap*" OR "cognitive behavio*" or "behavior therap*" or "behaviour therap*" or "cognitive treatment" or "behavior treatment" or "behaviour treatment" or "behavioral therap*") | 36976 |
| 3 | FT/ti | TI adolescen* or child* or internet or online or computerized or web* | 412514 |
| 4 | | 1 AND 2 NOT 3 | 1295 |
| 5 | | Publication year from 2005 Meta-analysis, systematic review | 31 |
| 6 | | DE "Posttraumatic Stress Disorder" OR DE "Complex PTSD" OR DE "DESNOS" OR TI ("posttraumatic stress" or "post-traumatic stress" or PTSD) | 27059 |
| 7 | | 2 AND 6 NOT 3 | 1104 |
| 8 | | 4 AND Randomized(ti, ab) Publication year from 2008 Narrow by SubjectAge: - adulthood (18 yrs & older) English | 113 |
| 9 | | 4 Publication year from 2008 Narrow by SubjectAge: - adulthood (18 yrs & older) English Narrow by Methodology: treatment outcome/clinical trial | 77 |
| 10 | | 6 OR 7 | 133 |
| Uppdaterad 2016-12-20 | | | |
| | | Publication Year: 2015-; Methodology: CLINICAL TRIAL, -Systematic Review, META ANALYSIS, QUALITATIVE STUDY, TREATMENT OUTCOME | 46 |

Rad: 132

Tillstånd: Vuxna med posttraumatiskt stressyndrom

Åtgärd: Psykodynamisk korttidsterapi (korttids-PDT)

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda psykodynamisk korttidsterapi till vuxna med posttraumatiskt stressyndrom.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och det saknas klinisk erfarenhet av åtgärden.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) kan drabba en person som varit med om exempelvis misshandel, våldtäkt, olycka, krig eller naturkatastrof. Vid PTSD återupplever man den traumatiska händelsen, blandat med känslor av skräck eller vrede. Återupplevelsen kan utlösas av yttre sinnesintryck eller händelser som påminner om traumat. Det kan återupplevas i form av återkommande och påträngande minnesbilder, både i vaket och sovande tillstånd, den senare i form av mardrömmar. Symtomen vid PTSD kan ofta komma några veckor efter den traumatiska händelsen, men kan även ta längre tid, upp till månader eller år.

Korttidsbehandling med psykodynamisk terapi (korttids-PDT) fokuserar på affekter och patientens känslouttryck i terapin. Man arbetar bland annat med så kallat motstånd, tolkar mönster i patientens agerande, lyfter fram det som händer i terapistrelationen och ger utrymme för patientens önskningar, drömmar och fantasier. I PDT läggs stor vikt vid relationen som utvecklas mellan terapeut och klient, och hur klientens problematik manifesterar sig i den relationen. Korttidsterapi innebär att terapeuten och patienten träffas en till två gånger i veckan med totalt 10–30 möten. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad korttidsbehandling med psykodynamisk terapi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av korttids-PDT vid posttraumatiskt stressyndrom hos vuxna.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studien om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Inga studier har inkluderats i kunskapsunderlaget. Den enda randomiserade kontrollerade studien som finns på korttids-PDT är liten och använder väntelista som jämförelsegrupp [1].

I studien jämfördes 29 personer som fick korttids-PDT med 23 patienter på väntelista. Studien inkluderade även ytterligare två andra interventionsgrupper, en grupp på 29 patienter som gavs beteendeorienterad hypnoterapi och en grupp på 31 patienter som gavs trauma-desensibilisering.

I de tre senaste publicerade systematiska översikterna som undersöker psykologisk behandling för PTSD identifierades endast Brom et al (1989) som den enda studien av korttids-PDT för PTSD [2-4]. Således har inga nya randomiserade kontrollerade studier av korttids-PDT för vuxna med PTSD tillkommit sedan SBU-rapporten om ångestsyndrom från 2005 [5].

Vid en uppdaterad litteratursökning hittades inga nya relevanta studier.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Det saknas studier över lag om korttids-PDT för vuxna med posttraumatiskt stressyndrom.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Brom, D, Kleber, RJ, Defares, PB. Brief psychotherapy for posttraumatic stress disorders. *J Consult Clin Psychol.* 1989; 57(5):607-12.
2. Leichenring, F, Luyten, P, Hilsenroth, MJ, Abbass, A, Barber, JP, Keefe, JR, et al. Psychodynamic therapy meets evidence-based medicine: a systematic review using updated criteria. *The Lancet Psychiatry.* 2015; 2(7):648-60.
3. Bisson, JI, Roberts, NP, Andrew, M, Cooper, R, Lewis, C. Psychological therapies for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 12:CD003388.
4. Leichenring, F, Klein, S. Evidence for psychodynamic psychotherapy in specific mental disorders: A systematic review. *Psychoanalytic Psychotherapy.* 2014; 28(1):4-32.
5. SBU. Behandling av ångestsyndrom, volym 2. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2005. SBU-rapport nr 171/2.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-02-11
Ämne: PTSD behandling med psykodynamisk terapi, vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1 | Mesh/FT | "Stress Disorders, Post-Traumatic"[Mesh] or post-traumatic stress[ti] or ((post-traumatic stress[tiab] or PTSD[tiab] or posttraumatic stress[tiab]) NOT Medline[sb]) | 27578 |
| 2 | Mesh/FT | "Psychotherapy, Psychodynamic"[Mesh] OR "Psychoanalytic Therapy"[Mesh] OR "Psychotherapy, Brief"[Mesh] or psychodynamic therap*[tiab] or psychodynamic psychotherap*[tiab] or dynamic therap*[tiab] or dynamic psychotherap*[tiab] or psychoanalytic therap*[tiab] or psychoanalytic psychotherap*[tiab] or analytic therap*[tiab] or analytic psychotherap*[tiab] or group analy*[tiab] | 22759 |
| 3 | | adolescen*[ti] or child*[ti] or internet[ti] or online[ti] or computerized[ti] or web*[ti] | 760274 |
| 4 | | 1 AND 2 NOT 3 | 1147 |
| 5 | | 4 AND Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2005/01/01 English, Swedish, Danish, Norwegian | 19 |
| 6 | | 4 AND Randomized Controlled Trial, Publication date from 2008/01/01 to 2016/12/31, Danish, Norwegian, Swedish, English | 24 |
| 7 | | 4 NOT Medline[sb] AND randomized[tiab] Publication date from 2008/01/01 | 1 |

Uppdaterad litteratursökning 2016-12-20

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | 4 AND Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2015/08/01 English, Swedish, Danish, Norwegian | 0 |
| | | 4 AND Randomized Controlled Trial, Publication date from 2008/01/01 to 2016/12/31, Danish, Norwegian, Swedish, English | 0 |
| | | 4 NOT Medline[sb] AND randomized[tiab] Publication date from 2008/01/01 | 0 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-02-11

Ämne: PTSD, intervention med psykodynamisk terapi, vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|--------------------|---|----------------------------|
| 1 | Mesh/FT/ti, ab, kw | [Stress Disorders, Post-Traumatic] explode all trees OR "posttraumatic stress" or "post-traumatic stress":ti | 1624 |
| 2 | FT/ti, ab, kw | "psychodynamic therap*" or "psychodynamic psychotherap*" or "dynamic therap*" or "dynamic psychotherap*" or "psychoanalytic therap*" or "psychoanalytic psychotherap*" or "analytic therap*" or "analytic psychotherap*" or "group analy*" or "brief psychotherap*" | 1904 |
| 3 | | 1 AND 2 | 12 |
| 4 | | 1 AND 2 Publication date from 2005/01/01 | CDSR 1 |
| 5 | | 2 AND 5 Publication date from 2008/01/01 | CENTRAL 6 |

Uppdaterad litteratursökning 2016-12-20

| | | | |
|--|--|---------|--------|
| | | 1 AND 2 | CDSR 1 |
|--|--|---------|--------|

| | | | |
|--|--|--|------------------|
| | | Publication date from 2015/01/01 | |
| | | 2 AND 5 Publication date from 20015/01/01 | CENTRAL 2 |

| Databas: PsycInfo Databasleverantör: EBSCO Datum: 2016-02-11 | | | |
|---|------------|---|----------------------------|
| Ämne: PTSD, intervention med psykodynamisk terapi. | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | DE/FT/ti | DE "Posttraumatic Stress Disorder" OR DE "Complex PTSD" OR DE "DESNOS" OR TI ("posttraumatic stress" or "post-traumatic stress" or PTSD) OR AB ("post-traumatic stress disorder" or "post-traumatic stress disorder" or PTSD) | 34479 |
| 2 | DE/FT/ti | TI ("psychodynamic therap*" or "psychodynamic psychotherap*" or "dynamic therap*" or "dynamic psychotherap*" or "psychoanalytic therap*" or "psychoanalytic psychotherap*" or "analytic therap*" or "analytic psychotherap*" or "group analy*" or "brief psychotherap*") OR (DE "Psychodynamic Psychotherapy") OR (MM "Psychoanalysis") | 49265 |
| 3 | | 1 AND 2 | 210 |
| 4 | | Publication year from 2005 Meta-analysis, systematic review | 3 |
| 5 | | 3 AND Random*(ti, ab) Publication year from 2008 | 8 |
| 6 | | 3 AND Narrow by Methodology: treatment outcome/clinical trial; followup study, qualitative study, quantitative study Publication year from 2008 | 11 |
| 7 | | 5 OR 6 | 17 |
| Uppdaterad litteratursökning 2016-12-20 | | | |
| | | Publication Year: 2015-; Methodology: CLINICAL TRIAL, -Systematic Review, META ANALYSIS, QUALITATIVE STUDY, TREATMENT OUTCOME | 2 |

Rad: 133

Tillstånd: Vuxna med posttraumatiskt stressyndrom

Åtgärd: Antidepressiva läkemedel

Rekommendation

| Bör erbjudas | Kan erbjudas | Kan erbjudas i undantagsfall | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|----------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| 1 2 3 | 4 5 6 7 | 8 9 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda behandling med antidepressiva läkemedel till vuxna med posttraumatiskt stressyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden ger liten effekt på PTSD-symtom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) kan drabba en person som varit med om exempelvis misshandel, våldtäkt, olycka, krig eller naturkatastrof. Vid PTSD återupplever man den traumatiska händelsen, blandat med känslor av skräck eller vrede. Återupplevelsen kan utlösas av yttre sinnesintryck eller händelser som påminner om traumat. Det kan återupplevas i form av återkommande och påträngande minnesbilder, både i vaket och sovande tillstånd, den senare i form av mardrömmar. Symtomen vid PTSD kan ofta komma några veckor efter den traumatiska händelsen, men kan även ta längre tid, upp till månader eller år.

Åtgärden är behandling med antidepressiva läkemedel.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med posttraumatiskt stressyndrom ger SSRI

- liten minskning av PTSD-symtom (SMD 0,27, KI 0,16; 0,37) jämfört med pillerplacebo (starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som lämnat studien i förtid (RR 0,98–1,14) jämfört med pillerplacebo (starkt vetenskapligt underlag).

För vuxna med posttraumatiskt stressyndrom ger venlafaxin (SNRI)

- liten minskning av PTSD-symtom (SMD 0,20, KI 0,05; 0,35) jämfört med pillerplacebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som lämnat studien i förtid (RR 0,91, KI 0,67–1,25) jämfört med pillerplacebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Effekten på PTSD-symtombördan är kliniskt relevant.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter men de inkluderade läkemedlen och deras biverkningar är kända sedan tidigare.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 1 systematisk översikt med 21 randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna på symtom baseras på 3350 patienter för SSRI och 687 personer för venlafaxin (SNRI), båda jämfört med pillerplacebo [1]. Slutsatserna för att ha lämnat studien i förtid (alla orsaker) baseras på 3683 patienter för SSRI och 329 för venlafaxin, jämfört med pillerplacebo [1].

I översikten ingår personer med posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) med olika traumatyper. I 14 av de 21 ingående randomiserade kontrollerade studierna var inklusionskriteriet motsvarande måttlig symtomsvårighet (CAPS>50).

Interventionsgruppen fick antidepressiva läkemedel (SSRI eller venlafaxin) och kontrollgruppen fick pillerplacebo. De i studierna inkluderade antidepressiva läkemedlen var citalopram, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin och venlafaxin.

Fram till februari 2016 har inga ytterligare studier publicerats än de som redan ingår i den redovisade systematiska översikten.

Det finns två randomiserade kontrollerade studier som har undersökt återfallsförebyggande behandling med antidepressiva läkemedel för patienter som inte längre uppfyllde kriterierna för PTSD, en studie med sertralin [2] och en studie med fluoxetin [3]. Båda studierna fann att behandling med antidepressiva läkemedel under 28 veckor minskade återfall till PTSD.

Endast få studier har jämfört antidepressiva läkemedel mot psykologisk behandling för vuxna med PTSD. De studier som hittades vid litteratursökningen var av för låg kvalitet för att inkluderas i kunskapsunderlaget [4-6].

Saknas någon information i studierna?

Ja. Det saknas information vid behandling av antidepressiva läkemedel på lång sikt för vuxna med PTSD samt studier som jämför antidepressiva läkemedel med psykologisk behandling.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Hoskins, M, Pearce, J, Bethell, A, Dankova, L, Barbui, C, Tol, WA, et al. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2015; 206(2):93-100.
2. Davidson, J, Pearlstein, T, Londborg, P, Brady, KT, Rothbaum, B, Bell, J, et al. Efficacy of sertraline in preventing relapse of posttraumatic stress disorder: results of a 28-week double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(12):1974-81.

3. Martenyi, F, Brown, EB, Zhang, H, Koke, SC, Prakash, A. Fluoxetine v. placebo in prevention of relapse in post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry*. 2002; 181:315-20.
4. Frommberger, U, Stieglitz, RD, Nyberg, E, Richter, H, Novelli-Fischer, U, Angenendt, J, et al. Comparison between paroxetine and behaviour therapy in patients with posttraumatic stress disorder (PTSD): A pilot study. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2004; 8(1):19-23.
5. Popiel, A, Zawadzki, B, Pragłowska, E, Teichman, Y. Prolonged exposure, paroxetine and the combination in the treatment of PTSD following a motor vehicle accident. A randomized clinical trial - The "TRAKT" study. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2015; 48:17-26.
6. van der Kolk, BA, Spinazzola, J, Blaustein, ME, Hopper, JW, Hopper, EK, Korn, DL, et al. A randomized clinical trial of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR), fluoxetine, and pill placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder: treatment effects and long-term maintenance. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68(1):37-46.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-risk-reduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|-------------------------------|-----------------------------------|--|--|---------------------|---|
| A – Symtom SSRI vs placebo | 3350 (19) # 1 | | SMD = 0.27 (95% KI: 0.16-0.37) | | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | Liten effekt till fördel för SSRI |
| B – Symtom venlafaxin vs placebo | 687 (2) # 1 | | SMD = 0.20 (95% KI: 0.05-0.35) | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet (-1) | Liten effekt till fördel för venlafaxin |
| C – Lämna studien i förtid SSRI vs placebo | 3683 (19) # 1 | | | RR=0.98 – 1.14 | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | Ej påvisad skillnad i effekt |
| D – Lämna studien i förtid oberoende av skäl venlafaxin vs placebo | 329 (1) # 1 | | | RR=0.91 (95% KI: 0.67-1.25) | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överförbarhet (-1) | Ej påvisad skillnad i effekt |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A - Symtom | Effektmått B - Lämna studien i förtid, oberoende av skäl | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|--|---|--|--|---|--|---|---|
| 1 | Hoskins, 2015, samt nya resultat efter kommentar om två dubbelrapporterade studier | SÖ inkl. 19 RCT för SSRI och 2 för venlafaxin jämförda mot pillerplacebo, sökt till februari 2013 | Vuxna diagnostiserade med PTSD enligt DSM (-III-R, -IV eller -IV-TR), blandade traumatyper, medelålder 40 år, 49 % kvinnor | K: Pillerplacebo Behandling under 5-20 veckor (M=11,3) I1: paroxetin, 10-60 mg/dag I2: sertralin, 25-200 mg/dag I3: fluoxetin, 10-80 mg/dag Behandling 12 eller 24 veckor (1 RCT var) | Klinikerskattad efter behandling (CAPS), värden justerade för dubbelrapporterade studier (2 RCT från översikten har exkluderats i de redovisade analyserna för SSRI som grupp, och 1 för sertralin jämfört med pillerplacebo) I1 vs K (N=4, n=1134): SMD = 0.43 (95 % KI: 0.29-0.53) | I1 vs K (N=5, n=1307): RR=0.98 (95 % KI: 0.71-1.34) I2 vs K (N=8, n=1387): RR=1.14 (95 % KI: 0.95-1.37) I3 vs K (N=6, n=989): RR=1.02 (95 % KI: 0.72-1.45) | Måttlig risk för bias, det är inte klart hur de ingående studierna hanterat risk för bias. Själva översiktsarbetet har låg risk för bias. | I en kommentar till artikeln (Hoskins, 2015) anges att det finns två dubbelredovisade studier. I kommentaren redovisas (http://bjp.rcpsych.org/content/206/2/93.e-letter) effekten på symtom för sertralin och SSRI som grupp utan dubletter, var för sig För effektmåttet lämna studien i förtid redovisas resultaten med dubletten. Bland SSRI-preparaten redovisas enskilda preparats effekt i |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|---|---|---|
| | | | <p>I4: venlafaxin, 37,5-300 mg/dag</p> | <p>I2 vs K (N=8, n=1271): SMD = 0.16 (95 % KI: 0.02-0.31)</p> <p>I3 vs K (N=3, n=771): SMD = 0.24 (95 % KI: 0.08-0.41)</p> <p>Sammanlagd effekt för SSRI (n=1968) vs placebo (n=1382), 19 RCT studier: SMD=0.27 (95 % KI: 0.16-0.37)</p> <p>I4 vs K (N=2, n=687): SMD = 0.20 (95 % KI: 0.05-0.35)</p> | <p>I4 vs K (N=1, n=329): RR=0.91 (95 % KI: 0.67-1.25)</p> | <p>översikten endast om det finns fler än en RCT (effektåtgångs- syntom).</p> <p>I 14 av de 21 ingående studi- erna var inklusionskriteriet pati- enter med CAPS>50 motsva- rande måttlig symtomsvårighet.</p> |
|--|--|--|--|---|---|---|

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-02-10 | | | |
|--|------------|---|----------------------------|
| Ämne: PTSD, Antidepressiva läkemedel (SSRI) | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | FT | "Stress Disorders, Post-Traumatic"[Mesh] or post-traumatic stress[ti] or ((post-traumatic stress[tiab] or PTSD[tiab] or posttraumatic stress[tiab]) NOT Medline[sb]) | 27584 |
| 2 | Mesh/FT | "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] or antidepressive second generation[tiab] or antidepressive agents second generation[tiab] | 28509 |
| 3 | FT | alaproclate [Supplementary Concept] or alaproclate[tiab] or Amoxapin[MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[MeSH Term] or Clomipramine[MeSH Term] or duloxetine [Supplementary Concept] or femoxetine[Supplementary Concept] or Fenfluramine[MeSH Term] or Fluoxetine[MeSH Term] or Fluvoxamine[MeSH Term] or indalpine[Supplementary Concept] or milnacipran[Supplementary Concept] or Norfenfluramine[MeSH Term] or olanzapine[Supplementary Concept] or Paroxetine[MeSH Term] or Sertraline[MeSH Term] or Trazodone[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept] or vortioxetine [Supplementary Concept] or Zimeldine [MeSH Term] or Amoxapine [MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[tiab] or Clomipramine [tiab] or duloxetine[tiab] or femoxetine[tiab] or Fenfluramine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or indalpine[tiab] or milnacipran[tiab] or Norfenfluramine[tiab] or olanzapine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or Trazodone[tiab] or venlafaxine[tiab] or vortioxetine[tiab] or Zimeldine[tiab] or agomelatine[tiab] or escitalopram[tiab] | 43782 |
| 4 | | 2 OR 3 | 54702 |
| 5 | | adolescen*[ti] or child*[ti] or youth*[ti] or pediatric*[ti] or paediatric*[ti] | 819397 |
| 6 | | 1 AND 4 NOT 5 | 591 |
| 7 | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2005/01/01, English, Swedish | 33 |
| 8 | | Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2008/01/01 to 2016/12/31, English, Swedish | 34 |
| 9 | | 4 NOT Meline[sb] AND randomized[tiab] | 13 |

| Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-02-10 | | | |
|--|---------------|---|----------------------------|
| Ämne: PTSD, Läkemedelsbehandling med antidepressiva (SSRI, SNRI) | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | FT/ti, ab, kw | (Antidepressive or antidepressant* or pharmacotherapy): ti or | 16923 |

| | | | |
|---|---------------|--|--|
| | | (alaproclate or Citalopram or Clomipramine or duloxetine or femoxetine or Fenfluramine or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or Amoxapine or indalpine or milnacipran or Norfenfluramine or olanzapine or Paroxetine or Sertraline or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or agomelatine or escitalopram OR "Serotonin Uptake Inhibitor*" or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or SSRJ* or "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" or amitriptyline or mirtazapine): ti,ab,kw | |
| 2 | FT/ti, ab, kw | [Stress Disorders, Post-Traumatic] explode all trees OR "posttraumatic stress" or "post-traumatic stress":ti | 1624 |
| 3 | FT/ti | adolescen* or child* or youth* or pediatric* or paediatric*:ti | 54894 |
| 4 | | 1 AND 2 NOT 3 Publication Year from 2005 | CDSR 3 DARE 3 HTA 2 |
| 5 | | 1 AND 2 NOT 3 Publication Year from 2008 | CENTRAL 48 |

Rad: 134

Tillstånd: Vuxna med posttraumatiskt stressyndrom

Åtgärd: SSRI-preparat och traumafokuserad kognitiv beteendeterapi (KBT) med exponering som kombinationsbehandling

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda kombinationsbehandling med SSRI-preparat och traumafokuserad kognitiv beteendeterapi (KBT) med exponering till vuxna med posttraumatiskt stressyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men det finns klinisk erfarenhet av att åtgärden ökar förutsättningen för att tillgodogöra sig kognitiv beteendeterapi (KBT). Det finns andra effektiva åtgärder.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) kan drabba en person som varit med om exempelvis misshandel, våldtäkt, olycka, krig eller naturkatastrof. Vid PTSD återupplever man den traumatiska händelsen, blandat med känslor av skräck eller vrede. Återupplevelsen kan utlösas av yttre sinnesintryck eller händelser som påminner om traumat. Det kan återupplevas i form av återkommande och påträngande minnesbilder, både i vaket och sovande tillstånd, den senare i form av mardrömmar. Symtomen vid PTSD kan ofta komma några veckor efter den traumatiska händelsen, men kan även ta längre tid, upp till månader eller år.

Åtgärden är SSRI-preparat och kognitiv beteendeterapi (KBT) som kombinationsbehandling.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid.

Vid PTSD är behandlingen inriktad på traumafokuserad KBT med exponering. Behandlingen är fokuserad på att förändra dysfunktionella tankemönster

och beteenden, framförallt undvikande beteenden som vidmakthåller ångesten genom negativ förstärkning. Exponering för situationer som blivit skrämmande, genom inlärning, utförs systematiskt och personen tränar sig att hantera den negativa affekten som utlösts vid de traumaspecifika situationerna. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad traumafokuserad KBT med exponering.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kombinationsbehandling (paroxetin och traumafokuserad KBT med exponering) vid posttraumatiskt stressyndrom hos vuxna.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det finns indikation på att kombinationsbehandling ger oönskade effekter, men dessa är ofullständigt redovisade i det vetenskapliga underlaget.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 2 randomiserade kontrollerade studier [1, 2]. Slutsatserna baseras på 60 personer för utfallsmåtten symtom/remission och negativa utfall.

Grupperna fick traumafokuserad kognitiv beteendeterapi av typen Prolonged Exposure, ca 10 sessioner à 90–120 minuter. Interventionsgrupperna fick samtidigt paroxetin eller paroxetin controlled release. Läkemedelsplacebo användes i kontrollgrupperna.

Utöver de inkluderade studierna finns tre randomiserade kontrollerade studier som jämför kombinationsbehandling av TF-KBT och SSRI med monoterapi av SSRI eller TF-KBT. Dessa studier exkluderades på grund av att de inte var placebo-kontrollerade, var små och/eller studier tilläggs effekt snarare än kombinationsbehandling [3-5].

Inga studier på kombinationsbehandling med andra antidepressiva läkemedel eller andra psykologiska behandlingar (IPT eller PDT) hittades vid litteratursökningen. Vid en uppdaterad litteratursökning hittades inga nya relevanta studier.

Saknas någon information i studierna?

Oönskade effekter redovisas ofullständigt.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Simon, NM, Connor, KM, Lang, AJ, Rauch, S, Krulwicz, S, LeBeau, RT, et al. Paroxetine CR augmentation for posttraumatic stress disorder refractory to prolonged exposure therapy. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(3):400-5.
2. Schneier, FR, Neria, Y, Pavlicova, M, Hembree, E, Suh, EJ, Amsel, L, et al. Combined prolonged exposure therapy and paroxetine for PTSD

- related to the World Trade Center attack: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2012; 169(1):80-8.
3. Rothbaum, BO, Cahill, SP, Foa, EB, Davidson, JR, Compton, J, Connor, KM, et al. Augmentation of sertraline with prolonged exposure in the treatment of posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress*. 2006; 19(5):625-38.
 4. Otto, MW, Hinton, D, Korbly, NB, Chea, A, Ba, P, Gershuny, BS, et al. Treatment of pharmacotherapy-refractory posttraumatic stress disorder among Cambodian refugees: a pilot study of combination treatment with cognitive-behavior therapy vs sertraline alone. *Behaviour research and therapy*. 2003; 41(11):1271-6.
 5. Popiel, A, Zawadzki, B, Praglowska, E, Teichman, Y. Prolonged exposure, paroxetine and the combination in the treatment of PTSD following a motor vehicle accident. A randomized clinical trial - The "TRAKT" study. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2015; 48:17-26.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|--|--|---|--|--|---|
| A – Symtom/remission efter behandling mätt enligt CAPS, SPRINT, CGI-C | 60 (2), #1,2 | SPRINT: 12 poäng Remission enligt SPRINT: 2/14 (14%) CAPS: 36 poäng Remission enligt CAPS & CGI-C: 17 % | SPRINT: 2 poängenheter till fördel för kontroll, ej signifikant. Remission enligt SPRINT: 19%-enheter fler i interventionsgruppen, ej signifikant | CAPS: 50 %-enheter till fördel för intervention, IRR=0.5 (95 % CI 0.30, 0.85), P=0.01 Remission enl. CAPS & CGI-S: OR=12.6 (95 % CI 1.2, 129) P=0.03, till fördel för intervention | Otillräckligt vetenskapligt underlag (+) | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Överensstämmelse (-1) Oprecisa data (-1) | Formeln [1 – IRR] anger procentuell skillnad i poäng mellan betingelserna |
| B – Negativa utfall | 60 (2), #1,2 | Minnessvårigheter 85 %, sömnsvårigheter 85 %, sömnighet 77 % | Minnessvårigheter 4 %-enheter, sömnsvårigheter 4 %-enheter till fördel för kontroll. Sömnighet 10 %-enheter till fördel för intervention | | Otillräckligt vetenskapligt underlag (+) | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Oprecisa data (-2) | Utfallet redovisades endast i text utan statistiska jämförelser |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Symtom/remission, efter behandling | Effektmått B – Negativa utfall, efter behandling | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|-------------------|---|---|---|--|--|--------------------------------------|
| 1 | Simon 2008 | RCT, 23 deltagare | Vuxna med PTSD enligt MINI samt otillräckligt behandlingssvar efter halv dos TF-KBT. Rekryterade via remiss och annons. 84 % hade ≥ 1 ytterligare ångest/depressionsdiagnos. Medelålder=46, 57 % kvinnor. | Deltagare som genomfört ≥ 7 sessioner och hade kvarvarande symtom (SPRINT ≥ 6 & CGI-S ≥ 3) i Fas I (8 sessioner TF-KBT, n=78) randomiserades till Fas II: K: TF-KBT + paroxetin CR (14) i 10 veckor I: TF-KBT + placebo (9) i 10 veckor | SPRINT K: Före 17 Efter 12 I: Före 16 Efter 14 I vs. K d=-0.35, ej signifikant skillnad Remission (SPRINT<6) K: 2 (14 %) I: 3 (33 %) I vs. K, P=0.34 | Alla deltagare rapporterade minst en sideeffekt, de tre vanligaste redovisades. K: minnessvårigheter 85 %, sömnsvårigheter 85 %, sömnighet 77 % I: minnessvårigheter 89 %, sömnsvårigheter 89 %, sömnighet | Effektmått A: Hög Effektmått C: Hög | TF-KBT gavs varannan vecka i Fas II. |

| | | | | | | | | |
|---|---------------|-------------------|--|--|--|--|--|------------------------------|
| 2 | Schneier 2012 | RCT, 37 deltagare | Vuxna överlevande med kronisk PTSD och CAPS-poäng ≥ 45 efter terrorattentatet i New York 11/9 2001. Rekryterade via remiss, annons och riktade utskick. 70 % hade annan Axell-störning, 16 % Axell-störning. Medelålder=50, 54 % kvinnor, 46 % arbetslös/sjukskriven. | K: TF-KBT + placebo (18) I: TF-KBT + paroxetin (19) | CAPS-poäng K: Före 65 Efter 36 I: Före 73 Efter 21 I vs. K, IRR=0.5 (95 % CI 0.30, 0.85) $P=0.01$ Remission (CAPS ≤ 20 poäng & CGI-C = 1) K: 17 % I: 42 % I vs. K, OR=12.6 (1.2, 129) $P=0.03$ | 67 % Negativa utfall var numerärt flera i interventionsgruppen (antal redovisas inte). Skillnaden var ej statistiskt signifikant. | Effektmått A: Hög Effektmått C: Hög | Låg power. Bortfall 30 %. |
|---|---------------|-------------------|--|--|--|--|--|------------------------------|

CAPS = Clinician-Administered PTSD Scale. CGI-C = Clinical Global Impressions of Change scale. CGI-S = Clinical Global Impressions-Severity of Illness scale. CR = Controlled release. IRR = Incidence rate ratio. SPRINT = Short PTSD Rating Interview. TF-KBT = Traumafokuserad kognitiv beteendeterapi (Prolonged Exposure-protokoll i studie #1 och 2).

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-13 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Ämne: Posttraumatiskt stressyndrom kombinationsbehandling, vuxna | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | "Stress Disorders, Post-Traumatic"[Mesh] or post-traumatic stress[tiab] or PTSD[tiab] or posttraumatic stress[tiab] | 28332 |
| 2 | Mesh/FT | "Psychotherapy, Psychodynamic"[Mesh] OR "Psychotherapy"[Mesh:NoExp] OR "Cognitive Therapy"[Mesh] OR CBT[tiab] OR cognitive therap*[tiab] OR cognitive behavio*[tiab] OR psychotherap*[tiab] or psychological therap*[tiab] or psychological treatment[tiab] or psychological intervention*[tiab] OR Interpersonal psychotherapy[tiab] or IPT[tiab] or Interpersonal relations[Mesh] or behavior therap*[tiab] or behavior therap*[tiab] or behavior therapy[Mesh:NoExp] | 354446 |
| 3 | Mesh/FT | drug therap*[tiab] or drug intervention*[tiab] or Drug treatment*[tiab] or medication[tiab] or Pharmacotherap*[tiab] or Pharmacological intervention*[tiab] or Pharmacological treatment*[tiab] or pharmacological therap*[tiab] OR "Antidepressive Agents"[Mesh] or antidepressive agent*[tiab] or antidepressant*[tiab] or "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh] or tricyclic antidepress*[tiab] or Nortriptyline[Mesh] or Nortriptyline[tiab] | 306172 |
| 4 | Mesh/FT | "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Melatonin/agonists"[Mesh] or melatonin agonist*[tiab] or antidepress*[tiab] OR alaproclate [Supplementary Concept] or alaproclate[tiab] or Citalopram[MeSH Term] or Clomipramine[MeSH Term] or duloxetine [Supplementary Concept] or femoxetine[Supplementary Concept] or Fenfluramine[MeSH Term] or Trazodone[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept] or vortioxetine [Supplementary Concept] or Zimeldine [MeSH Term] or Amoxapine [MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[tiab] or Clomipramine [tiab] or duloxetine[tiab] or femoxetine[tiab] or Fenfluramine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or indalpine[tiab] or milnacipran[tiab] or Norfenfluramine[tiab] or olanzapine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or Trazodone[tiab] or venlafaxine[tiab] or vortioxetine[tiab] or Zimeldine[tiab] or agomelatine[tiab] or escitalopram[tiab] OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5-Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] or "Amitriptyline"[Mesh] or amitriptyline[tiab] or "mirtazapine" [Supplementary Concept] or mirtazapine[tiab] | 88877 |
| 5 | | 3 OR 4 | 329754 |
| 6 | Mesh/FT | "Combined Modality Therapy"[Mesh] or multimodal[tiab] or combined[tiab] or combination[tiab] or integration[tiab] or integrated[tiab] or add-on[tiab] | 1420201 |
| 7 | | 1 AND 2 AND 5 AND 6 NOT (adolescent*[ti] or child*[ti] or bipolar[ti] or anxiety[ti]) | 139 |
| 8 | | Systematic Reviews; English | 11 |

| | | | |
|---|--|-----------------------------|----|
| | | Randomized Controlled Trial | 18 |
| 9 | | 7 NOT Medline[<i>sb</i>] | 7 |

Uppdaterad litteratursökning 2016-12-22

| | | | |
|--|--|--|----|
| | | 1 AND 2 AND 5 AND 6 NOT (<i>adolescent*[ti]</i> or <i>child*[ti]</i> or <i>bipolar[ti]</i> or <i>anxiety[ti]</i>) Publication date from 2014/06/01 | 28 |
| | | Systematic Reviews; English | 4 |
| | | Randomized Controlled Trial | 7 |
| | | 7 NOT Medline[<i>sb</i>] | 9 |

**Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-01-16
Ämne: Posttraumatiskt stressyndrom kombinationsbehandling, vuxna**

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|--|--|-------------------------------------|
| 1 | FT/ <i>ti</i> , <i>ab</i> , <i>kw</i> | "post-traumatic stress" or PTSD or "posttraumatic stress" | 1889 |
| 2 | FT/ <i>ti</i> , <i>ab</i> , <i>kw</i> | CBT or "cognitive therap*" or "cognitive behavio*" or psychotherap* or "psychological therap*" or "psychological treatment" or "psychological intervention*" or IPT or Interpersonal or "behavior therap*" or psychodynamic | 21622 |
| 3 | FT/ <i>ti</i> , <i>ab</i> , <i>kw</i> | "drug therap*" or "drug intervention*" or "drug treatment*" or medication or Pharmacotherap* or "Pharmacological intervention*" or "Pharmacological treatment*" or Antidepressive or antidepressant* or "tricyclic antidepress*" or Nortriptyline or "Monoamine Oxidase Inhibitors" or "MAO inhibitor*" or "monoamine oxidase inhibitor*" or "monoamine reuptake inhibitor*" or "melatonin agonist*" or alaproclate or Citalopram or Clomipramine or duloxetine or femoxetine or Fenfluramine or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or Amoxapine or indalpine or milnacipran or Norfenfluramine or olanzapine or Paroxetine or Sertraline or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or agomelatine or escitalopram or "Serotonin Uptake Inhibitor*" or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or SSRI* or "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" or amitriptyline or mirtazapine | 120689 |
| 4 | | multimodal or combined or combination or integration or integrated or add-on or adjuvant | 147596 |
| 5 | | 1 AND 2 AND 3 AND 4 NOT (<i>child*</i> or <i>adolescent*:ti</i>) | 36 CDSR 2 CENTRAL 33 HTA 1 |

Uppdaterad litteratursökning 2016-12-22

| | | | |
|--|--|---------------------|-------------------------------------|
| | | 1 AND 2 AND 3 AND 4 | 27 CDSR 5 CENTRAL 25 HTA 0 |
|--|--|---------------------|-------------------------------------|

Rad: 135

Tillstånd: Vuxna med posttraumatiskt stressyndrom

Åtgärd: Interpersonell psykoterapi (IPT)

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra |  |

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda interpersonell psykoterapi till vuxna med posttraumatiskt stressyndrom.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och det förväntas studier.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) kan drabba en person som varit med om exempelvis misshandel, våldtäkt, olycka, krig eller naturkatastrof. Vid PTSD återupplever man den traumatiska händelsen, blandat med känslor av skräck eller vrede. Återupplevelsen kan utlösas av yttre sinnesintryck eller händelser som påminner om traumat. Det kan återupplevas i form av återkommande och påträngande minnesbilder, både i vaket och sovande tillstånd, den senare i form av mardrömmar. Symtomen vid PTSD kan ofta komma några veckor efter den traumatiska händelsen, men kan även ta längre tid, upp till månader eller år.

Interpersonell psykoterapi (IPT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om psykisk ohälsa, anknytning och sociala relationer. IPT bygger bland annat på forskning om sambandet mellan depression och det sociala sammanhang en individ befinner sig i. Stress, konflikter och förluster leder till depression och omvänt gör depression det svårare att behålla och utveckla goda relationer. Genom att aktivt arbeta med att förbättra relationer eller sörja förluster kommer individen vidare i livet och depressionen hävs. Behandlingen består vanligtvis av 12–16 samtal. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad interpersonell terapi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av interpersonell psykoterapi (IPT) på effektmåten symtomreduktion, funktionsnivå och negativa utfall för vuxna med PTSD.

Den kliniska signifikansen av IPT behandlingens effekt jämfört med sedvanlig behandling eller aktiv kontroll är oklart. Underlaget är otillräckligt för att bedöma effekter på lång sikt.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det finns lite information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter. En av de inkluderade studierna redovisade att andra psykiska störningar manifesterades under behandling hos två av deltagarna (5 %) i interventionsgruppen.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 3 randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 186 personer för symtomreduktion samt 110 personer för funktionsnivå och negativa utfall.

Interventionsgruppen fick individuell interpersonell psykoterapi [1, 2]. Kontrollgrupperna bestod av sedvanlig behandling [1], progressiv avslappning [2] och traumafokuserad kognitiv beteendeterapi [2].

Studierna som exkluderades efter granskning i fulltext jämförde IPT i grupp mot väntelista [3], inkluderade deltagare utan fastställd PTSD-diagnos [4, 5] undersökte barn tillsammans med vuxna [6], var inte RCT [7].

Saknas någon information i studierna?

Graden av rapportering varierar stort i studierna. Det saknas tillräcklig information om oönskade effekter och om deltagarna informerats intervention som de får. Test för subgrupp med PTSD redovisas inte i en studie [1]. I några studier är bortfallet och oberoendet i randomiseringsproceduren samt bedömningen ofullständigt redovisad.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Jiang, RF, Tong, HQ, Delucchi, KL, Neylan, TC, Shi, Q, Meffert, SM. Interpersonal psychotherapy versus treatment as usual for PTSD and depression among Sichuan earthquake survivors: a randomized clinical trial. *Confl Health*. 2014; 8:14.
2. Markowitz, JC, Petkova, E, Neria, Y, Van Meter, PE, Zhao, Y, Hembree, E, et al. Is Exposure Necessary? A Randomized Clinical Trial of Interpersonal Psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry*. 2015; 172(5):430-40.
3. Krupnick, JL, Green, BL, Stockton, P, Miranda, J, Krause, E, Mete, M. Group interpersonal psychotherapy for low-income women with posttraumatic stress disorder. *Psychother Res*. 2008; 18(5):497-507.
4. Meffert, SM, Abdo, AO, Alla, OAA, Elmakki, YOM, Omer, AA, Yousif, S, et al. A pilot randomized controlled trial of interpersonal psychotherapy for Sudanese refugees in Cairo, Egypt. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*. 2014; 6(3):240-9.
5. Zlotnick, C, Capezza, NM, Parker, D. An interpersonally based intervention for low-income pregnant women with intimate partner

- violence: a pilot study. *Archives of women's mental health*. 2011; 14(1):55-65.
6. Schaal, S, Elbert, T, Neuner, F. Narrative exposure therapy versus interpersonal psychotherapy. A pilot randomized controlled trial with Rwandan genocide orphans. *Psychother Psychosom*. 2009; 78(5):298-306.
 7. Campanini, RFB, Schoedl, AF, Pupo, MC, Costa, ACH, Krupnick, JL, Mello, MF. Efficacy of interpersonal therapy-group format adapted to post-traumatic stress disorder: An open-label add-on trial. *Depression and Anxiety*. 2010; 27(1):72-7.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka (sammansättning av evidensstyrka hämtas från tabell 3) | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|---------------------------------------|--|--|--|--|--|
| A1 – symtom efter behandling mätt med CAPS | 28 (1), #1 | Remission: 0 % | Jämfört med inaktiv kontroll: Remission: 58%-enheter till fördel för intervention, ej statistiskt testat Symtomförändring: 17.8 poängenheters större förändring till fördel för intervention, $P < 0.01$ (#3) | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | |
| | 72 (1), #2 | Remission: 22 % Symtom: 46.5 poäng | Jämfört med aktiv kontroll: Remission: 1 %-enhet till fördel för intervention, $P > 0.05$ Symtom: 6.7 poängenheter till fördel för intervention, $P = 0.097$. | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överförbarhet (-1) Precision (-1) Summerade brister (-1) | |
| | 78 (1), #2 | Remission: 26 % Symtom: 37.5 poäng | Jämfört med TF- KBT Remission: 3 %-enheter till fördel för kontroll, $P > 0.05$ Symtom: 5.5 poängenheter till fördel för kontroll, $P > 0.05$, Non-inferiority: Skillnad i symtomförändring = 5.5 poängenheter till fördel för kontroll. Test av non-inferiority $P = 0.035$. | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överförbarhet (-1) Precision (-1) Summerade brister (-1) | Signifikant test av non-inferiority innebär att felmarginalen för interventionens sämre effekt inte passerar förutbestämd gräns på 12.5 poängs skillnad. |
| B – Funktionsnivå mätt enligt SAS | 72 (1), #2 | SAS: 2.7 poäng | Jämfört med aktiv kontroll: SAS: 0,5 poängenheter till fördel för intervention, $P < 0.05$ | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överförbarhet (-1) Precision (-1) Summerade brister (-1) | |
| | 78 (1), #2 | SAS: 2.1 poäng | Jämfört med TF-KBT: SAS: 0,1 poängenheter till fördel | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överförbarhet (-1) Precision (-1) Summerade brister | |

| | | | | | | |
|---------------------|-------------|--|------------------------|--|--|---|
| C – Negativa utfall | 110 (1), #2 | | för kontroll, $P>0.05$ | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | ter (-1) Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) |
|---------------------|-------------|--|------------------------|--|--|---|

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patient-population | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | A1-symtom efter behandling | A2-symtom vid uppföljning | B-Funktionsnivå | C-Negativa utfall | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|---|--|---|--|---------------------------|---|--|---------------------------------------|---|
| 1 | Jiang 2014 | RCT, 49 deltagare, 28 med PTSD analyserades | Jodbävningsdrabbade i Schizuan rekryterade på remiss eller från screening av högskolestudenter för PTSD och/eller MDD. $M=30$ års ålder, 71 % kvinnor, 76 % studenter, 20 % på depression/ångestmedicinering | K: TAU (10) I: TAU + IPT (18), 60 min x 12 sessioner, anpassat protokoll för denna studie. | CAPS remission K: 0 % I: 58 % | | | | A1: Hög | Redovisar ej subgruppsanalyser för symtomgrad, 6-mån uppföljning, eller sekundära utfall. |
| 2 | Markowitz 2015 | RCT, 110 deltagare | Frivilliga rekryterade via annonser med PTSD efter ffa interpersonellt våld (93 %) och måttlig eller högre svårighetsgrad (CAPS > 50 poäng). $M=10$ års ålder, 70 % kvinnor, $M=16$ års skolgång, 29 % i arbets- | K1: Beteendeterapi för PTSD, Prolonged Exposure (38), 90 min x 10 sessioner K2: Progressiv avslappning (32), 90 min x 10 sessioner I: IPT (40), 50 min x 14 sessioner | CAPS remission (< 20 poäng) K1: 26 % K2: 22 % I: 23 % I vs K1 & K2 $P>0.05$ CAPS symtom K1: 37.5 poäng K2: 46.5 poäng I: 39.8 poäng I vs K1, < 12.5 poängs skillnad | | SAS K1: 2.1 poäng K2: 2.7 poäng I: 2.2 poäng I vs K1 $P>0.05$ I vs K2 $P<0.05$ | K1: $n=1$ (påbörjade annan behandling) K2: $n=2$ (förvärrad depression) I: $n=2$ (debut bipolär sjukdom, substansmissbruk) | A1: Medelhög B: Medelhög C: Hög | |

| | | | | | | | | | | |
|---|------------------|---------------------------|--|--|---|--|--|--|-----------------------------|--|
| | | | löshet | | = non-inferiority I vs K2 $P=0.097$ | | | | | |
| 3 | Krupnick 2008 | RCT, 48 delta- gare | Kvinnor med låg inkomst rekryterade från primär- vårdskliniker och med PTSD efter interper- sonellt trauma. $M=32$ års ålder, $M=12$ års skol- gång, 50 % under statlig fattigdoms- gräns | K: Väntelista (16) I: IPT i grupp (32), 120 min x 16 sessioner, 3 till 5 individer per grupp | CAPS symtom förändring från förmätning K: -5.8 poäng I: -23.6 poäng I vs K $P<0.01$ CAPS remission K: 30 % I: 70 % I vs K $P=0.07$ | CAPS symtom förändring från förmätning till 4 mån. efter behandling K: -21.2 poäng I: -25.0 poäng I vs K $P>0.10$ | | | A1: Hög B: Hög C: Hög | |

CAPS = Clinician-Administered PTSD Scale. SAS = Social Adjustment Scale. TAU = Sedvanlig behandling.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-03-03
Ämne: Posttraumatiskt stressyndrom behandling med Interpersonell psykoterapi (IPT), vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1. | Mesh/FT | "Stress Disorders, Post-Traumatic"[Mesh] OR post-traumatic stress[tiab] OR PTSD[tiab] OR posttraumatic stress[tiab] OR posttraumatic neuros*[tiab] OR post traumatic neuros*[tiab] | 34766 |
| 2. | Mesh/FT | Interpersonal psychotherapy[tiab] OR IPT[tiab] OR Interpersonal therapy[tiab] | 2411 |
| 3. | | 1 AND 2 | 49 |
| 4. | | 3 AND Systematic Reviews | 5 |
| 5. | | 3 AND Randomized Controlled Trial | 15 |
| 6. | | 3 AND random*[tiab] NOT Medline[sb] | 5 |

Databas: PsycInfo, PsycArticles Databasleverantör: EBSCO Datum: 2017-03-03
Ämne: Posttraumatiskt stressyndrom behandling med Interpersonell psykoterapi (IPT), vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1. | DE | (DE "Posttraumatic Stress Disorder" OR DE "Complex PTSD" OR DE "DESNOS") OR (DE "Post-Traumatic Stress") | 28733 |
| 2. | FT/ti, ab | TI ("post-traumatic stress" or PTSD or "posttraumatic stress" or "posttraumatic neuros*" or "post traumatic neuros*") OR AB ("post-traumatic stress" or PTSD or "posttraumatic stress" or "posttraumatic neuros*" or "post traumatic neuros*") | 36398 |
| 3. | | 1 OR 2 | 38980 |
| 4. | DE | DE "Interpersonal Psychotherapy" | 1262 |
| 5. | FT/ti, ab | TI ("Interpersonal psychotherapy*" or IPT or "Interpersonal therap*") OR AB ("Interpersonal psychotherapy*" or IPT or "Interpersonal therap*") | 2188 |
| 6. | | 4 OR 5 | 2515 |
| 7. | | 3 AND 6 | 71 |
| 8. | | 7 AND systematic reviews | 1 |
| 9. | | 7 AND randomized | 16 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2017-03-03
Ämne: Posttraumatiskt stressyndrom behandling med Interpersonell psykoterapi (IPT), vuxna

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|---------------|---|----------------------------|
| 1. | Mesh | MeSH descriptor: [Stress Disorders, Post-Traumatic] explode all trees | 1327 |
| 2. | FT/ti, ab, kw | "post-traumatic stress" or PTSD or "posttraumatic stress" or "posttraumatic neuros*" or "post traumatic neuros*":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 2767 |
| 3. | FT/all text | "post-traumatic stress" or PTSD or "posttraumatic stress" or "posttraumatic neuros*" or "post traumatic neuros*" in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched) | 169 |

| | | | |
|----|------------------|--|-------------------|
| 4. | | 1 OR 2 OR 3 | 3023 |
| 5. | FT/ti, ab, kw | "Interpersonal psychotherapy*" or IPT or "Interpersonal therap*";ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 663 |
| 6. | FT/all text | "Interpersonal psychotherapy*" or IPT or "Interpersonal therap*" in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched) | 72 |
| 7. | | 5 OR 6 | 728 |
| 8. | | 4 AND 7 | 35 |
| | | | CDSR 2 |
| | | | DARE 8 |
| | | | CENTRAL 25 |

Rad: 137

Tillstånd: Vuxna med akut stressyndrom eller posttraumatiskt stressyndrom

Åtgärd: Bensodiazepiner

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|-----------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör inte erbjuda behandling med bensodiazepiner till vuxna med akut stressyndrom eller posttraumatiskt stressyndrom.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt. Bensodiazepiner är beroendeframkallande och det finns risk för toleransutveckling. Annan effektiv behandling finns.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En akut, livshotande fara kan i direkt anslutning till den traumatiska händelsen ge upphov till akut stressyndrom. Symtom som kan uppkomma kan vara ett förändrat medvetendetillstånd, dissociation, vilken kan yttra sig som en känsla av att vara avskurenhet från omvärlden eller att händelsen i sig inte berör personen. Det förändrade medvetendetillståndet kan ge upphov till att personen uppvisar ett irrationellt beteende eller starka känslor av aggressivitet eller panik. Vanligtvis ger det akuta stressyndromet med sig inom några dagar eller veckor, men i vissa fall kan det gå över i posttraumatiskt stressyndrom (PTSD).

PTSD kan drabba en person som varit med om exempelvis misshandel, våldtäkt, olycka, krig eller naturkatastrof. Vid PTSD återupplever man den traumatiska händelsen, blandat med känslor av skräck eller vrede. Återupplevelsen kan utlösas av yttre sinnesintryck eller händelser som påminner om traumat. Det kan återupplevas i form av återkommande och påträngande minnesbilder, både i vaket och sovande tillstånd, den senare i form av mar- drömmar. Symtomen vid PTSD kan ofta komma några veckor efter den traumatiska händelsen, men kan även ta längre tid, upp till månader eller år.

Åtgärden är bensodiazepiner.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av bensodiazepiner på posttraumatiskt stressyndrom eller akut stressyndrom.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Bensodiazepiner ger betydande problem i form av biverkningar, beroende eller förvärrade symtom efter en tids behandling [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

Inga relevanta studier identifierades i litteratursökningen för akut stressyndrom. Två översikter har studerat effekten av bensodiazepiner vid posttraumatiskt stressyndrom [2, 3]. Båda översiktarna poängterar att det finns begränsat med litteratur för att kunna dra några slutsatser, men att de få studier som finns inte verkar visa på någon nytta.

Saknas någon information i studierna?

–

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. SBU. Behandling av ångestsyndrom, volym 1. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2005. SBU-rapport nr 171/1.
2. Jeffreys, M, Capehart, B, Friedman, MJ. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: review with clinical applications. J Rehabil Res Dev. 2012; 49(5):703-15.
3. Murphy, G, Nkansah, E. Benzodiazepines for the treatment of post traumatic stress disorder: a review of the clinical effectiveness and guidelines. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2009.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-12-15
Ämne: Akut stressyndrom läkemedelsbehandling med lugnande medel (bensodiazepiner)

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|---|
| 1 | Mesh/FT | "Benzodiazepines"[Mesh] or Benzodiazepine*[tiab] or bensodiazepine*[tiab] or BDZ[tiab] or oxazepam[tiab] or diazepam[tiab] or lorazepam[tiab] or alprazolam[tiab] or nitrazepam[tiab] | 74883 Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 |
| 2 | Mesh/FT | "Stress Disorders, Traumatic, Acute"[Mesh] or acute stress disorder*[tiab] or acute stress syndrome*[tiab] or acute stress*[tiab] | 5499 |
| 3 | | 1 AND 2 | 121 |
| 4 | | 4 AND Filters: Systematic reviews | 2 |
| 5 | | 4 AND Filters: Randomized Controlled Trial | 6 |
| 6 | | 4 NOT Medline[sb] | 4 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-12-30
Ämne: Akut stressyndrom läkemedelsbehandling med lugnande medel (bensodiazepiner)

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|----------------------|--|----------------------------|
| 1 | FT/ti, ab, kw | Benzodiazepine* or bensodiazepine* or BDZ or oxazepam or diazepam or lorazepam or alprazolam or nitrazepam | 8832 |
| 2 | FT/ti,ab,kw FT/ti | "acute stress disorder*" or "acute stress syndrome*" or (acute AND stress) | 345 |
| 3 | | 1 AND 2 | 1 |

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-05-31
Ämne: PTSD, läkemedelsbehandling med lugnande medel (bensodiazepiner)

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1 | FT | "Stress Disorders, Post-Traumatic"[Mesh] or post-traumatic stress[ti] or ((post-traumatic stress[tiab] or PTSD[tiab] or posttraumatic stress[tiab]) NOT Medline[sb]) | 30588 |
| 2 | Mesh/FT | "Benzodiazepines"[Mesh] or Benzodiazepine*[tiab] or bensodiazepine*[tiab] or BDZ[tiab] or oxazepam[tiab] or diazepam[tiab] or lorazepam[tiab] or alprazolam[tiab] or nitrazepam[tiab] | 80058 |
| 3 | | 1 AND 2 | 250 |
| 7 | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2005/01/01 | 49 |
| 8 | | Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2008/01/01 | 8 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2017-05-31
Ämne: PTSD, läkemedelsbehandling med lugnande medel (bensodiazepiner)

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------------|--|---|
| 1 | FT/ti, ab, kw | [Stress Disorders, Post-Traumatic] explode all trees OR "posttraumatic stress" or "post-traumatic stress":ti | 2841 |
| 2 | FT/ti | Benzodiazepine* or bensodiazepine* or BDZ or oxazepam or diazepam or lorazepam or alprazo- lam or nitrazepam | 10784 |
| 3 | | 1 AND 2 Publication Year from 2005 | CDSR 1 DARE 0 HTA 1 CENTRAL 44 |

Behandling vid ångestsyndrom hos barn och ungdomar

Rad: 32

Tillstånd: Barn och ungdomar med ångestsyndrom

Åtgärd: Psykopedagogisk behandling med fokus på ångestsyndrom

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda psykopedagogisk behandling med fokus på ångestsyndrom till barn och ungdomar med ångestsyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en liten till stor svårighetsgrad. Åtgärden minskar ångestsymtom. Åtgärdens effekt bör utvärderas efter 4 veckor och för barn och ungdomar som inte svarar på behandlingen kan åtgärden kombineras eller ersättas med annan behandling.

Kommentar: Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Ångestsyndrom (generaliserat ångestsyndrom, paniksyndrom, separationsångest, social och specifik fobi) är den vanligaste psykiatriska diagnosen hos barn och ungdomar och karakteriseras av överdriven oro och rädsla vid situationer som är specifikt för det enskilda ångestsyndromet (till exempel sociala situationer vid social ångeststörning eller att vara ifrån föräldrarna vid separationsångest). Ångestsyndrom innefattar vanligen fler än ett område, med ökad funktionspåverkan som följd. Symtomintensiteten kan variera över tid och det är vanligt att ångestsyndromets karaktär skiftar allt eftersom barnet utvecklas och för med sig nya typer av påfrestningar. Ångestsyndrom är ofta associerat med annan samsjuklighet och ökar risken för att utveckla annan psykisk ohälsa. Obehandlat ångestsyndrom har en negativ inverkan på barn och ungdomars anpassning och funktion, framför allt inom familjen men även på det sociala samspelet och skolgången. Det finns även en risk för framtida missbruk och sämre psykosocialt utfall generellt.

Psykopedagogisk behandling är en form av familjebaserade samtal där pedagogiska metoder används för undervisning och rådgivning. Åtgärden syftar till att öka familjens (barns, syskons och föräldrars) kunskap om olika symptom eller funktionsnedsättningar samt utveckla deras färdigheter i att hantera sin livssituation. Arbetet sker strukturerat och problemlösande där föräldrarna utgör ett viktigt stöd för att barnet eller ungdomen ska återfå goda rutiner, öka sin aktivitetsnivå, få ett stödjande familjeklimat och för att kraven i skolan ska anpassas. Behandlingen behöver vara strukturerad och ske med tillräcklig regelbundenhet för att nå bästa effekt. Behandlingen ska föregås av en noggrann kartläggning av den unges livssituation, symptom och funktion, och ska sedan följas upp regelbundet. Personalen behöver ha kunskap om aktuellt sjukdomstillstånd, utbildning i hur behandlingen ska bedrivas och ha tillgång till handledning i metoden.

Vid ångestsyndrom fokuseras på tre moment:

- Psykopedagogik som leder till att familjen själv kan bidra till självläkande processer genom att öka förståelsen för hur ångesten bibehålls och förstärks i vardagen och hur det kan motverkas.
- Identifiera stressande och ångestskapande moment i skola, bland kamrater, i familjen och i omgivningen.
- Mobilisera familjen till förändring av de problem och svårigheter som identifierats och etablera goda rutiner för sömn, vardagsaktiviteter och skola.

För många barn och ungdomar kan det vara tillräckligt med psykopedagogiska samtal med inriktning på ångestsyndrom som enda behandling. För barn och ungdomar som inte svarar på behandlingen inom fyra veckor kan det dock vara aktuellt att kombinera eller ersätta åtgärden med någon annan behandling.

Metoden beskrivs i Svenska föreningen för barn och ungdomspsykiatri (SFBUPs) riktlinjer och exempelvis deplyftet.se.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till stor svårighetsgrad

Vilken effekt har åtgärden?

Vid ångestsyndrom hos barn och ungdomar ger psykopedagogisk behandling en minskning av ångestsymtom (konsensus).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om psykopedagogisk behandling ger effekt på ångestsymtom hos barn och ungdomar med ångestsyndrom. Det saknas studier som utvärderat åtgärdens effekt på remission.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information från studier om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Vid litteratursökningen identifierades en randomiserad kontrollerad studie som innefattade en intervention med psykopedagogisk inriktning till barn och ungdomar diagnostiserade med ångestsyndrom. Studien uppfyllde inte helt inklusionskriterierna för tillståndet och åtgärden och har metodologiska brister, vilket innebär att det vetenskapliga underlaget har bedömts vara otillräckligt. Studien av Kendall och medförfattare inkluderade 161 barn i åldern 7–14 år diagnostiserade med ångestsyndrom (GAD, social fobi och separationsångest) [1]. Studien jämförde tre manualbaserade interventioner; individuell kognitiv beteendeterapi, familjefokuserad kognitiv beteendeterapi och familjeutbildning med psykopedagogiskt innehåll. Sessionerna genomfördes en timma varje vecka under 16 veckor med fokus på att utbilda barnet och föräldrarna i att hantera ångestsymtomen. Alla åtgärder gav en minskning av antalet huvuddiagnoser och ångestsymtom (självskattningsskala) samt en ökning av copingförmågan mellan baslinjen och avslutad behandling, mellan baslinjen och vid 12-månadersuppföljningen, och mellan avslutad behandling och vid 12-månadersuppföljningen. Det var ingen skillnad i effekt mellan interventionsgrupperna för depressionssymtom, medan det var en högre andel som inte längre hade en huvuddiagnos bland de som fått individuell eller familjefokuserad kognitiv beteendeterapi jämfört med de som fått familjeutbildning med psykopedagogiskt innehåll.

Konsensusutlåtande

En konsensuspanel bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden har tagit ställning till följande:

Psykopedagogisk behandling vid ångest hos barn och ungdomar ger remission:

- Ja: 74 procent (23 av 31 deltagare)
- Nej: 26 procent (8 av 31 deltagare).

Psykopedagogisk behandling vid ångest hos barn och ungdomar kan ha negativa effekter:

- Ja: 29 procent (9 av 31 deltagare)
- Nej: 71 procent (22 av 31 deltagare).

Konsensus uppfylldes inte (75 procent eller fler av paneldeltagarna valde samma svarsalternativ). Av de 8 deltagare som angav att psykopedagogisk behandling inte ger remission uppgav 1 att åtgärden kan förbättra ångestsymtomen. Det innebär att 77 procent (24 av 31 deltagare) ansåg att åtgärden kan minska ångestsymtomen. Av de 8 deltagare som angav att åtgärden inte ger remission var det 4 som ansåg att åtgärden ensam inte är effektiv utan behöver kompletteras med andra behandlingsinsatser. Nio personer angav att åtgärden kan ge negativa effekter. Det handlade främst om att annan effektiv behandling som inkluderar exponering fördröjs och inte sätts in i tid.

Konsensuspanelens uppfattningar om åtgärden

Paneldeltagarna uppfattade att det krävs särskilda förutsättningar för att åtgärden ska fungera väl. Dessa var kopplade till kompetens, utförande, organisation och familjen. Den psykopedagogiska behandlingen ansågs fungera och användas, men skulle behöva vara mer strukturerad och systematisk för att nå bästa effekt. En organisation som ger utrymme för regelbundna samtal, uppföljning och utvärdering ansågs också viktigt. Förutsättningar måste också ges för multidisciplinärt samarbete och samverkan med skola, samt socialtjänst, speciellt i familjer med sociala svårigheter. Personalen som utför åtgärden behöver gedigen kunskap och kompetens om tillståndet, både utredning och behandling, samt om åtgärden.Handledning sågs som en viktig del för att kunna vara flexibel inom den strukturerade åtgärden.

Paneldeltagarna ansåg att åtgärden behöver anpassas till barnets, ungdomens och familjens individuella förutsättningar, men att det även fanns uppfattningen att åtgärden kan ges i grupp. Panelen ansåg också att det är viktigt att skapa en god allians med såväl barnet och ungdomen som föräldrarna. Ett gott samarbete med föräldrarna ses som en förutsättning för ett gott resultat, speciellt när det gäller att få med föräldrarna kring att exponera barnet eller ungdomen för det som är ångestframkallande. En del arbete kan också behövas för att motivera både barnet, ungdomen och föräldrarna till att genomföra behandlingen.

Saknas någon information i studierna eller från konsensusförfarandet?

Konsensuspanelen värderade inte effekten av psykopedagogisk behandling i jämförelse med någon annan åtgärd.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Kendall, PC, Hudson, JL, Gosch, E, Flannery-Schroeder, E, Suveg, C. Cognitive-behavioral therapy for anxiety disordered youth: a randomized clinical trial evaluating child and family modalities. *J Consult Clin Psychol.* 2008; 76(2):282-97.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|--|--|---|--|---|--|
| Andel som inte längre har en huvuddiagnos | 161 (1) #1 | Post 16 v KBT 55–57% 12 mån KBT 58–61% | 20%- enheter färre 15%-enheter färre | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Psykopedagogisk behandling jämfört med individuell eller familjefokuserad KBT. |
| Ångestsymtom (multidimensional anxiety scale) | 161 (1) #1 | Post 16v KBT -11,8 12 mån KBT -16,1-(-13,6) | 5,3 enheter högre 0,7–1,8 enheter högre | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Psykopedagogisk behandling jämfört med individuell eller familjefokuserad KBT. |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Andel som inte längre har en huvuddiagnos | Ångestsymtom | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|--------------------|--------------|---|--|---|---|--|--|
| 1 | Kendall et al 2008 | RCT (n=161) | n=161, Ålder 7-14 (63% 7-10 år; 37% 11-14 år); 44% flickor, Principal diagnostic anxiety disorder (huvuddiagnoser): GAD n=88, SAD n=47, SP n=63 SP) 24% samsjuklighet | I: Family-based education, support, and attention (FESA) Manualbaserad 1h per vecka i 16 veckor, familjeutbildning, stöd och uppmärksamhetsmedvetande (attention). Separata sessioner till barn resp föräldrar tillfälle 4 och 9 (n=50) K-1: Individual (child) Cognitive-Behavioral Therapy (ICBT) | ADIS-C/P Andel som inte längre diagnostiserades med sin huvuddiagnos I: Baslinjen: Post: 16 v 37 % Uppföljning 12 mån: 44 % K-1: Baslinjen Post 16 v: 57% | MASC I: Baslinjen: 45,64 Post 16 v: 39,13 Uppföljning 12 mån: 30,25 K-1: Baslinjen: 48,46 Post 16 v: 36,65 Uppföljning 12 mån: | Effektmått ADIS-C/P: Medelhög Effektmått MASC: Låg Effektmått CQ-C: Låg | Inklusion mellan 2000 och 2006 USA Oberoende utvärderare ITT Båda effektmåtten utvärderade av barnen. Författaren är medförfattare till manualen Antalet diagnoser är större än antalet informanter, då flera barn har fler än en huvuddiagnos. |

| | | | | | | |
|--|--|--|---|---|---|--|
| | | | <p>Individuell kognitiv-beteende terapi till barn. (Coping Cat Workbook) . Manualbaserad 1h i veckan i 16 v Separata sessioner med föräldrar och barn tillfälle 4 och 9 (n=55)</p> <p>K-2: Family cognitive behavioral therapy (FCBT) Familje kognitiv-beteende terapi, Manualbaserad 1h i veckan i 16 v Coping Cat Workbook men inriktad mot familjekontext. Separata sessioner med föräldrar och barn tillfälle 4 och 9 (n=54)</p> | <p>Uppföljning 12 mån: 55 %</p> <p>K-2: Baslinjen Post 16 v: 61 % Uppföljning 12 mån: 58 %</p> <p>Pretreatment-posttreatment uppföljning $X^2 (2, N=198)=6.03, p<0.05$ Signifikant minskning av antalet med ångestsyndromdiagnos mellan pre, post och uppföljning vid 12 månader oavsett ålder och kön</p> | <p>32,23</p> <p>K-2: Baslinjen: 48,77 Post 16v: 36,93 Uppföljning 12 mån: 35,13</p> <p>Tid: $F(2,238)=38.1$ Ingen skillnad mellan grupperna</p> <p>SE (d) 0.77 ($p<.001$)</p> | |
|--|--|--|---|---|---|--|

Konsensuspanel

Deltagare (n):

8 Män

24 Kvinnor

3 Ingen information

Regioner deltagarna representerade (n)

1 Norra

3 Uppsala-Örebro

14 Stockholm

1 Sydöstra

10 Södra

5 Västra

1 Ingen information

Yrken deltagarna representerade (n)

8 Läkare

2 Sjuksköterska

16 Psykolog

6 Socionom

3 Ingen information

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-16

Ämne: Psykopedagogik

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1. | Mesh/FT | "Anxiety"[Mesh:NoExp] OR "Anxiety Disorders"[Mesh] OR genreralized anxiety[tiab] OR generalised anxiety[tiab] OR anxiety[ti] OR anxiety intervention*[tiab] OR anxiety reduction[tiab] OR anxiety disorder*[tiab] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR depressive disorder*[tiab] or major depression*[tiab] or MDD[tiab] or major depressive[tiab] or depressive neuros*[tiab] or endogenous depression*[tiab] or depressive syndrome*[tiab] or neurotic depression*[tiab] or unipolar depression*[tiab] or melancholia[tiab] or melancholic depression[tiab] or moderate depression[tiab] or mild depression[tiab] or depress*[ti] | 285711 |

| | | |
|----|---|---------|
| 2. | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR adolescen*[tiab] OR child*[tiab] OR juvenile[tiab] OR late-teen*[tiab] OR midteen*[tiab] OR mid-teen*[tiab] OR minors[tiab] OR paediatric*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR pre-teen*[tiab] OR preteen*[tiab] OR school[ti] OR teen*[tiab] OR teenage*[tiab] OR underage[tiab] OR young[ti] OR youngster*[tiab] OR youth[tiab] | 2909888 |
| 3. | 1 AND 2 | 70973 |
| 4. | "Patient Education as Topic"[Mesh] OR psychoeducati*[tiab] OR psychoeducati*[ot] OR psycho educati*[tiab] OR psycho educati*[ot] | 73675 |
| 5. | 3 AND 4 | 730 |
| 6. | /Filters: Systematic Reviews | 37 |
| 7. | /Filters activated: Randomized Controlled Trial | 174 |

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-01-29

Ämne: Psykopedagogik

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1. | | MeSH descriptor: [Patient Education as Topic] explode all trees | 6619 |
| 2. | | psychoeducati* or "psycho educati*":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1298 |
| 3. | | 1 OR 2 | 7613 |
| 4. | | adolescen* or child* or juvenile or late-teen* or midteen* or mid-teen* or minors or paediatric* or pediatric* or pre-teen* or preteen* or school or teen* or teenage* or underage or young or youngster* or youth:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 182549 |
| 5. | | 3 AND 4 | 2237 |
| 6. | | anxiety:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 20756 |
| 7. | | MeSH descriptor: [Anxiety Disorders] explode all trees | 2435 |
| 8. | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] explode all trees | 4737 |
| 9. | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder] this term only | 5487 |
| 10. | | MeSH descriptor: [Depression] explode all trees | 46 |
| 11. | | MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Treatment-Resistant] explode all trees | 15049 |
| 12. | | depression or depressive:ti (Word variations have been searched) | 2435 |
| 13. | | 6-13 (OR) | 39391 |
| 14. | | 13 AND 5 | 340 |
| 15. | | CDSR | 7 |
| 16. | | DARE | 6 |
| 17. | | HTA | 0 |

Rad: 33

Tillstånd: Barn och ungdomar med lindrigt till medelsvårt ångestsyndrom

Åtgärd: Mindfulnessbaserad stressreduktion (MBSR) som tillägg till annan behandling

| Rekommendation | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|--|-----------------------------------|--|
| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | | Endast i forskning och utveckling | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | | FoU | |

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda MBSR som tillägg till annan behandling till barn och ungdomar med lindrigt till medelsvårt ångestsyndrom.

Motivering till rekommendation
Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och studier förväntas.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Ångestsyndrom (generaliserat ångestsyndrom, paniksyndrom, separationsångest, social och specifik fobi) är den vanligaste psykiatriska diagnosen hos barn och ungdomar och karakteriseras av överdriven oro och rädsla vid situationer som är specifikt för det enskilda ångestsyndromet (till exempel sociala situationer vid social ångeststörning eller att vara ifrån föräldrarna vid separationsångest). Ångestsyndrom innefattar vanligen fler än ett område, med ökad funktionspåverkan som följd. Symtomintensiteten kan variera över tid och det är vanligt att ångestsyndromets karaktär skiftar allt eftersom barnet utvecklas och för med sig nya typer av påfrestningar. Ångestsyndrom är ofta associerat med annan samsjuklighet och ökar risken för att utveckla annan psykisk ohälsa. Obehandlat ångestsyndrom har en negativ inverkan på barn och ungdomars anpassning och funktion, framför allt inom familjen men även på det sociala samspelet och skolgången. Det finns även en risk för framtida missbruk och sämre psykosocialt utfall generellt. Lindrigt till medelsvårt ångestsyndrom karakteriseras av rädsla och oro som påverkar funktionen i liten grad (lindrig) eller i måttlig grad inom ett eller flera livsområden (medelsvårt), till exempel skola, vänner, familjeliv.

Mindfulness är en särskild meditationsteknik som bygger på att vara uppmärksam på det som händer just nu. Personer som tar del av dessa insatser tränas i medveten närvaro, i att observera saker och ting som de är i stunden och i att vara i upplevelser i nuet utan att värdera eller döma. I träningen kan det ingå olika meditationstekniker, yogaövningar och diskussioner kring känslor och stress. Olika program har olika fokus. Åtgärden är mindfulness-baserad stressreduktion (MBSR). De studier som

finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad MBSR.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av MBSR på ångestsymtom eller funktionsförmåga jämfört med sedvanlig behandling.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det fanns ingen studie som helt uppfyllde frågeställningen. I granskningen ingår en randomiserad kontrollerad studie som innehåller, men inte är avgränsad till, den tänkta populationen (30 % uppfyllde kriterierna för ett ångestsyndrom) [1]. Slutsatserna baseras på 74 personer för andel som fortfarande har en diagnos (remission) och funktionsförmåga och 102 personer för självskattade ångestsymtom. Mindfulnessbaserad stressreduktion (8 grupp-sessioner) som tillägg till sedvanlig behandling jämfördes med enbart sedvanlig behandling.

Tre studier exkluderades eftersom de inte inkluderade relevant population [2, 3] eller inte hade relevant studiedesign [4].

Saknas någon information i studierna?

Randomiserade kontrollerade studier som inkluderar relevant population saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Biegel, GM, Brown, KW, Shapiro, SL, Schubert, CM. Mindfulness-based stress reduction for the treatment of adolescent psychiatric outpatients: A randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol.* 2009; 77(5):855-66.
2. Lee, J, Semple, RJ, Rosa, D, Miller, L. Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Children: Results of a Pilot Study. *Journal of Cognitive Psychotherapy.* 2008; 22(1):15-28.
3. Semple, RJ, Lee, J, Rosa, D, Miller, LF. A Randomized Trial of Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Children: Promoting Mindful Attention to Enhance Social-Emotional Resiliency in Children. *Journal of Child and Family Studies.* 2010; 19(2):218-29.
4. Semple, RJ, Reid, EFG, Miller, L. Treating Anxiety With Mindfulness: An Open Trial of Mindfulness Training for Anxious Children. *Journal of Cognitive Psychotherapy.* 2005; 19(4):379-92.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|-------------------------------|---------------------------------------|--|--|---|---|
| A – Andel som fortfarande har en diagnos | 74 (1), #1 | | 24,7 procentenheter till fördel för I | -0,82 | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) | Endast en studie, få deltagare |
| B – Självrapporterad ångest | 102(1), #1 | | | SMD: 0,44 (KI 0,04 till 0,83) till fördel för I, p=0,005 | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) | Endast en studie, inte enbart deltagare med ångestsyndrom |
| C – Funktionsförmåga | 102(1), #1 | | | SMD: 0,58 (KI 0,18 till 0,97) till fördel för I, p=0,0001 | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) | Endast en studie, inte enbart deltagare med ångestsyndrom |
| D- Avbrytande av behandling | 102(1), #1 | 11,5 % | -4,5 procentenheter | -0,39 | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) | Endast en studie, inte enbart deltagare med ångestsyndrom |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patient-population | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Andel som fortfarande har en diagnos | Självrapporterad ångest | Funktionsförmåga | Avhopp från behandling | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|--------------------|---------------|--|--|---|--|--|------------------------|---|---|
| 1 | Biegel et al. 2009 | RCT | 102 nuvarande eller fd psykiatriska patienter 14-18 år (30,4 % uppfyllde kriterierna för ångeststörning vid base line) | K: Sedvanlig behandling (8 veckor) I: Sedvanlig behandling (8 veckor) + 8 sessioner Mindfulness based stress reduction (MBSR) | Förändring i andel deltagare som uppfyllde ångestdiagnos från baslinjen till 3 mån-uppföljning K: -14,7 procentenheter I: 10 procentenheter (för- | Ångestsymtom (STAI-S) vid 3 mån-uppföljning SMDa: 0.44 (KI 0.04 till 0.83) till fördel för I, p=.005 (M(sd) K: 3.54 (1.35) I: 2.94 (1.4)) | Funktionsnivå (GAF) vid 3 mån-uppföljning, beräknad SMD: 0.58b (KI 0.18 till 0.97) till fördel för I, p=.0001 (M(sd) K: 61.76 (9.0) I: 66.3 (6.78)) | K: 11,5 % I: 16 % | För primärstudier per effektmått: Diagnostisk status: Medelhög Självrapporterad ångest: Låg Funktionsförmåga: Medelhög | Studien innehåller en bredare population än vad PICO avsåg och endast effektmått A rapporterar resultat specifikt för patienter med ångestdiagnos |

del för I, ej
signifikant)

Observera
att SMD och
KI är beräk-
nad av
radförfatta-
ren

$a = \text{SMD beräknad enligt formeln } \frac{m1-m2}{((sd1+sd2)/2)}$; 95%KI beräknad genom $\text{SMD} \pm 1.96 * \text{ROT}((n1+n2)/(n1*n2) + \text{SMD}^2 / (2*(n1+n2)))$. $b = \text{reverserad så att högre värden motsvarar större förbättring}$; GAF=Global Assessment of Functioning

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-08, uppdaterad 2017-01-02
 Ämne: Ångest – mindfulness

| | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|---|------------|--|----------------------------|
| 1 | | "Anxiety"[Mesh:NoExp] OR "Anxiety Disorders"[Mesh] OR generalized anxiety[tiab] OR generalised anxiety[tiab] OR anxiety[ti] OR anxiety intervention*[tiab] OR anxiety reduction[tiab] OR anxiety disorder*[tiab] OR social phobia*[tiab] OR phobia*[ti] OR separation anxiety[tiab] OR panic disorder*[tiab] | 131696 |
| 2 | | mindfulness*[tiab] OR MBSR[tiab] OR MBCT[tiab] | 2225 |
| 3 | | 1 AND 2 /Filters activated: Systematic Reviews | 38 |
| 4 | | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2862848 |
| 5 | | 2 AND 4 /Filters activated: Randomized Controlled Trial | 18 |
| 6 | | 1 AND 2 AND 4 Publication date 2015-01-01–2017-01-02 | 30 |

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-02-04, uppdaterad 2017-01-02

Ämne: Ångest – mindfulness

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1 | | anxiety OR "social phobia*" OR phobia* OR "separation anxiety" OR "panic disorder" | 22183 |
| 2 | | mindfulness* or MBSR or MBCT:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 822 |
| 3 | | child* or adolescent* or teenage* or young or paediatric or pediatric or school or youth:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 174476 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 | 66 |
| 5 | | CDSR | 0 |
| 6 | | DARE | 0 |
| 7 | | HTA | 0 |
| 8 | | CENTRAL | 66 |
| 9 | | 1 AND 2 AND 3 Publication date 2015-01-01–2017-01-02 | CDSR 3 CENTRAL 30 |

Rad:34

Tillstånd: Barn och ungdomar med generaliserat ångestsyndrom, separationsångest eller social fobi

Åtgärd: Kognitiv beteende terapi (KBT)

| Rekommendation | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|--------------|---|---|------------------------------|---|---|-------------------|----|-----------------------------------|--|
| Bör erbjudas | | Kan erbjudas | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | |
| | | | | | | | | | | FoU | |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda kognitiv beteendeterapi (KBT) till barn och ungdomar med generaliserat ångestsyndrom, separationsångest eller social fobi.

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Åtgärden ger stor effekt på diagnosfrihet (remission) och ångestsymtom.

Kommentar: Åtgärden innefattar inte internetförmedlad eller datorbaserad KBT.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Generaliserat ångestsyndrom (GAD), separationsångest och social fobi är vanliga ångestsyndrom med hög samsjuklighet. Dessa ångestsyndrom är bland de vanligaste problemen hos barn och ungdomar, med en prevalens på cirka 5–10 procent.

GAD debuterar vanligen i skolåldern och karakteriseras av en generell och överdriven oro inför ett flertal olika saker, t.ex. prestationer, sociala samspel och den egna eller andras hälsa. Det är vanligt att dessa barn och ungdomar ställer mycket försäkringsfrågor och de upplever ofta sömn- och koncentrationssvårigheter eller irritabilitet till följd av oron.

Separationsångest debuterar tidigt och handlar om en befarad separation från föräldrar eller annan närstående. Följderna av separationsångest stör ofta familjelivet och fritiden, och kan i svårare fall leda till skolfrånvaro.

Social fobi kännetecknas av en överdriven rädsla att bli granskad och bedömd av andra och framträder ofta i skolåldern när prestationer inför andra är nödvändiga. Social fobi påverkar även relationen till vänner och fritid.

På grund av den höga samsjukligheten behandlas dessa tillstånd ofta tillsammans. Vidare uppvisar de liknande behandlingssvar vid läkemedelsbehandling och psykologisk behandling.

Ångestsyndromen är förknippade med betydande lidande och begränsad funktionsförmåga i olika livsområden och kan även få betydande följder för skolprestationer, kamratrelationer och familjens sociala liv. Bland ungdomar

är det också vanligt med samsjuklighet med egentlig depression, i synnerhet vid GAD. En majoritet av barn och ungdomar med ångestsyndrom har vid långtidsuppföljning ofta kvarvarande symtom eller någon annan psykiatrisk sjukdom även om barnet eller ungdomen behandlats framgångsrikt. Risken för återfall är stort och på lång sikt ser man ökad risk för annan psykisk ohälsa och missbruk, samt en sämre social prognos än i den allmänna befolkningen.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid. Samarbetet med barnet eller ungdomen kompletteras regelmässigt med föräldrakontakter som, beroende på behov, inriktas på allt från informationsutbyte till insatser som fokuserar på föräldrarnas omvårdnad eller insatser inriktade på barnets trygghet.

Vid ångestsyndrom är KBT inriktad på att förändra dysfunktionella tanke-mönster och beteenden som vidmakthåller ångestsyndromet genom negativ förstärkning. Behandlingen inkluderar exponering, kognitiv omstrukturering, coping och problemlösning. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad KBT.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid GAD, separationsångest och social fobi hos barn och ungdomar ger KBT

- en högre andel som uppnår remission (odds kvot, OR 7,85, konfidensintervall, KI 5,31–11,60) och en minskning av ångestsymtom (SMD -0,98, KI -1,21; -0,74) efter behandling jämfört med väntelista (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som uppnår remission eller i ångestsymtom vid långtidsuppföljning jämfört med väntelista (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som uppnår remission eller i ångestsymtom efter behandling jämfört med aktiv kontroll (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en högre andel som uppnår remission vid långtidsuppföljning (OR 2,03, KI 1,22–3,36) jämfört med aktiv kontroll (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i ångestsymtom vid långtidsuppföljning jämfört med aktiv kontroll (begränsat vetenskapligt underlag)

- ingen påvisad skillnad i andelen som uppnår remission och i ångestsymtom jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag)
- lägre andel som avbryter behandlingen (OR 0,53, KI 0,31–0,91) jämfört med aktiv kontroll (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som avbryter behandlingen jämfört med väntelista (måttligt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som avbryter behandlingen jämfört med sedvanlig behandling (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [1]. Slutsatserna baseras på 1 776 personer för remission (huvudsaklig ångestsyndrom), 1 805 personer för själv- eller föräldraskattade ångestsymtom och 1 721 personer för avbrytande av behandling.

I översikten ingår KBT antingen levererade individuellt, i grupp eller familjebaserat. Antal sessioner varierade mellan 9 och 20 (i genomsnitt 13). Aktiva kontroller utgjordes av psyko-edukation, stödsamtal och självhjälpsböcker. De flesta studier genomfördes vid forskningskliniker. Alla deltagare hade ett diagnostiserat ångestsyndrom som hade en mild eller måttlig i svårighetsgrad.

Skillnaden mellan KBT och väntelista var kliniskt relevant för effektmåten remission och självskattade ångestsymtom. Den systematiska översikten fann ingen skillnad i effekt på andelen som uppnår remission med avseende på hur KBT genomfördes (individuellt, i grupp eller familjebaserat). Däremot gav både KBT i grupp och KBT som familjebaserat större symtomförbättring än KBT som gavs individuellt.

En metaanalys av Reynolds och medarbetare [2] och Ewing och medarbetare [3] inkluderades inte då James och medarbetares systematiska översikt [1] är gjord senare och bedöms vara av högre kvalitet samt att resultaten i Reynolds och Ewing överensstämmer med James. De randomiserade studierna som har tillkommit efter sökdatumet i den inkluderade översikten (juli 2012) har olika fokusområden och inkluderar inte relevant tillstånd och åtgärd.

Ingul och medarbetare jämförde individuell KBT med KBT i grupp [4], Schneider och medarbetare jämförde olika varianter av KBT [5], Chiu och medarbetare undersökte skolbaserad KBT och inkluderade kliniker som inte är relevant för en svensk kontext [6]. Santucci och medarbetare undersökte en intensiv KBT som inte heller är relevant för en svensk hälso- och sjukvård [7] och Cobham och medarbetare jämförde individuell KBT med en lågintensiv KBT variant med terapeutstöd-biblioterapi [8]. Thirlwall och medarbetare jämförde olika mycket behandlarstöd för en lågintensiv KBT [9].

En meta-analys av Ebert och medarbetare fokuserar på internetförmedlad eller datorbaserad KBT jämfört med väntelista (6 RCT) eller placebo (1 RCT) för barn och ungdomar med ångestsyndromen GAD, social fobi och

separationsångest (1 av de 7 studierna hade inte konfirmerat diagnosen) [10]. Majoriteten av studierna har medelhög till låg risk för bias och effekten på ångestsymtomen var måttlig till stor direkt efter avslutad behandling (Hedges $g = 0,68$; 95% KI: 0,45–0,92, numbers needed to treat (NNT)=2,70, $I^2=0$).

Två studier har publicerats efter meta-analysen [11, 12]. Storch och medarbetare gav diagnostiserade barn och ungdomar (GAD 44 %, separationsångest 18 % och social fobi 25 %) antingen datorbaserad KBT eller sedvanlig behandling [11]. De första sex behandlingstillfällena gavs som datorbaserad KBT på kliniken med psykoterapeut närvarande, därefter gavs ytterligare sex behandlingstillfällen med samma terapeut. Kontrollgruppen fick 0–3 behandlingstillfällen. Effekten på ångestsymtomen direkt efter behandling enligt The Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS) var $ES=0,45$ och för funktionsförmåga enligt Clinical Global Impressions scale (CGI-I), $ES=0,62$. Behandlingsresponsen var 61 procent och 55 procent var i remission.

I en studie av Vigerland och medarbetare fick barn 8–12 år antingen internetförmedlad KBT (med behandlarstöd) eller väntelista [12]. Barnen rekryterades via annons och diagnosen konfirmerades med ADIS (GAD, separationsångest, social fobi eller specifik fobi). Cohen's d för clinical Severity Rating (CSR) i ADIS var 1,66 direkt efter behandling. I interventionsgruppen hade 20 procent ingen kvarstående diagnos jämfört med 7 procent i kontrollgruppen, skillnaden var dock inte statistiskt säkerställd. Vid 3-månadersuppföljningen hade 50 procent ingen kvarstående diagnos i interventionsgruppen, men bortfallet var betydande.

Internetförmedlad och datorbaserad KBT verkar ge effektstorlekar som motsvarar dem man ser vid sedvanlig KBT vid ångestsyndrom, men på grund av karaktären på de deltagare som inkluderats i studierna (inte kliniska) och att man använt väntelista som kontrollgrupp går det inte med säkerhet att veta att resultaten går att överföra till barn och ungdomar med ångestsyndrom inom psykiatri eller övrig hälso- och sjukvård.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas information om funktionsförmåga och livskvalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. James, AC, James, G, Cowdrey, FA, Soler, A, Choke, A. Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (2):CD004690.
2. Reynolds, S, Wilson, C, Austin, J, Hooper, L. Effects of psychotherapy for anxiety in children and adolescents: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev.* 2012; 32(4):251-62.
3. Ewing, DL, Monsen, JJ, Thompson, EJ, Cartwright-Hatton, S, Field, A. A Meta-Analysis of Transdiagnostic Cognitive Behavioural Therapy in the Treatment of Child and Young Person Anxiety Disorders. *Behav Cogn Psychother.* 2015; 43(5):562-77.

4. Ingul, JM, Aune, T, Nordahl, HM. A randomized controlled trial of individual cognitive therapy, group cognitive behaviour therapy and attentional placebo for adolescent social phobia. *Psychother Psychosom.* 2014; 83(1):54-61.
5. Schneider, S, Blatter-Meunier, J, Herren, C, In-Albon, T, Adornetto, C, Meyer, A, et al. The efficacy of a family-based cognitive-behavioral treatment for separation anxiety disorder in children aged 8-13: a randomized comparison with a general anxiety program. *J Consult Clin Psychol.* 2013; 81(5):932-40.
6. Chiu, AW, Langer, DA, McLeod, BD, Har, K, Drahota, A, Galla, BM, et al. Effectiveness of modular CBT for child anxiety in elementary schools. *Sch Psychol Q.* 2013; 28(2):141-53.
7. Santucci, LC, Ehrenreich-May, J. A randomized controlled trial of the child anxiety multi-day program (CAMP) for separation anxiety disorder. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2013; 44(3):439-51.
8. Cobham, VE. Do anxiety-disordered children need to come into the clinic for efficacious treatment? *J Consult Clin Psychol.* 2012; 80(3):465-76.
9. Thirlwall, K, Cooper, PJ, Karalus, J, Voysey, M, Willetts, L, Creswell, C. Treatment of child anxiety disorders via guided parent-delivered cognitive-behavioural therapy: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2013; 203(6):436-44.
10. Ebert, DD, Zarski, AC, Christensen, H, Stikkelbroek, Y, Cuijpers, P, Berking, M, et al. Internet and computer-based cognitive behavioral therapy for anxiety and depression in youth: a meta-analysis of randomized controlled outcome trials. *PLoS One.* 2015; 10(3):e0119895.
11. Storch, EA, Salloum, A, King, MA, Crawford, EA, Andel, R, McBride, NM, et al. A Randomized Controlled Trial in Community Mental Health Centers of Computer-Assisted Cognitive Behavioral Therapy Versus Treatment as Usual for Children with Anxiety. *Depress Anxiety.* 2015; 32(11):843-52.
12. Vigerland, S, Ljotsson, B, Thulin, U, Ost, LG, Andersson, G, Serlachius, E. Internet-delivered cognitive behavioural therapy for children with anxiety disorders: A randomised controlled trial. *Behaviour research and therapy.* 2016; 76:47-56.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|-------------------------------|---|---|--|--|--|
| A – Remission | 1350 (26), #1 Jämfört med väntelista | 16 % | 43 procentenheter till fördel för I | OR 7,85 KI 5,31–11,60 Signifikant fördel för I | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Överensstämmelse/Precision (-1) | GRADE enligt James 2015, avdrag för måttlig heterogenitet (I ² =30%, p=0,05) |
| | 124 (3 RCT), #1 Långtidsuppföljning, jämfört med väntelista | | | OR 3,22 KI 0,96–10,75 Ej signifikant | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Precision (-1) Överensstämmelse (-1) | GRADE enligt James 2015, avdrag för måttlig heterogenitet (I ² =38%, p=0,2) och få deltagare. |
| | 426 (6 RCT), #1 Jämfört med aktiv kontroll, psykoedukation, biblioterapi, stödsamtal | 37 % | 22 procentenheter till fördel för I | OR 1,51 KI 0,77–2,96 ej signifikant | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Överförbarhet/Precision (-1) | GRADE enligt James 2015, avdrag för variation i behandlingseffekt |
| | 273 (3 RCT), #1 Långtidsuppföljning, jämfört med aktiv kontroll, psykoedukation, biblioterapi, stödsamtal | | | K2: OR 2,03 KI 1,22–3,36 Signifikant fördel för I | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Precision (-1) Överförbarhet (-1) | |
| | 88 (2 RCT), #1 Jämfört med sedvanlig behandling | 56 % | 3 procentenheter till fördel för I | OR 0,53 KI 0,23–1,25 ej signifikant | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Precision (-1) Överförbarhet (-1) | GRADE enligt James 2015, avdrag för få deltagare. Brister finns även i precision. |
| B – Symtomförändring Barn-/föräldraskattning | 1394 (30 RCT), #1 Jämfört med väntelista | | SMD: -0,98 (KI -1,21 till -0,74) till signifikant fördel för I Heterogenitet: I ² =74 % Chi ² | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Precision (-1) Överensstämmelse (-1) | Efter behandling: GRADE enligt James 2015, avdrag för variation i behandlingseffekt och signifikant heterogenitet (I ² =74%, p<0,00001) |

| | | | | | | |
|---|--|---|--|--|--|---|
| | | p<.001 | | | | |
| 186 (4 RCT), #1 Långtidsuppföljning, jämfört med väntelista | | SMD -1,55 KI -3,22 till 0,11 Ej signifikant | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Precision (-1) Överensstämmelse (-1) | Långtidsuppföljning: GRADE enligt James 2015, avdrag för variation i behandlingseffekt, mycket vida KI, signifikant heterogenitet (I ² =94%, p<0,00001) och få deltagare. Författarna skriver att granskning av forest plot för varje subgrupp av KBT (grupp, familjebaserad och individuell) visar på att grupp/familjebaserad KBT leder till större symtomförbättring än individuell KBT. SMD individuell KBT: -0.59 [-0.84, -0.34] SMD grupp KBT: -1.20 [-1.64, -0.75] SMD familjebaserad KBT: -1.00 [-1.39, -0.61] |
| 411 (8 RCT), #1 Jämfört med aktiv kontroll, psykoedukation, biblioterapi, stödsamtal | | SMD: -0,5 (KI -1,09 till 0,09), till fördel för I, ej signifikant | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överensstämmelse (-1) | GRADE enligt James 2015, avdrag för signifikant heterogenitet (I ² =86%, p<0,00001) |
| 370 (5 RCT), #1 Långtidsuppföljning, Jämfört med aktiv kontroll, psykoedukation, biblioterapi, stöd- | | SMD: -0,92 KI -2,12 to 0,29 Ej signifikant | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Överensstämmelse (-1) Precision (-1) | |

| | | | | | | | | |
|----------------------------|---|--------|---|---|--|--|---|--|
| | Samtal | | | | | | | |
| | 98 (3 RCT), #1 Jämfört med sedvanlig behandling | | SMD: -0,19 (KI -0,79 till 0,40), till fördel för I, ej signifikant | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Precision (-1) Överförbarhet (-1) | GRADE enligt James 2015, avdrag för få deltagare och måttlig heterogenitet (I ² =51%, p=0,13). Brister finns även i precision. | |
| C – Avhopp från behandling | 1297 (26 RCT), #1 Jämfört med vänstelistas | 10.3 % | 0,5 procentenheter fler för I | OR 0,93 (KI 0,58–1,51), ej signifikant | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Precision (-1) Överensstämmelse (-1) | GRADE enligt James 2015, avdrag för variation i behandlingseffekt och mycket vida KI | |
| | 424 (7 RCT), #1 Jämfört med aktiv kontroll, psykoedukation, biblioterapi, stödsamtal | 20 % | 6 procentenheter färre för I | OR 0,53 (KI 0,31–0,91), till signifikant fördel för I | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Överensstämmelse/Precision (-1) | | |
| | 90 (2 RCT), #1 Jämfört med sedvanlig behandling | 15 % | 0 procentenheter | OR 1,01 (KI 0,31–3,31) ej signifikant | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Precision (-1) Överförbarhet (-1) | | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patient-population | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | A – Remission | B – Symtomförändring (barn-/föräldraskattning) | C – Avhopp från behandling | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|--------------------|---|--|--|--|---|---|--|---|
| 1 | James et al., 2015 | SÖ, 1806 deltagare (41 studier, sökt till maj 2012) | Barn och ungdomar med mild till måttlig ångeststörning | I: KBT Antal sessioner var 9-20 med ett genomsnitt på 13, K1: Väntelista (26-30 studier)* K2: Aktiv kontroll, psykoedukation, biblioterapi, stöd- | I: 59 % K1: 16 % OR 7,85 KI 5,31 till 11,60 Signifikant till I:s fördel K2: 37 % OR 1,51 (KI 0,77 till 2,96) Ej signifikant | I första hand barnskattning men annars föräldraskattning (olika mått) I vs K1: SMD: -0,98 (KI -1,21 till -0,74) Signifikant till I:s fördel I vs K2: | I: 10,8 % vs K1: 10,3 % OR ,93 (KI 0,58 till 1,51) Ej signifikant I: 14% vs K2: 20% | Välgjord översikt, varierande risk för bias i ingående studier | Analyserna inkluderar KBT genomförda i grupp, familjebaserat eller individuellt |

| | | | | | | | |
|--|--|--|---|---|---|--|--|
| | | | <p>samtal (7-8 studier)</p> <p>K3: Sedvanlig behandling (2-3 studier)</p> | <p>K3: 56 % OR 0,53, (KI 0,23 till 1,25) Ej signifikant</p> | <p>SMD: -0,5 (KI -1,09 till 0,09), till I:s fördel Ej signifikant</p> <p>I vs K3: SMD: -0,19 (KI -0,79 till 0,40), till I:s fördel Ej signifikant</p> | <p>OR ,52 (KI 0,31 till 0,91), Signifikant till I:s fördel</p> <p>I: 15% vs K3: 15% OR 1,01 (KI 0,31 till 3,31) Ej signifikant</p> | |
| | | | | <p>Långtidsuppföljning (minst 6 mån)</p> <p>K1: OR 3,22 KI 0,96 till 10,75 Ej signifikant</p> <p>K2: OR 2,03, KI 1,22 till 3,36 p<,001 till I:s fördel</p> | <p>Långtidsuppföljning (minst 6 mån)</p> <p>K1: SMD -1,55 KI -3,22 to 0,11 Ej signifikant</p> <p>K2: SMD: -0,92 KI -2,12 to 0,29 Ej signifikant</p> | | |

* = intervallet beror på att inte samma antal studier finns för de olika effektmåtten; SEP= Separationsångest, SOF=Social fobi, GAD=Generaliserat ångestsyndrom

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-08
 Ämne: Ångest - KBT

| | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|---|------------|--|----------------------------|
| 1 | | "Anxiety"[Mesh:NoExp] OR "Anxiety Disorders"[Mesh] OR generalized anxiety[tiab] OR generalised anxiety[tiab] OR anxiety[ti] OR anxiety intervention*[tiab] OR anxiety reduction[tiab] OR social anxiety[tiab] OR anxiety disorder*[tiab] OR social phobia*[tiab] OR phobia*[ti] OR separation anxiety[tiab] OR panic disorder*[tiab] | 132119 |
| 2 | | "Cognitive Therapy"[Mesh:NoExp] OR cognitive behavior*[tiab] OR cognitive behaviour*[tiab] OR cognitive therap*[tiab] OR exposure therapy[tiab] OR behavior therap*[tiab] OR behavior therap*[tiab] | 26781 |
| 3 | | 1 AND 2 | 7046 |
| 4 | | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2862848 |
| 5 | | 3 AND 4 | 2088 |
| 6 | | Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2006/01/01 | 136 |
| 7 | | Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2012/01/01 | 156 |

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-02-04
 Ämne: Ångest - KBT

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1 | | anxiety OR "social phobia*" OR phobia* OR "separation anxiety" OR "panic disorder" | 22183 |
| 2 | | "Cognitive Therapy" OR "cognitive behavior*" OR "cognitive behaviour*" OR "cognitive therap*" OR "exposure therapy" OR "behavior therap" | 13599 |
| 3 | | child* or adolescent* or teenage* or young or paediatric or pediatric or school or youth:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 174476 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 | 1015 |
| 5 | | CDSR | 23 |
| 6 | | DARE | 26 |
| 7 | | HTA | 1 |

Rad: 35

Tillstånd: Barn och ungdomar med generaliserat ångestsyndrom, separationsångest eller social fobi

Åtgärd: Psykodynamisk korttidsterapi (korttids-PDT)

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda psykodynamisk korttidsterapi till barn och ungdomar med generaliserat ångestsyndrom, separationsångest eller social fobi.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och studier förväntas.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Generaliserat ångestsyndrom (GAD), separationsångest och social fobi är vanliga ångestsyndrom med hög samsjuklighet. Dessa ångestsyndrom är bland de vanligaste problemen hos barn och ungdomar, med en prevalens på cirka 5–10 procent.

GAD debuterar vanligen i skolåldern och karakteriseras av en generell och överdriven oro inför ett flertal olika saker, t.ex. prestationer, sociala samspel och den egna eller andras hälsa. Det är vanligt att dessa barn och ungdomar ställer mycket försäkringsfrågor och de upplever ofta sömn- och koncentrationssvårigheter eller irritabilitet till följd av oron.

Separationsångest debuterar tidigt och handlar om en befarad separation från föräldrar eller annan närstående. Följderna av separationsångest stör ofta familjelivet och fritiden, och kan i svårare fall leda till skolfrånvaro.

Social fobi kännetecknas av en överdriven rädsla att bli granskad och bedömd av andra och framträder ofta i skolåldern när prestationer inför andra är nödvändiga. Social fobi påverkar även relationen till vänner och fritid.

På grund av den höga samsjukligheten behandlas dessa tillstånd ofta tillsammans. Vidare uppvisar de liknande behandlingssvar vid läkemedelsbehandling och psykologisk behandling.

Ångestsyndromen är förknippade med betydande lidande och begränsad funktionsförmåga i olika livsområden och kan även få betydande följder för skolprestationer, kamratrelationer och familjens sociala liv. Bland ungdomar är det också vanligt med samsjuklighet med egentlig depression, i synnerhet vid GAD. En majoritet av barn och ungdomar med ångestsyndrom har vid långtidsuppföljning ofta kvarvarande symtom eller någon annan psykiatrisk sjukdom även om barnet eller ungdomen behandlats framgångsrikt. Risken

för återfall är stort och på lång sikt ser man ökad risk för annan psykisk ohälsa och missbruk, samt en sämre social prognos än i den allmänna befolkningen.

Korttidsbehandling med psykodynamisk terapi (korttids-PDT) fokuserar på affekter och barnet eller ungdomens känslouttryck i terapin. Man arbetar bland annat med så kallat motstånd, tolkar mönster i agerande, lyfter fram det som händer i terapirelationen och ger utrymme för barnet eller ungdomens önsknings, drömmar och fantasier. I PDT läggs stor vikt vid relationen som utvecklas mellan terapeuten och barnet eller ungdomen, och hur deras problematik manifesterar sig i den relationen. Korttidsterapin pågår en till två gånger i veckan med totalt 10–30 möten. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad korttidsbehandling med psykodynamisk terapi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av psykodynamisk korttidsterapi på remission, ångestsymtom, funktionsförmåga och avbrytande av behandling vid GAD, separationsångest och social fobi.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två kontrollerade observationsstudier [1, 2]. Slutsatserna baseras på 27 personer för diagnostisk status (remission), 41 personer för föräldraskattade symtom och 14 personer för funktionsförmåga. Studien av Muratori och medförfattare är ett peer-reviewed brev och inte en fulltextartikel vilket gör att den innehåller begränsat med information [1].

Interventionerna bestod av psykodynamisk korttidsterapi (11–25 sessioner) där föräldrarna var involverade. Den ena studien inkluderade alla ångeststörningar [2] medan den andra studien enbart inkluderade barn med separationsångest [1].

Utöver de studier som framkom i sökningen granskades referenser i flera systematiska översikter [3-6] samt referenser i de granskade fulltextartiklarna för att hitta referenser till originalartiklar. Ett stort antal studier exkluderades på grund av att de inkluderade en bredare population än den som var relevant och att resultaten för personer med ångest inte särredovisades eller att en mycket liten andel av deltagarna inte uppfyllde kriterierna för en ångeststörning [7-12]. Ytterligare ett antal studier exkluderades eftersom det inte gick att få fram fulltexterna eller på grund av att språket inte var relevant [13-16].

Saknas någon information i studierna?

Randomiserade kontrollerade studier saknas och överlag saknas mått på livskvalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Muratori, F, Picchi, L, Apicella, F, Salvadori, F, Espasa, FP, Ferretti, D, et al. Psychodynamic psychotherapy for separation anxiety disorders in children. *Depress Anxiety*. 2005; 21(1):45-6.
2. Gottken, T, White, LO, Klein, AM, von Klitzing, K. Short-term psychoanalytic child therapy for anxious children: a pilot study. *Psychotherapy (Chic)*. 2014; 51(1):148-58.
3. Abbass, AA, Rabung, S, Leichsenring, F, Refseth, JS, Midgley, N. Psychodynamic psychotherapy for children and adolescents: a meta-analysis of short-term psychodynamic models. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013; 52(8):863-75.
4. Connolly, SD, Bernstein, GA, Work Group on Quality, I. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46(2):267-83.
5. Palmer, R, Nascimento, LN, Fonagy, P. The state of the evidence base for psychodynamic psychotherapy for children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2013; 22(2):149-214.
6. Midgley, N, Kennedy, E. Psychodynamic psychotherapy for children and adolescents: a critical review of the evidence base. *Journal of Child Psychotherapy*. 2011; 37(3):232-60.
7. Deakin, EK, Tiellet Nunes, ML. Effectiveness of child psychoanalytic psychotherapy in a clinical outpatient setting. *Journal of Child Psychotherapy*. 2009; 35(3):290-301.
8. Slonim, DA, Shefler, G, Gvirsman, SD, Tishby, O. Changes in rigidity and symptoms among adolescents in psychodynamic psychotherapy. *Psychother Res*. 2011; 21(6):685-97.
9. Smyrniotis, KX, Kirkby, RJ. Long-Term Comparison of Brief Versus Unlimited Psychodynamic Treatments With Children and Their Parents. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*. 1993; 61(6):1020-7.
10. Szapocznik, J, Rio, A, Murray, E, Cohen, R, Scopetta, M, Rivas-Vazquez, A, et al. Structural Family Versus Psychodynamic Child Therapy for Problematic Hispanic Boys. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*. 1989; 57(5):571-8.
11. Tonge, BJ, Pullen, JM, Hughes, GC, Beaufoy, J. Effectiveness of psychoanalytic psychotherapy for adolescents with serious mental illness: 12 month naturalistic follow-up study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009; 43(5):467-75.
12. Scholte, EM, van der Ploeg, JD. Residential treatment of adolescents with severe behavioural problems. *J Adolesc*. 2006; 29(4):641-54.
13. Milos, ME, Reiss, S. Effects of three play conditions on separation anxiety in young children. *J Consult Clin Psychol*. 1982; 50(3):389-95.
14. Kronmüller, KT, Polstelnicu, I, Hartmann, M, Stefani, A, Geiser-Elze, A, Gerhold, M, et al. Efficacy of psychodynamic short-term psychotherapy for children and adolescents with anxiety disorders. [German]. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr*. 2005; 54(7):559-77.

15. Sinha, UK, Kapur, M. Psychotherapy with emotionally disturbed adolescent boys: outcome and process study. NIMHANS Journal. 1999; 17:113–30.
16. Target, M, Fonagy, P. The efficacy of psychoanalysis for children: prediction of outcome in a developmental context. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1994; 33(8):1134-44.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--------------------------|--|-------------------------------|---|--|--|---|--------------------------------------|
| Remission | 27 (1) #1 | 0 % | 75 procentenheter fler | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Observationsstudie börjar på ⊕⊕○○ |
| Symtomförändring | 41 (2) #1,2 | | SMD 0,15–0,93 jämfört med väntelista eller sedvanlig behandling | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överförbarhet (-1) Överensstämmelse (-1) | Observationsstudie börjar på ⊕⊕○○ |
| Funktionsnivå | 14 (1) #2 | | SMD: 1,1 till fördel för I p=0,049 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Observationsstudie börjar på ⊕⊕○○ |
| Avbrytande av behandling | 30 (1) #1 | 0 % | 11 procentenheter fler i I | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Observationsstudie börjar på ⊕⊕○○ |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | A-Remission | B- Symtomförändring | C-Funktionsförmåga | D-Avbrytande av behandling | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------------|--------------------|--|--|--|---|--|---|---|-----------|
| 1 | Göttken et al. 2014 | Observationsstudie | 30 deltagare, 4-10 år, som uppfyllde kriterierna för en ångeststörning enligt DSM-IV | K: Väntelista I: Korttids psykoanalytisk barnterapi (PaCT; 20–25 sessioner) | Fri från ångest-diagnos vid eftermätning K: 0 % I: 75 % P<0,001 | Föräldraskattning CBCL, Beräknad SMD vid postmätning: SMD: 0,93 (KI 0,16 till 1,7) till fördel för I, p<0,001 (M(sd) K: 53,83 (21,9) I: 34,38 (19,8)) | | Avhopp från behandling K: 0 % I: 11 % | Effektått A: Högt Effektått B: Medelhög Effektått D: Lågt | |
| 2 | Muratori et al. 2005 | Observationsstudie | 14 barn, med separationsångest | K: Sedvanlig behandling I: Psykodynamisk terapi (11 sessioner) | | Föräldraskattning CBCL, beräknad SMD vid postmätning SMD: | CGAS, beräknad SMD SMD: 1,1 (KI 0,21 till 1,94) | Ingen information | Effektått B: Högt Effektått C: Högt | |

| | |
|--|--|
| 0,16 (KI -0,65 till 0,9) till fördel för I, ej sig- nifikant skillnad (M(sd) K: 57,7(14,1) I:55,84 (9,29)) | till fördel för I p=0,049 (M(sd) K: 69,5 (7,2) I:76,78 (6,37)) |
|--|--|

SMD beräknas enligt formeln $m1-m2/((sd1+sd2)/2)$; 95%KI beräknad genom $SMD \pm 1,96 * \sqrt{SMD^2/(2*(n1+n2))}$; CBCL= Child Behaviour Check List; CGAS= Children's Global Assessment Scale; PACT=Psychoanalytic Child Therapy

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-08, uppdaterad 2017-01-02 | | | |
|---|------------|--|----------------------------|
| Ämne: Ängest – Psykodynamisk terapi | | | |
| | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | | "Anxiety"[Mesh:NoExp] OR "Anxiety Disorders"[Mesh] OR generalized anxiety[tiab] OR generalised anxiety[tiab] OR anxiety[ti] OR anxiety intervention*[tiab] OR anxiety reduction[tiab] OR social anxiety[tiab] OR anxiety disorder*[tiab] OR social phobia*[tiab] OR phobia*[ti] OR separation anxiety[tiab] OR panic disorder*[tiab] | 132119 |
| 2. | | "Psychotherapy, Psychodynamic"[Mesh] OR "Psychoanalytic Therapy"[Mesh] OR "Play Therapy"[Mesh] OR psychodynamic[tiab] OR psychoanaly*[tiab] OR play therap*[tiab] | 25953 |
| 3. | | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2862848 |
| 4. | | 1-3 (AND) | 704 |
| 5. | | Filters activated: Systematic Reviews | 13 |
| 6. | | Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2012/01/01 | 28 |
| 7. | | 1-3 (AND) Publication date 2015-01-01–2017-01-02 | 24 |

| Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-02-04, uppdaterad 2017-01-02 | | | |
|---|------------|--|----------------------------|
| Ämne: Ängest - Psykodynamisk terapi | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | | anxiety OR "social phobia*" OR phobia* OR "separation anxiety" OR "panic disorder" | 22183 |
| 2 | | "Psychoanalytic Therapy" OR "Play Therap*" OR psychodynamic OR psychoanaly* | 664 |
| 3 | | child* or adolescent* or teenage* or young or paediatric or pediatric or school or youth:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 174476 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 | 63 |
| 5 | | CDSR | 2 |
| 6 | | DARE | 0 |
| 7 | | HTA | 0 |
| 8 | | CENTRAL | 61 |
| 9 | | 1 AND 2 AND 3 Publication date 2015-01-01–2017-01-02 | CDSR 8 CENTRAL 11 |

Rad: 36

Tillstånd: Barn och ungdomar med generaliserat ångestsyndrom, separationsångest och social fobi
Åtgärd: SSRI- eller SNRI-preparat

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med SSRI- eller SNRI-preparat till barn och ungdomar med generaliserat ångestsyndrom, separationsångest eller social fobi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Åtgärden ger stor effekt på andel som svarar på behandling (respons) och måttlig effekt på ångestsymtom. Det finns troligen en ökad risk för aktivering.

Kommentar: Fri förskrivningsrätt möjliggör ordination utanför den godkända indikationen, men medför ett större ansvar för den enskilda läkaren.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Generaliserat ångestsyndrom (GAD), separationsångest och social fobi är vanliga ångestsyndrom med hög samsjuklighet. Dessa ångestsyndrom är bland de vanligaste problemen hos barn och ungdomar, med en prevalens på cirka 5–10 procent.

GAD debuterar vanligen i skolåldern och karakteriseras av en generell och överdriven oro inför ett flertal olika saker, t.ex. prestationer, sociala samspel och den egna eller andras hälsa. Det är vanligt att dessa barn och ungdomar ställer mycket försäkringsfrågor och de upplever ofta sömn- och koncentrationssvårigheter eller irritabilitet till följd av oron.

Separationsångest debuterar tidigt och handlar om en befarad separation från föräldrar eller annan närstående. Följderna av separationsångest stör ofta familjelivet och fritiden, och kan i svårare fall leda till skolfrånvaro.

Social fobi kännetecknas av en överdriven rädsla att bli granskad och bedömd av andra och framträder ofta i skolåldern när prestationer inför andra är nödvändiga. Social fobi påverkar även relationen till vänner och fritid.

På grund av den höga samsjukligheten behandlas dessa tillstånd ofta tillsammans. Vidare uppvisar de liknande behandlings svar vid läkemedelsbehandling och psykologisk behandling.

Ångestsyndromen är förknippade med betydande lidande och begränsad funktionsförmåga i olika livsområden och kan även få betydande följder för skolprestationer, kamratrelationer och familjens sociala liv. Bland ungdomar är det också vanligt med samsjuklighet med egentlig depression, i synnerhet

vid GAD. En majoritet av barn och ungdomar med ångestsyndrom har vid långtidsuppföljning ofta kvarvarande symtom eller någon annan psykiatrisk sjukdom även om barnet eller ungdomen behandlats framgångsrikt. Risken för återfall är stort och på lång sikt ser man ökad risk för annan psykisk ohälsa och missbruk, samt en sämre social prognos än i den allmänna befolkningen.

Flertalet farmakologiska studier som är gjorda avser SSRI- eller SNRI-preparat. Avseende behandling med pregabalin finns i dagsläget endast studier på vuxna.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid GAD, separationsångest och social fobi hos barn och ungdomar ger korttidsbehandling (8–16 veckor) med SSRI eller SNRI

- högre andel som uppnår respons jämfört med placebo (relativ risk, RR, 2,01, konfidensintervall, KI 1,59–2,55) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som uppnår respons jämfört med kognitiv beteendeterapi (KBT) (begränsat vetenskapligt underlag)
- måttlig minskning av ångestsymtom jämfört med placebo (Cohen's d 0,62) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i symtomminskning jämfört med KBT (begränsat vetenskapligt underlag)
- en trolig ökning av avaktivering jämfört med placebo (odds kvot, OR 1,86, KI 0,98–3,53) (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i suicidbenägenhet jämfört med placebo (OR, 1,30, KI 0,53–3,16) (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som avbryter behandlingen jämfört med placebo (OR 2,1, KI 0,7–6,3) (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I metaanalysen av Strawn 2015 framkommer att behandling med antidepressiva läkemedel medför en viss ökning av biverkningar i form av illamående eller magsmärtor jämfört med placebo (OR 1,74, KI 0,54–5,64) [1]. Det finns även en tendens till allvarlig biverkning i form av förhöjd avaktivering. Behandling med venlafaxin innebär en ökad risk för biverkningar i form av blodtrycksstegring [1, 2].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter av randomiserade kontrollerade studier (RCT) som jämfört antidepressiva läkemedel med placebo och en RCT som jämfört sertralin med KBT. Effektmåttet respons baseras på 1 448 patienter, effektmåttet symtom, allvarlig biverkning i form av avaktivering och suicidalitet samt avbrytande av behandling baseras på 1 673 patienter (jämfört med placebo). Effektmåttet respons och symtom baseras på 273 patienter vid jämförelsen med KBT.

Effekten vid behandling med SSRI och SNRI, jämfört med placebo, bedöms vara kliniskt relevant på effektmåten respons och symtom. Samtliga i metaanalyserna ingående RCT uppvisar signifikant bättre effekt för läkemedelsbehandling jämfört med placebo, med lägst effekt för venlafaxin (2 studier, RR 1,46 jämfört med sammanvägt RR på 2,01 för alla läkemedel) [1, 2].

Endast två RCT-studier identifierades som jämförde SSRI med KBT eller beteendeterapi. Överförbarheten av resultaten i studien på barn och ungdomar med social fobi där kontrollgruppen fick behandling med SET-C begränsas av att behandlingsmetoden är resurskrävande och svåradministrerad [3]. I CAMS-studien fann man inga skillnader i andelen som uppnår respons eller graden av symtomminskning mellan de som fick sertralin eller KBT [4].

Det finns en tendens till högre aktivering med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo. Detta resultat styrks ytterligare i en metaanalys som analyserat aktivering och förhöjd sinnesstämning. I analysen ingick 25 RCT på barn och ungdomar med varierande ångestdiagnoser, inklusive OCD, (n=4 130, 3 211 med läkemedelsbehandling jämfört med 919 kontroller). Den sammanvägda analysen visar på en signifikant riskökning för aktivering och förhöjd sinnesstämning vid behandling med SSRI/SNRI (aktivering: RR 2,64, $p < 0,05$, förhöjd sinnesstämning: RR 1,49 (KI 1,08–2,06), NNT=32) [5]. Studierna visade ingen signifikant riskökning för suicidalitet. Dock har studier med venlafaxin vid depression hos barn och unga visat risk för ökade suicidtankar vilket kan vara aktuellt att beakta även vid val av preparat för behandling av ångest, i synnerhet vid samsjuklighet med depression [1, 2]. I flera av de ingående RCT-studierna har samsjuklighet med depression varit ett exklusionskriterium vilket möjligen kan påverka överförbarheten till klinisk praxis eftersom samsjuklighet med depression är vanligt.

Resultaten visar att antidepressiva läkemedel ger en stor respektive måttligt stor effekt på respons och symtomförbättring jämfört med placebo och en ej påvisbar skillnad i effekt på respons och symtomförbättring jämfört med KBT.

Allvarliga biverkningar (aktivering och suicidalitet) var inte signifikant skilda i jämförelse med placebo men eftersom rapportering av dessa utfall var bristande innebär resultaten en viss osäkerhet. Ingen skillnad kunde påvisa i andel avhopp/bortfall men även här innebär resultaten en viss osäkerhet på grund av bristande metodologi.

Ipsers metaanalys från The Cochrane Collaboration 2009 har tagits med eftersom man här har analyserat effektmåttet respons vilket inte finns redovisat i den senare metaanalysen av Strawn från 2015. Samtliga studier i Ipsers 2009 ingår i Strawn 2015 (Black 1994 undantaget, som analyserar patienter med selektiv mutism) [1, 2].

Strawns metaanalys från 2015 inkluderar totalt 9 RCT-studier där barn och ungdomar med diagnoserna GAD, social fobi och/eller separationsångest randomiserats till behandling med SSRI eller SNRI-preparat med placebo som kontroll (6 studier på SSRI-preparat (2 sertralin, 2 fluoxetin, 1 paroxetin och 1 fluvoxamin) och 3 studier på SNRI-preparat (2 venlafaxin, och 1 på duloxetin)). Studierna var mellan 8–16 veckor långa (medellängd 11,4

veckor). I 6 av de 9 studierna användes flexibel upptitrering av aktivt läkemedel eller placebo, övriga studier hade en fix dosering. I 3 studier ingick deltagare med både GAD, social fobi och separationsångest. I 3 studier hade deltagarna generaliserat ångestsyndrom som huvuddiagnos och i resterande 3 studier hade deltagarna social fobi som huvuddiagnos. Samtliga patienter behandlades i öppenvården och studierna publicerades mellan 2001 och 2013 [1].

RCT-studien av da Costa och medarbetare från 2013 finns inte med i någon av metaanalyserna och har inte tagits med i detta underlag eftersom antalet patienter var lågt och resultatet bedömdes inte förändra det sammanvägda resultatet i metaanalyserna [6]. I denna studie ingår 30 barn och ungdomar med GAD, separationsångest och/eller social fobi som randomiserats till behandling med fluoxetin (n=10), klomipramin (n=9) och placebo (n=11) [6].

Endast två studier hittades som jämfört antidepressiva läkemedel med psykologisk behandling (KBT eller BT) [3, 4]. Studien på BT har inte tagits med i underlaget eftersom BT-behandlingen på grund av sin metod och design inte kunde sammanvägas med KBT studien.

Walkup och medarbetare (KBT studien) står bakom en större randomiserad kontrollerad multicenterstudie (CAMS-studien, Child/Adolescent Multimodal Study) med 488 barn och ungdomar på 7–17 år med separationsångest, social fobi och/ eller GAD, randomiserade till 12 veckors behandling med sertralin (n=133), KBT (n=139), kombinationsbehandling (sertralin+ KBT) (n=140) eller placebo (n=76). Sertralin doserades upp enligt schema till en flexibel slutdos på max 200 mg/dag. KBT behandlingen baserades på Coping Cat-programmet och innefattade 14 tillfällen á 60 min [4]. Studien har även publicerat uppföljningsdata från 24 och 36 veckor efter behandling [7] samt analys av andel patienter i remission efter 6 år [8]. Uppföljningen efter 36 veckor visade att mer än 80 procent av dem som efter 12 veckor uppvisade respons även uppnådde respons vid uppföljningen. Jämfört med 12-veckorseffekten skedde en fortsatt förbättring över tid i samtliga behandlingsgrupperna och skillnaden i effektstorlek mellan behandlingsgrupperna minskade med tiden [7]. Vid uppföljningen efter 6 år var cirka hälften av deltagarna i remission. De som uppvisade respons efter 12 veckor var i signifikant större utsträckning i remission vid uppföljningen (OR 1,83, KI 1,08–3,09). Återinsjuknande hade inträffat hos 48 procent av dem som uppvisade respons efter den initiala 12-veckorsbehandling [8].

Beidels studie från 2007 (BT studien) innefattade 122 barn, 7–17 år med social fobi som randomiserats till behandling med fluoxetin (fix dos som upptitrerades till 40 mg, n= 33), placebo (n=32) och SET-C (beteendeterapeutisk metod som innefattar social färdighetsträning, generaliseringsövningar med tränade jämnåriga utan ångest samt enskild expoeneringsbehandling med behandlingsfrekvens 2 ggr per vecka, n=57) under 12 veckors behandlingstid. Trettiosex barn (18 från fluoxetin-gruppen och 18 från SET-C-gruppen) deltog därefter i en 1-årig uppföljningsstudie. På gruppnivå noterades fortsatt förbättring över tid, mätt med en symtomskala. Återfallsfrekvenserna var 17 procent i fluoxetin-gruppen och 10,3 procent i SET-C-gruppen [3].

Saknas någon information i studierna?

Ingen av metaanalyserna har analyserat om det förekommer någon skillnad i effekt på subgrupp-nivå mellan de olika diagnoserna. Ingen av metaanalyserna har analyserat huruvida det förekommer skillnad i effekt mellan barn och ungdomar. Det finns inga studier som har analyserat resultat på livskvalitet eller funktionsnivå (C-GAS). Det behövs fler studier som jämför antidepressiva läkemedel och KBT.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referens

1. Strawn, JR, Welge, JA, Wehry, AM, Keeshin, B, Rynn, MA. Efficacy and tolerability of antidepressants in pediatric anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2015; 32(3):149-57.
2. Ipser, JC, Stein, DJ, Hawkrigde, S, Hoppe, L. Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (3):CD005170.
3. Beidel, DC, Turner, SM, Sallee, FR, Ammerman, RT, Crosby, LA, Pathak, S. SET-C versus fluoxetine in the treatment of childhood social phobia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46(12):1622-32.
4. Walkup, JT, Albano, AM, Piacentini, J, Birmaher, B, Compton, SN, Sherrill, JT, et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med*. 2008; 359(26):2753-66.
5. Offidani, E, Fava, GA, Tomba, E, Baldessarini, RJ. Excessive mood elevation and behavioral activation with antidepressant treatment of juvenile depressive and anxiety disorders: a systematic review. *Psychother Psychosom*. 2013; 82(3):132-41.
6. da Costa, CZ, de Morais, RM, Zanetta, DM, Turkiewicz, G, Lotufo Neto, F, Morikawa, M, et al. Comparison among clomipramine, fluoxetine, and placebo for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013; 23(10):687-92.
7. Piacentini, J, Bennett, S, Compton, SN, Kendall, PC, Birmaher, B, Albano, AM, 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.
8. Ginsburg, GS, Becker, EM, Keeton, CP, Sakolsky, D, Piacentini, J, Albano, AM, et al. Naturalistic follow-up of youths treated for pediatric anxiety disorders. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71(3):310-8.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|-------------------------------|--------------------------------------|---|--|--|---|
| A – Respons | 1448 (9) #2 Jämfört med placebo | | | RR= 2,01 [KI: 1,59, 2,55] p< 0,00001 till fördel för I | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överensstämmelse/Precision (-1) | |
| | 273 (1) #3 Jämfört med KBT | K: 59,7% [KI 51,4, 67,5] | 4,8 procentenheter färre i I, p=0,41 | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse/Precision /Publikationsbias (-1) | |
| B –Ångestsymtom | 1673 (9) #1 Jämfört med placebo | | | Cohens d=0,62 [KI: 0,34-0,89], p= 0,009, till fördel för I | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Precision (-1) | |
| | 273 (1) #3 Jämfört med KBT | K: 10,8 (9,8-11,7) | 1 PARS-enhet lägre i I, p=0,19 | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse/Precision /Publikationsbias (-1) | |
| C –Allvarliga biverkningar-aktivering | 1673 (9) #1 Jämfört med placebo | | | OR: 1,86 (KI: 0,98-3,53, p=0,054) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | |
| D –Allvarliga biverkningar-suicidalitet | 1 673 (9) #1 Jämfört med placebo | | | OR: 1,30 (KI: 0,53-3,16, p= 0,514) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | |
| E –Avbrytande av behandling | 1 673 (9) #1 Jämfört med placebo | | | OR: 2,11 KI: 0,70-6,3, p=0,132 | Begränsat vetenskapligt underlag | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | Ej analyserat huruvida avhopp var kopplade till |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Respons CGI-I <3 | Effektmått B – Symtom | Effektmått C – Allvarlig biverkan | Effektmått D – Allvarlig biverkan | Effektmått E – Avhopp | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|------------------|----------------------------------|--|---|--|--|--|--|---------------------------------|--|--|
| 1 | Strawn, J R 2015 | SÖ inkl. 9 RCT 1673 patienter | Barn och ungdomar med social fobi, generaliserat ångestsyndrom och/eller separationsångest, 5 till 17 åringar. | K: Placebo I: SSRI- eller SNRI preparat Fluoxetin 2 stud Sertralin 2 stud Paroxetin 1 stud Fluvoxamin 1 stud Venlafaxin 2 stud Duloxetin 1 stud Behandlingsduration 8-16 veckor | | mätt med dimensionell ångestsymtomskala från baslinje (majoriteten med PARS) Cohens d=0,62 KI: 0,34-0,89 till förmån för I, p=0.009 | Aktivering OR: 1,86 KI: 0,98-3,53, p=0,054 | Ökad suicidalitet OR: 1,30 KI: 0,53-3,16, p= 0,514 | OR: 2,11, KI: 0,70-6,3, p=0,132 | Metaanalys med brister avseende att man ej redovisat om man bedömt bias i de enskilda RCT. Denna info kan dock delvis hämtas från Ipsers metaanalys. | 8 av studierna ingår i Ipsers 2009. Den 9-e studien är Strawn 2013. |
| 2 | Ipsers JC 2009 | SÖ inkl 9 RCT 1448 patienter | Barn och ungdomar med social fobi, generaliserat ångestsyndrom och/eller separationsångest, medelålder 12, jämt fördelt på | K: Placebo I: SSRI eller SNRI Fluoxetin 3 stud Sertralin 2 stud Paroxetin 1 stud Fluvoxamin 1 stud Venlafaxin 2 | RR: 2,01 [KI 1,59, 2,55] P< 0,00001 | | | | | Låg risk för bias i metaanalysen. Ingående RCT har olika kvalitet med olika hög risk för bias. | 8 av 9 studier ingår i Strawn 2014 (Black 1994 ingår inte, utgörs av barn med selektiv mutism) |

| | | | | | | | | | | |
|---|----------------|-----|--|---|--|---|--|--|--|--|
| | | | pojkar och flickor. | stud | | | | | | |
| | | | | Behandlingsdura tion 8-16 veckor | | | | | | |
| 3 | Walkup 2008 | RCT | 488 barn, 7-17 år, (medelålder 10,7±2,8, 74,2% under 13 år, jämn fördelning mellan flickor och pojkar) med GAD, social fobi och/eller separationsångest. 78,7% av deltagarna hade 2 eller flera ångestdiagnoser och 55,3% hade ytterligare minst en sekundär diagnos. 35,9% uppfyllde diagnosen för GAD, social fobi och/eller separationsångest. Av 488 barn utvärderas resultat för 273 barn i denna jämförelse. | I: Sertralin, upp till 200mg/dag. 8 läkarbesök under behandlingstid en, (n =133) K: KBT, individuell KBT (enligt justerat Coping Cat programmet, 14 stycken 60 minuterssession er under behandlingstid en), (n =139) (Ytterligare kontrollgrupper med placebo n=76 och Sertralin +KBT n=140) En multicenterstud ie med 6 sites. Behandlingsdur ation 12v. | I: 54,9% KI 46,4, 63,1 K: 59,7% KI 51,4, 67,5 p=0,41 | Mätt med PARS Medel (SD) I: 9,8 (8,7- 10,8) K: 10,8 (9,8- 11,7) p=0,19 | | | Effektmått A medelhög Effektmått B medelhög | |

PARS=pediatric anxiety rating scale, KI=95% konfidensintervall

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-21
Ämne: Generaliserat ångestsyndrom, separationsångest, social fobi hos barn och ungdomar Läkemedelsbehandling med antidepressiva

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1. | Mesh/FT | "Anxiety Disorders"[Mesh:NoExp] or anxiety disorder*[tiab] or generalized anxiet*[tiab] or generalised anxiet*[tiab] or GAD[tiab] or "Anxiety, Separation"[Mesh] or separation anxiety*[tiab] or (separat*[ti] AND anxiety[ti]) or "Phobic Disorders"[Mesh] OR Social anxiety disorder*[tiab] or social phobia*[tiab] or social anxiety[tiab] or social phobic*[tiab] or school phobia*[tiab] or socially anxious[tiab] | 49014 |
| 2. | Mesh/FT | Citalopram[MeSH Term] OR duloxetine [Supplementary Concept] or Fluoxetine[MeSH Term] or Fluvoxamine[MeSH Term] or Paroxetine[MeSH Term] or Sertraline[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept] or Citalopram[tiab] or duloxetine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or venlafaxine[tiab] or escitalopram[tiab] or "pregabalin" [Supplementary Concept] or pregabalin[tiab] | 28343 |
| 3. | Mesh/FT | "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] or antidepress*[ti] | 22903 |
| 4. | Mesh/FT | "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] | 22628 |
| 5. | Mesh/FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2873096 |
| 6. | | 2 OR 3 OR 4 | 52244 |
| 7. | | 1 AND 5 AND 6 Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 294 |
| 8. | | Systematic Reviews | 22 |
| 9. | | Randomized Controlled Trial | 48 |
| 10. | | 7 NOT Medline[sb] Publication date from 2014/01/01 to 2015/12/31 | 16 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-01-27
Ämne: Generaliserat ångestsyndrom, separationsångest, social fobi hos barn och ungdomar Läkemedelsbehandling med antidepressiva

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|-------------|--|----------------------------|
| 1. | FT/ti,ab,kw | "generalized anxiet*" or "generalised anxiet*" or GAD or "separation anxiety*" or "Social anxiety disorder*" or "social phobia*" or "social anxiety" or "social phobic*" or "school phobia*" or "anxiety disorder" | 3602/4983 |
| 2. | FT/ti,ab,kw | Citalopram or duloxetine or Fluoxetine or | 16031 |

| | | | |
|----|--|--|--|
| | | Fluvoxamine or Paroxetine or Sertraline or venlafaxine or escitalopram or pregabalin or antidepress* or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or "Serotonin uptake Inhibitor*" or SSRI* OR "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" | |
| 3. | | child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth or school* | 172351 |
| 4. | | 1 AND 2 AND 3 Publication Year from 2008 to 2015 | 112 CDSR 3 DARE 3 CENTRAL 105 |

Rad: 37

Tillstånd: Barn och ungdomar med generaliserat ångestsyndrom, separationsångest och social fobi
Åtgärd: Sertralin och kognitiv beteendeterapi (KBT) som kombinationsbehandling

Rekommendation

| Bör erbjudas | Kan erbjudas | Kan erbjudas i undantagsfall | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|--------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| 1 2 3 | 4 5 6 7 | 8 9 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda kombinationsbehandling med sertralin och KBT till barn och ungdomar med generaliserat ångestsyndrom, separationsångest eller social fobi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Åtgärden är framförallt ett alternativ vid allvarigare ångesttillstånd. Åtgärden ger stor effekt på diagnosfrihet (remission) och andel som svarar på behandling (respons) jämfört med placebo. Kombinationsbehandlingen ger dessutom en måttlig effekt på diagnosfrihet jämfört med enbart sertralin eller KBT. En tilläggseffekt av kombinationsbehandling är visad.

Kommentar: Fri forskrivningsrätt möjliggör ordination utanför den godkända indikationen, men medför ett större ansvar för den enskilda läkaren. Åtgärden innefattar inte internetförmedlad eller datorbaserad KBT.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Generaliserat ångestsyndrom (GAD), separationsångest och social fobi är vanliga ångestsyndrom med hög samsjuklighet. Dessa ångestsyndrom är bland de vanligaste problemen hos barn och ungdomar, med en prevalens på cirka 5–10 procent.

GAD debuterar vanligen i skolåldern och karakteriseras av en generell och överdriven oro inför ett flertal olika saker, t.ex. prestationer, sociala samspel och den egna eller andras hälsa. Det är vanligt att dessa barn och ungdomar ställer mycket försäkringsfrågor och de upplever ofta sömn- och koncentrationssvårigheter eller irritabilitet till följd av oron.

Separationsångest debuterar tidigt och handlar om en befarad separation från föräldrar eller annan närstående. Följderna av separationsångest stör ofta familjelivet och fritiden, och kan i svårare fall leda till skolfrånvaro.

Social fobi kännetecknas av en överdriven rädsla att bli granskad och bedömd av andra och framträder ofta i skolåldern när prestationer inför andra är nödvändiga. Social fobi påverkar även relationen till vänner och fritid.

På grund av den höga samsjukligheten behandlas dessa tillstånd ofta tillsammans. Vidare uppvisar de liknande behandlingssvar vid läkemedelsbehandling och psykologisk behandling.

Ångestsyndromen är förknippade med betydande lidande och begränsad funktionsförmåga i olika livsområden och kan även få betydande följder för skolprestationer, kamratrelationer och familjens sociala liv. Bland ungdomar är det också vanligt med samsjuklighet med egentlig depression, i synnerhet vid GAD. En majoritet av barn och ungdomar med ångestsyndrom har vid långtidsuppföljning ofta kvarvarande symtom eller någon annan psykiatrisk sjukdom även om barnet eller ungdomen behandlats framgångsrikt. Risken för återfall är stort och på lång sikt ser man ökad risk för annan psykisk ohälsa och missbruk, samt en sämre social prognos än i den allmänna befolkningen.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid. Samarbetet med barnet eller ungdomen kompletteras regelmässigt med föräldrakontakter som, beroende på behov, inriktas på allt från informationsutbyte till insatser som fokuserar på föräldrarnas omvårdnad eller insatser inriktade på barnets trygghet.

Vid ångestsyndrom är KBT inriktad på att förändra dysfunktionella tanke-mönster och beteenden som vidmakthåller ångestsyndromet genom negativ förstärkning. Behandlingen inkluderar exponering, kognitiv omstrukturering, coping och problemlösning. Åtgärden KBT kombineras med läkemedlet sertralin. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad kognitiv beteendeterapi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid GAD, separationsångest eller social fobi hos barn och ungdomar ger sertralin och KBT som kombinationsbehandling

- högre andel som uppnår remission jämfört med placebo på kort sikt (odds kvot, OR 7,47, konfidensintervall, KI 2,30–12,6) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- högre andel som uppnår remission jämfört med sertralin eller KBT som monoterapi på kort sikt (OR 2,63, KI 1,16–4,11 respektive OR 2,58, KI 1,10–4,06) (begränsat vetenskapligt underlag)
- högre andel som uppnår remission (21–22 procentenheter) jämfört med sertralin eller KBT som monoterapi på lång sikt (begränsat vetenskapligt underlag)

- högre andel som uppnår respons jämfört med placebo, sertralin eller KBT som monoterapi på kort sikt (OR 13,6, KI 6,9–26,8 OR 3,4 KI 2,0–5,9 respektive OR 2,8 KI 1,6–4,8) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i respons jämfört med sertralin eller KBT som monoterapi på lång sikt (begränsat vetenskapligt underlag)
- högre funktionsnivå jämfört med placebo, sertralin eller KBT som monoterapi på kort sikt (SMD 0,45, 0,34 respektive 0,47) (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar som noterats är illamående, diarré, kroppssmärta, rastlöshet, agitation, impulsivitet, aggression och självskada utan suicidalitet. Biverkningar var inte mer vanliga i sertralingruppen (kombinationsbehandling och monoterapi) jämfört med placebogruppen. I grupperna med aktiv läkemedelsbehandling (kombinationsbehandling- och sertralingruppen) förekom ingen signifikant ökning av suicidtankar eller tankar på att skada eller döda annan. Inga suicidförsök skedde under studien. Andelen allvarliga biverkningar var mycket låg (n=3).

Andelen som avbröt behandlingen var 8,6 procent i kombinationsgruppen, 15,8 procent i placebogruppen, 12,0 procent i sertralingruppen och 4,3 procent i KBT-gruppen. Andelen som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 1,4; 1,3; 4,5 samt 0 procent i respektive behandlingsgrupp.

Deltagarna som fick kombinationsbehandlingen hade fler besök än deltagarna i de övriga behandlingsgrupperna, vilket kan ha resulterat i högre andel biverkningsskattningar och möjligtvis påverkat resultaten för gruppen med kombinationsbehandling.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad kontrollerad multicenterstudie (6 sites) av Walkup och medarbetare (CAMS-studien, Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study) [1, 2]. 488 barn och ungdomar 7-17 år med separationsångest, social fobi och/eller GAD randomiserades till 12 veckors behandling med sertralin, KBT, kombinationsbehandling (sertralin + KBT) eller placebo. I den första artikeln av Walkup och medarbetare redogörs för studieupplägget samt effektmåten respons, funktionsförmåga, biverkningar och avhopp [2]. I den senare artikeln av Ginsburg och medarbetare redogörs för andel patienter som var i remission [3]. Kombinationsbehandling var mer effektiv för samtliga effektmått på kort sikt.

I den uppföljande studien redogörs för effektmåten respons och andel i remission 36 veckor efter baslinjemätningen för 412 ungdomar (placebogruppen undantaget) [4]. För effektmåttet respons kunde ingen skillnad påvisas mellan kombinationsbehandlingen och monoterapi (sertralin eller KBT) medan andel i remission visade till fördel för kombinationsbehandlingen. Effekterna på respons och andel i remission skiljde sig inte heller åt för sertralin och KBT som monoterapi.

Den inkluderade studien är välgjord och innefattar barn och unga med vanlig komorbiditet i form av flera ångestsyndrom samt samsjuklighet med

andra icke ångests specifika diagnoser. Terapin bedrevs enligt vedertagen metod och läkemedel administrerades i flexibel dos vilket ytterligare stärker den kliniska relevansen. Applicerbarheten och tillförlitligheten av resultaten samt den kliniska relevansen begränsas dock av att det endast finns en studie. Ytterligare en begränsning man bör vara medveten om är att barn och ungdomar med komorbiditet i form av egentlig depression och autismspektrum-diagnos exkluderades i studien då även dessa tillstånd utgör en vanlig komorbiditet vid ångesttillstånd.

I litteratursökningen fann vi även två RCT-studier där kombinationsbehandling med KBT eller BT i kombination med Imipramin jämfördes med KBT eller BT i kombination med placebo [5, 6]. Dessa studier har inte tagits med i granskningen eftersom tricykliska antidepressiva preparat, på grund av högre biverkningsnivå jämfört med SSRI, inte används i klinisk praxis.

Inga studier hittades på andra antidepressiva läkemedel eller andra psykologiska behandlingar (interpersonell terapi eller psykodynamisk terapi).

Saknas någon information i studierna?

Det saknas över lag randomiserade kontrollerade studier som kan bekräfta eller addera kunskap till den publicerade studien.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Compton, SN, Walkup, JT, Albano, AM, Piacentini, JC, Birmaher, B, Sherrill, JT, et al. Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study (CAMS): rationale, design, and methods. *Child and adolescent psychiatry and mental health*. 2010; 4:1.
2. Walkup, JT, Albano, AM, Piacentini, J, Birmaher, B, Compton, SN, Sherrill, JT, et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med*. 2008; 359(26):2753-66.
3. Ginsburg, GS, Becker, EM, Keeton, CP, Sakolsky, D, Piacentini, J, Albano, AM, et al. Naturalistic follow-up of youths treated for pediatric anxiety disorders. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71(3):310-8.
4. Piacentini, J, Bennett, S, Compton, SN, Kendall, PC, Birmaher, B, Albano, AM, 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.
5. Bernstein, GA, Borchardt, CM, Perwien, AR, Crosby, RD, Kushner, MG, Thuras, PD, et al. Imipramine plus cognitive-behavioral therapy in the treatment of school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000; 39(3):276-83.
6. Klein, RG, Koplewicz, HS, Kanner, A. Imipramine treatment of children with separation anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992; 31(1):21-8.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|---|-------------------------------|--|--|--|--|-----------|
| A – Andel i remission (avsaknad av diagnos vid ADIS-C/P) | 488 (1) #1 Jämfört med placebo (K1) | | | OR I vs K: 7.47 [2.30, 12.64] p=0.01 | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Överförbarhet/Precision/Publikationsbias (-1) | |
| | 488 (1) #1 Jämfört med Sertralin (K2) | | | OR I vs K2: 2.63 [1.16, 4.11] p=0.03 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Överförbarhet/Publikationsbias (-1) Precision (-1) | |
| | 488 (1) #1 Jämfört med KBT (K3) | | | OR I vs K3: 2.58 [1.10, 4.06] p=0.04 | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Överförbarhet/Publikationsbias (-1) Precision (-1) | |
| B – Respons (CGI-I<3) | 488 (1) #1 Jämfört med placebo (K1) | | | OR I vs K: 13.6 [6.9, 26.8] p<0.001 | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Överförbarhet/Precision/Publikationsbias (-1) | |
| | 488 (1) #1 Jämfört med Sertralin (K2) | | | OR I vs SRT: 3.4 [2.0, 5.9] p<0.001 | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Överförbarhet/Precision/Publikationsbias (-1) | |
| | 488 (1) #1 Jämfört med KBT (K3) | | | OR I vs KBT: 2.8 [1.6, 4.8] p=0.001 | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Överförbarhet/Precision/Publikationsbias (-1) | |
| C – Funktionsnivå (CGAS) | 488 (1) #1, Sertralin Jämfört med placebo (K1) | | SMD: 0.45 (KI 0.17 till 0.74) till fördel för I, | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Överförbarhet/Precision/Publikationsbias (-1) | |
| | 488 (1) #1 Jämfört med Sertralin (K2) | | SMD: 0.34 (KI 0.10 till 0.58) till fördel för I | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Överförbarhet/Precision/Publikationsbias (-1) | |

| | | | | | | | |
|---|--|---------------------------|---|--|--|---|--|
| | 488 (1) #1 Jämfört med KBT (K3) | | SMD: 0.47 (KI 0.22 till 0.70) till fördel för I | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Överförbarhet/ Precision/Publikationsbias (-1) | |
| D – Respons (CGI-I<3), uppföljning (36 veckor) | 412 (1) #1 Jämfört med Sertralin (K2) | 70.5% [KI 55.2, 85.8] | 12,2 procentenheter, p=ns | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1)/Överförbarhet/ Precision/Publikationsbias (-1) | |
| | 412 (1) #1 Jämfört med KBT (K3) | 72.5% [KI62.3, 80.8] | 10,2 procentenheter, p=ns | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1)/Överförbarhet/ Precision/Publikationsbias (-1) | |
| E - Andel i remission (avsaknad av diagnos vid ADIS-C/P), uppföljning (36 veckor) | 412 (1) #1 Jämfört med Sertralin (K2) | 51,5 % [KI 42.6, 60.5] | 21,9 procentenheter, p<0,005 till fördel för I | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1)/Överförbarhet/ Precision/Publikationsbias (-1) | |
| | 412 (1) #1 Jämfört med KBT (K3) | 52.0 % [KI 43.5, 60.5] | 21,4 procentenheter, p<0,006 till fördel för I | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1)/Överförbarhet/ Precision/Publikationsbias (-1) | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | A – Andel i remission efter första fasen | B – Respons (CGI-I<3) efter första fasen | C – Funktionsnivå efter första fasen (CGAS) | D och E – Respons och remission, fas 2, 36 veckor | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|--|--------------|---|---|---|--|--|--|----------------------------------|--|
| 1 | CAMS-studien: Data extraherade för samma population men från olika artiklar (Walkup et al 2008, Ginsburg et al 2011 och Piacentini 2014) | RCT | 488 barn, 7-17 år, (medelålder 10,7±2,8, 74,2% under 13 år, jämn fördelning mellan flickor och pojkar) med GAD, social fobi och/eller separationsångest. 78,7% av deltagarna hade 2 eller flera ångestdiagnoser och 55,3% | I: Kombinationsbehandling med KBT och Sertralin, (n=140) K1: Placebo (n=76) K2: Monoterapi med Sertralin, upp till 200mg/dag, 8 läkarbesök under behandlingstiden, (n=133) K3: Monoterapi med KBT, individuell KBT (14 stycken 60 minuterssessioner under behandlingstiden), (n=139) | Data från Ginsburg 2011, mätt som avsaknad av diagnos vid ADIS-C/P-intervju I: 68,3 % [KI 58,7, 73.8] K1: 23,7 % [KI 15,5, 34,6] K2: 45,9 % K3: 46,2 % [KI 37,9, 54,8] | Data från Walkup 2008, ITT I: 80,7% [KI73,3, 86,4] K1: 23,7% [KI15,5, 34,5] K2: 54,9% [KI 46,4, 63,1] K3: 59,7% [KI51,4, 67,5] | Data från Walkup 2008, SMD* I vs K: 0,45 (KI 0,17 till 0,74) till fördel för I, signifikant skillnad I vs K2: 0,34 (KI 0,10 till 0,58) till fördel för I, signifikant skillnad I vs K3: | Data från Piacentini, 2014, n=412, MI D: Respons (CGI-I<3) I: 82,7% [KI72,7, 92,6] K2: 70,5% [KI 55,2, 85,8] K3: 72,5% [KI62,3, 80,8] | Effektmaß A, B, C och D: Låg | *SMD beräknad av radförfattare. Walkup 2008: Enligt PARS (symtomskala) var effektstorlekarna (Hedges g) 0,86 (KI 0,56-1,15) för I, 0,45 (KI 0,17-0,74) för K2 och 0,31 (KI0,02-0,59) |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|---|--|
| | hade ytterligare minst en sekundär diagnos. Endast 35,9% uppfyllde diagnosen för GAD, social fobi och/eller separationsångest. | KBT behandlingen byggde på Coping Cat programmet med justeringar gjorda för patientens ålder och studiens behandlingstid. En multicenterstudie med 6 sites designad som en två-fas studie. Första fasen bestod av 12 veckors behandling för att jämföra effekt mellan 4 behandlingsarmar på kort sikt. Andra fasen bestod av en 6 månaders öppen uppföljning för de 3 aktiva behandlingsarmarna. Behandling under fas 2 avsåg att efterlikna behandling i klinisk praxis: I: enligt K2 och K3 nedan K2: bibehållen dos av Sertralin K3: en session i månaden | OR I vs K: 7.47 [KI 2.30, 12.64], p=0.01 OR I vs K2: 2.63 [KI 1.16, 4.11] p=0.03 OR I vs K3: 2.58 [KI 1.10, 4.06] p=0.04 | OR I vs K: 13.6 [KI 6.9, 26.8] p<0.001 OR I vs K2: 3.4 [KI 2.0, 5.9] p<0.001 OR I vs K3: 2.8 [KI 1.6, 4.8] p=0.001 Ingen skillnad mellan K2 och K3, p=0,41 | 0.47 (KI 0.22 till 0.70) till fördel för I, signifikant skillnad (Medel (SD): I: 68.6 (10.4) K: 60.1 (10.9) K2: 65 (10.7) K3: 63.8 (10.2) | I vs K2, p=0,176 I vs K3, p=0,144 K2 vs K3 P=0,93 E: Remission (ADIS-C/P) I: 73,4 % [KI 62,5, 84.4] K2: 51,5 % [KI 42.6, 60.5] K3: 52.0 % [KI 43.5, 60.5] I vs K2, p<0,005 I vs K3, p<0,006 K2 vs K3 P=0,94 | för K3, jämfört med placebo. NNT på CGI-I (LOCF) var 1,7 (KI 1,7-1,9) för I, 3,2 (KI 3,2-3,5) för K2 och 2,8 (KI 2,7-3,0) för K3, jämfört med placebo. |
|--|--|--|--|--|---|---|--|

* Beräknad SMD (standard mean difference) genom $M_2 - M_1 / ((S_2 + S_1) / 2)$; 95%KI beräknad genom $SMD \pm 1.96 * \sqrt{((n_1 + n_2) / (n_1 * n_2) + SMD^2 / (2 * (n_1 + n_2)))}$. CGI-I=Clinical Global Impression – Improvement (1= Very much improved), CGAS=children's global assessment scale, KI=95% konfidensintervall, ITT=intention to treat (metod för imputering av data), PARS=pediatric anxiety rating scale, NNT= numbers needed to treat, LOCF=last observation carried forward (metod för imputering av data), MI=multiple imputation (metod för imputering av data)

Litteratursökning

| Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-02-04 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Ämne: Ängest – kombinationsbehandling | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | | anxiety OR "social phobia*" OR phobia* OR "separation anxiety" OR "panic disorder**" | 22183 |
| 2 | | "combination therap**" OR "multimodal treatment**" OR "combined modality therap**" OR "modality therap**" OR "multimodal therap**" | 19071 |
| 3 | | child* or adolescent* or teenage* or young or paediatric or pediatric or school or youth:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 174476 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 | 211 |
| 5 | | CDSR | 4 |
| 6 | | DARE | 2 |
| 7 | | HTA | 0 |

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-08 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Ämne: Ängest – kombinationsbehandling | | | |
| | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | | "Anxiety"[Mesh:NoExp] OR "Anxiety Disorders"[Mesh] OR generalized anxiety[tiab] OR generalised anxiety[tiab] OR anxiety[ti] OR anxiety intervention*[tiab] OR anxiety reduction[tiab] OR social anxiety[tiab] OR anxiety disorder*[tiab] OR social phobia*[tiab] OR phobia*[ti] OR separation anxiety[tiab] OR panic disorder*[tiab] | 132119 |
| 2 | | combin* [ti] OR combination therapy[tiab] OR multimodal treatment*[tiab] OR combined modality therap*[tiab] OR modality therap*[tiab] OR multimodal therap*[tiab] OR "Combined Modality Therapy"[Mesh:NoExp] | 334414 |
| 3 | | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2862848 |
| 4 | | 1-3 (OR) | 719 |
| 5 | | Filters activated: Systematic Reviews | 49 |
| 6 | | Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2012/01/01 | 172 |

Rad: 38

Tillstånd: Barn och ungdomar med specifik fobi

Åtgärd: Kognitiv beteendeterapi (KBT) med exponering

Rekommendation

| Bör erbjudas | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|---|-------------------|-----------|-----------------------------------|-----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda KBT med exponering till barn och ungdomar med specifik fobi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en liten till måttlig svårighetsgrad, men kan obehandlat innebära en försämrad psykosocial utveckling. Åtgärden ger måttlig till stor effekt på diagnosfrihet (remission) och symtom på specifik fobi. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt.

Kommentar: Åtgärden innefattar inte internetförmedlad eller datorbaserad KBT.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid specifik fobi utlöser en bestämd situation, föremål, företeelse eller plats en överdriven och orimlig rädsla som personen uthärdar under stort obehag eller helt undviker. Rädslan kan till exempel gälla djur (spindlar, hundar), höga höjder, att få en spruta eller att åka flygplan eller hiss.

Specifik fobi debuterar tidigt, vanligen i tidig skolålder och kan innebära att den drabbade personen starkt begränsas i sin livsföring genom att till exempel undvika aktiviteter relaterade både till skola och fritid. Hos barn är det vanligt med övergående rädslor för olika saker (till exempel separation, främlingar, döden), men fobier tenderar att vara mer stabila och leder till ökad risk för andra psykiatriska störningar.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid. Samarbetet med barnet eller ungdomen kompletteras regelmässigt med föräldrakontakter som, beroende på behov, inriktas på allt från informationsutbyte till insatser

som fokuserar på föräldrarnas omvårdnad eller insatser inriktade på barnets trygghet.

Vid specifik fobi inkluderar behandlingen nästan alltid exponering för den situation eller företeelser som personen är fobisk mot. Ibland används exponeringen vid ett enstaka lite längre (2-4 timmar) behandlingstillfälle. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad KBT med exponering.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten till måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid specifik fobi hos barn och ungdomar ger KBT med exponering på kort sikt

- 31 procentenheter fler i remission jämfört med psykologisk placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större symtomminskning (SMD 0,82–1,51) jämfört med psykologisk placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Vid specifik fobi hos barn och ungdomar ger KBT med exponering på lång sikt

- 14 procentenheter fler i remission jämfört med psykologisk placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större symtomminskning (SMD 0,45) jämfört med psykologisk placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 3 randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna på symtomminskning baseras på 191 patienter och slutsatserna på remission på 189 patienter [1].

Effekten av KBT med exponering för specifik fobi hos barn och ungdomar är kliniskt relevant. Studien inkluderade en långtidsuppföljning som visar att effekten på både symtom och remission fortfarande är signifikant efter 6 månader. Effekterna var dock svagare på lång sikt för både symptom och remission.

Interventionsgruppen fick KBT med en session exponering på cirka 3 timmar [1, 2] eller 3 sessioner av exponering [3], medan kontrollgruppen fick psykologisk placebo (psykoedukation med allmän information om fobier, ingen kognitiv omstrukturering, uppmuntran till självexponering [1] eller datoriserad exponering i form av bilder [2, 3]).

Ytterligare RCT-studier identifierades, men har inte tabellerats eller evidensgraderats eftersom studierna framför allt jämförde olika typer av exponering med varandra eller använde väntelista som jämförelse.

Ollendick och medarbetare jämförde en session av exponeringsbehandling med eller utan medverkande förälder [4]. Man fann att 50 procent uppnådde remission, men kunde inte påvisa skillnad mellan grupperna.

Waters och medarbetare jämförde en session exponeringsbehandling med eller utan tillägg av uppmärksamhetsträning [5]. Inomgruppseffekter indikerade stor förbättring i båda grupperna på både kort och lång sikt, dock utan att kunna påvisa skillnad mellan behandlingarna.

Flatt och King jämförde en session exponeringsbehandling med psykoedukation (innehöll kognitiv omstrukturering samt instruktioner om självexponering) eller väntelista [6]. Man fann att både exponering och psykoedukation gav bättre effekt på undvikande beteende och klinikerskattad funktionsnivå, men kunde inte påvisa skillnader mellan behandlingsgrupperna på självskattade symtomskalor jämfört med väntelista.

Ytterligare en studie jämförde psykoedukation (utan exponering eller uppmuntran till exponering) med två olika former av exponering; exponering med fokus på belöningsstrategier och exponering med fokus på kognitiv självkontroll [7]. Förutom specifik fobi inkluderade denna studie även individer med social fobi och agorafobi utan att redovisa analyser på respektive patientgrupp. Patienter med specifik fobi hade i hög grad nattrelaterade rädslor, men vilket inte beskrivs närmare i studien. För självskattade symtom var exponering med fokus på belöningsstrategier bättre än psykoedukation medan exponering med fokus på kognitiv självkontroll var likvärdig psykoedukation. För remission var exponering med fokus på kognitiv självkontroll bättre än psykoedukation och exponering med fokus på belöningsstrategier likvärdig psykoedukation. Inomgruppsanalyser visade på stora behandlingseffekter i samtliga tre grupperna. Det fanns dock ett mycket stort bortfall i psykoedukationsgruppen som inte hanterades adekvat.

Öst och medarbetare jämförde en session exponeringsbehandling med eller utan medverkande förälder med väntelista. Man fann att båda behandlingarna gav en signifikant minskning av självskattade symtom jämfört med väntelista, men kunde inte påvisa skillnad mellan behandlingarna [8].

Det finns även två små studier på barn och ungdomar med spindelfobi som jämförde EMDR med exponering in vivo. Exponering in vivo var bättre än EMDR i båda studierna [2, 9].

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna men det är överlag få studier på specifik fobi för barn och ungdomar.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Ollendick, TH, Ost, LG, Reuterskiöld, L, Costa, N, Cederlund, R, Sirbu, C, et al. One-session treatment of specific phobias in youth: a randomized clinical trial in the United States and Sweden. *J Consult Clin Psychol.* 2009; 77(3):504-16.

2. Muris, P, Merckelbach, H, Holdrinet, I, Sijsenaar, M. Treating phobic children: effects of EMDR versus exposure. *J Consult Clin Psychol.* 1998; 66(1):193-8.
3. Dewis, LM, Kirkby, KC, Martin, F, Daniels, BA, Gilroy, LJ, Menzies, RG. Computer-aided vicarious exposure versus live graded exposure for spider phobia in children. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2001; 32(1):17-27.
4. Ollendick, TH, Halldorsdottir, T, Fraire, MG, Austin, KE, Noguchi, RJ, Lewis, KM, et al. Specific phobias in youth: a randomized controlled trial comparing one-session treatment to a parent-augmented one-session treatment. *Behavior therapy.* 2015; 46(2):141-55.
5. Waters, AM, Farrell, LJ, Zimmer-Gembeck, MJ, Milliner, E, Tiralongo, E, Donovan, CL, et al. Augmenting one-session treatment of children's specific phobias with attention training to positive stimuli. *Behaviour research and therapy.* 2014; 62:107-19.
6. Flatt, N, King, N. Brief psycho-social interventions in the treatment of specific childhood phobias: A controlled trial and a 1-year follow-up. *Behaviour change;* 2010. s. 130-53.
7. Silverman, WK, Kurtines, WM, Ginsburg, GS, Weems, CF, Rabian, B, Serafini, LT. Contingency management, self-control, and education support in the treatment of childhood phobic disorders: a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol.* 1999; 67(5):675-87.
8. Ost, LG, Svensson, L, Hellstrom, K, Lindwall, R. One-Session treatment of specific phobias in youths: a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol.* 2001; 69(5):814-24.
9. Muris, P, Merckelbach, H, Van Haaften, H, Mayer, B. Eye movement desensitisation and reprocessing versus exposure in vivo. A single-session crossover study of spider-phobic children. *Br J Psychiatry.* 1997; 171:82-6.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|---|-------------------------------|--|---|--|---|-----------------------------------|
| Symtomminskning mätt med självskattade formulär, efter behandling | 191 (3), #1-3 Jämförelse med psykologisk placebo | | SMD= 0.82 (0.49 till 1.15) SMD=1.20(0.16 till 2.23) SMD=1,51(0.49 till 2.53) | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Precision/ Överförbarhet (-1) | |
| Symtomminskning mätt med självskattade formulär, vid 6-månadersuppföljning | 189 (1) # 1 Jämförelse med psykologisk placebo | | SMD=0.45 (95%KI; 0.13-0.78) | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Överförbarhet (-1) | En multicenterstudie med 2 sites. |
| Remission (baserat på ADIS-C/P), efter behandling | 189 (1) # 1 Jämförelse med psykologisk placebo | 21% | 31%-enheter till fördel för I, p<0,0001 | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Överförbarhet (-1) | |
| Remission (baserat på ADIS-C/P), vid 6-månaders uppföljning | 189 (1) # 1 Jämförelse med psykologisk placebo | 35% | 14%-enheter till fördel för I, p<0,05 | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Överförbarhet (-1) | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – | Effektmått B – | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|-----------------|---------------|---|---|--|--|--|--|
| 1 | Ollendick, 2009 | RCT | Barn 7-16 år diagnostiserade med specifik fobi enligt DSM-IV (olika typer). 196 personer ingick i studien | K1: Psykologisk placebo (psykoedukation och stöd men utan exponering och kognitiva interventioner), en session om 3 timmar, n=70 I: En-sessions behandling med in-vivo exponering. En session om 3 timmar, n= 85 Resultat efter behandling (1 | Symtomminskning (mätt med ADIS-CSI) Efter behandling K1 vs I: 0.82 (95% KI; 0.49-1.15) K2 vs I: 1.30 (95%KI; 0.89-1.70) Uppföljning vid 6 månader K1 vs I: 0.45 (95%KI; 0.13- | Andel i remission (baserat på ADIS-C/P, primärt utfallsmått, klinikerskattad) Efter behandling I:52% K1:21% K1 vs I, p<0,0001 till fördel för I | Effektmått A: Låg Effektmått B: Låg | Stor studie. Välkontrollerad. Multicenter (Virginia och Stockholm). Initialt hade man en väntelista-grupp på 41 patienter som efter behandling randomiserades till I eller K1. Resultaten presenteras sammanvägt med patienterna från de ursprungliga grupperna i K1 och I. |

| | | | | | | | | |
|---|-------------|-----|---|---|--|---|-----------------------|--|
| | | | | vecka efter den genomförda sessionen) och efter 6 månader. | 0.78) | Uppföljning vid 6 månader I:49% K1:35% K1 vs I, p<0,05 till fördel för I | | Symtomminskning beräknad baserat på de medelvärden och SD som angavs i artikeln |
| 2 | Muris, 1998 | RCT | Flickor 8-17 år diagnostiserade med specifik fobi (spindlar). 26 personer ingick i studien | K1: Psykologisk placebo (datoriserad exponering, 2,5h, n= 8) K2: EMDR, 2,5h- 9 personer. I: En session exponering in-vivo, 2,5 h, n= 9 | Symtomminskning (mätt med SPQ-C), självskattad K1 vs I: SMD=1.20(95%KI: 0.16-2.23) K2 vs I: SMD 1.12(KI95%; 0.13-2.12) | | Effektmått A: Måttlig | Mycket liten studie. En terapeut per behandlingsintervention. Inga credibility ratings. Post treatment mätt kort efter behandlingen. Ingen uppföljning. |
| 3 | Dewis, 2001 | RCT | Barn, 10-17 år diagnostiserade med specifik fobi (spindlar). 28 personer ingick i studien | K1: Datoriserad modellinläringsexponering, 3 sessioner á 45 min, n=10 K2: Väntelista, n= 9 I: Exponering in-vivo. 3 sessioner á 45 minuter, n= 9. | Symtomminskning med SPQ-C, självrapporterad K1 vs I SMD= 1,51 (95%KI:0.49-2.53) K2 vs I: SMD= 1.69(95%KI; 0.62-2.77) Effekter bibehölls till 1 månadersuppföljningen men kan inte beräknas p.g.a. att nödvändig data ej rapporteras. | | Effektmått A Låg | Mycket liten studie. Fördel att studien avsåg att påvisa effektivitet för datoriserad exponering vilket minskar risken för bedömningsbias och intressekonfliktsbias. |

Remission definierad som CSR<4 på ADIS

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-02-16 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Ämne: Specifik fobi KBT | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | specific phobia*[tiab] or specific phobic[tiab] or injection phobia[tiab] or spider phobia*[tiab] or snake phobia*[tiab] or (phobia*[ti] not social[ti]) or claustrophobia[tiab] or Phobic Disorders[Majr] | 8085 |
| 2 | Mesh/FT | "Cognitive Therapy"[Mesh:NoExp] OR Behavior Therapy[Mesh:NoExp] OR cognitive behavior*[ti] OR (([CBT[tiab] OR cognitive therap*[tiab] OR cognitive behavio*[tiab] or behavior therap*[tiab] or behaviour therap*[tiab] or cognitive treatment[tiab] or behavior treatment[tiab] or behaviour treatment[tiab] or behavioral therap*[tiab]) NOT Medline[sb]) | 45731 |
| 3 | FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 3013698 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 NOT (social anxiety[ti] or social phobia[ti]) | 319 |
| 5 | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2005/01/01, English | 6 |
| 6 | | 4 NOT social anxiety disorder*[ti] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2008/01/01 to 2016/12/31, English | 30 |
| 7 | | 4 NOT Meline[sb] AND random*[tiab] | 2 |

| Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2016-02-16 | | | |
|--|---------------------|--|------------------------------------|
| Ämne: Specifik fobi, intervention med KBT | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | FT/ti, ab, kw | specific phobia** or "specific phobic" or "injection phobia**" or "spider phobia**" or "snake phobia**" or claustrophobia | 210 |
| 2 | Mesh/ FT/ti, ab, kw | CBT OR "cognitive therap**" OR "cognitive behavior**" or "behavior therap**" or "behaviour therap**" or "cognitive treatment" or "behavior treatment" or "behaviour treatment" or "behavioral therap**" or [Cognitive Therapy] this term only OR [Behavior Therapy] this term only | 16182 |
| 3 | FT/ti, ab, kw | child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth | 195500 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 Publication date from 2005/01/01 | CDSR 1 DARE 0 HTA 0 |
| 5 | | 2 AND 5 AND 3 Publication date from 2008/01/01 | CENTRAL 22 |

| Databas: PsycInfo, PsycArticles Databasleverantör: EBSCO Datum: 2016-02-16 | | | |
|--|-------------|---|----------------------------|
| Ämne: Specifik fobi, KBT | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | DE/FT/ti,ab | MM "Phobias" OR DE "Acrophobia" OR DE "Claus- | 5440 |

| | | | |
|---|----------|--|--------|
| | | trophobia" OR DE "Ophidiophobia" or TI ("specific phobia*" or "specific phobic" or "injection phobia*" or "spider phobia*" or "snake phobia*" or claustrophobia) or AB("specific phobia*") | |
| 2 | DE/FT/ti | MM "Cognitive Behavior Therapy" OR MM "Behavior Therapy" OR MM "Cognitive Therapy" OR TI (CBT OR "cognitive therap*" OR "cognitive behavio*" or "behavior therap*" or "behaviour therap*" or "cognitive treatment" or "behavior treatment" or "behaviour treatment" or "behavioral therap*") | 36976 |
| 3 | FT/ti | TI (child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth) OR AB (child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth) | 829791 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 | 134 |
| 5 | | Publication year from 2005 Meta-analysis, systematic review | 1 |
| 6 | | Publication year from 2008 English Narrow by Methodology: treatment outcome/clinical trial, followup study, longitudinal study | 8 |
| 7 | | 4 AND Random* or control (ti, ab) Publication year from 2008 | 8 |
| 8 | | 6 OR 7 | 13 |

Rad: 39

Tillstånd: Barn och ungdomar med posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)

Åtgärd: Traumafokuserad kognitiv beteendeterapi (KBT) med exponering

Rekommendation

| Bör erbjudas | Kan erbjudas | Kan erbjudas i undantagsfall | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|--------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| 1 2 3 | 4 5 6 7 | 8 9 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda traumafokuserad KBT med exponering till barn och ungdomar med posttraumatiskt stressyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Åtgärden ger en liten till måttlig effekt på diagnosfrihet (remission), symtom på PTSD och funktionsförmåga.

Kommentar: Andelen barn och ungdomar med tillståndet förväntas öka och vården bedöms underdimensionerad. Åtgärden innefattar inte internetföreläsad eller datorbaserad KBT.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) är ett psykiatriskt tillstånd som kan uppstå efter svårt psykiskt trauma som till exempel efter olika typer av katastrofer, olyckor, våldshändelser, sexuella övergrepp eller fysisk misshandel. Tillståndet karaktäriseras av tre huvudgrupper av symtom: återupplevande och/eller påträngande minnen av den/de utlösande händelserna; undvikande av stimuli som påminner om traumat; samt överspändhet/lättskrämdhet och lättirritabilitet. Alla som drabbas av sådana trauman utvecklar dock inte PTSD.

Obehandlat kan tillståndet leda till svårigheter som sträcker sig upp i vuxen ålder med ökad risk för suicidförsök, depression, dissociation, missbruk och behov av sjukhusvård. För barn och ungdomar behöver omsorgssituationen beaktas, utöver behandlingen av de psykiska symptomen.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen.

Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid. Samarbetet med barnet eller ungdomen kompletteras regelmässigt med föräldrakontakter som, beroende på behov, inriktas på allt från informationsutbyte till insatser som fokuserar på föräldrarnas omvårdnad eller insatser inriktade på barnets trygghet.

Vid PTSD är behandlingen inriktad på traumafokuserad KBT med exponering. I behandlingen ingår det också att kartlägga traumat för att garantera barnet eller ungdomen trygghet, till exempel en förövarens relation till barnet eller ungdomen. Behandlingen är fokuserad på att förändra dysfunktionella tankemönster och beteenden, framförallt undvikande beteenden som vidmakthåller ångesten genom negativ förstärkning. Exponering för situationer som blivit skrämmande, genom inläring, utförs systematiskt och personen tränar sig att hantera den negativa affekten som utlösts vid de traumaspecifika situationerna. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad traumafokuserad KBT med exponering.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid PTSD samt symtom på psykotraumatisk stress av jämförbar karaktär och svårighetsgrad hos barn och ungdomar ger traumafokuserad KBT med exponering

- högre andel som uppnår remission (8–31 procentenheter fler) direkt efter behandling jämfört med aktiva kontroller (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- högre andel som uppnår remission 6–12 månader efter behandling (10–34 procentenheter fler) jämfört med aktiva kontroller (begränsat vetenskapligt underlag)
- större symtomminskning (SMD 0,33–1,63) direkt efter behandling jämfört med aktiva kontroller (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- bättre funktionsförmåga (SMD 0,34–0,58) direkt efter behandling jämfört med aktiva kontroller (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

En studie utvärderade biverkningar och fann att deltagare i KBT-gruppen rapporterade signifikant färre biverkningar än den aktiva kontrollgruppen (15 %, K 31 %, $p < 0,005$). Andelen som avbröt behandlingen var 0–38 procent i interventionsgruppen och 0–47 procent i kontrollgruppen. Signifikansvärden rapporterades endast i några få studier.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 7 studier [1-7] där alla är randomiserade kontrollerade studier med en aktiv kontrollgrupp. Slutsatserna baseras på 639 personer för effektmåttet remission, 694 personer för effektmåttet symtomförändring och 286 personer för effektmåttet funktionsförmåga.

Olika typer av åtgärder ingår i åtgärden: KBT, prolonged exposure, traumafokuserad KBT och narrativ exponeringsterapi. Åtgärderna innehåller i

stort sett liknande verksamma komponenter och liknande teoretiska grund och har därför bedömts kunna ingå i begreppet KBT med exponering. Samtliga ingående studier använder aktiva kontroller av olika typer det vill säga meditation eller avslappning, klientcentrerad terapi och psykodynamisk terapi. Att kontrollbetingelserna skiljer sig åt försvårar jämförelsen av de relativa effekterna av KBT.

I sökningen identifierades ett antal studier som inte inkluderats i kunskapsunderlaget. Det gäller bland annat studier med väntelista som kontroll [8-17]. Vidare exkluderades några studier som jämförde olika komponenter av KBT mot varandra, snarare än att jämföra KBT mot en annan behandling [18-20].

Saknas någon information i studierna?

Endast en studie rapporterade om biverkningar.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Catani, C, Kohiladevy, M, Ruf, M, Schauer, E, Elbert, T, Neuner, F. Treating children traumatized by war and Tsunami: a comparison between exposure therapy and meditation-relaxation in North-East Sri Lanka. *BMC Psychiatry*. 2009; 9:22.
2. Foa, EB, McLean, CP, Capaldi, S, Rosenfield, D. Prolonged exposure vs supportive counseling for sexual abuse-related PTSD in adolescent girls: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(24):2650-7.
3. Gilboa-Schechtman, E, Foa, EB, Shafran, N, Aderka, IM, Powers, MB, Rachamim, L, et al. Prolonged exposure versus dynamic therapy for adolescent PTSD: a pilot randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 49(10):1034-42.
4. Jensen, TK, Holt, T, Ormhaug, SM, Egeland, K, Granly, L, Hoaas, LC, et al. A randomized effectiveness study comparing trauma-focused cognitive behavioral therapy with therapy as usual for youth. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2014; 43(3):356-69.
5. Cohen, JA, Deblinger, E, Mannarino, AP, Steer, RA. A multisite, randomized controlled trial for children with sexual abuse-related PTSD symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004; 43(4):393-402.
6. Cohen, JA, Mannarino, AP, Iyengar, S. Community treatment of posttraumatic stress disorder for children exposed to intimate partner violence: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011; 165(1):16-21.
7. Cohen, JA, Mannarino, AP. A treatment outcome study for sexually abused preschool children: initial findings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996; 35(1):42-50.
8. Scheeringa, MS, Weems, CF, Cohen, JA, Amaya-Jackson, L, Guthrie, D. Trauma-focused cognitive-behavioral therapy for posttraumatic stress disorder in three-through six year-old children: a randomized clinical trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011; 52(8):853-60.
9. Giannopoulou, I, Dikaiakou, A, Yule, W. Cognitive-behavioural group intervention for PTSD symptoms in children following the Athens 1999

- earthquake: a pilot study. *Clinical child psychology and psychiatry*. 2006; 11(4):543-53.
10. Goenjian, AK, Karayan, I, Pynoos, RS, Minassian, D, Najarian, LM, Steinberg, AM, et al. Outcome of psychotherapy among early adolescents after trauma. *Am J Psychiatry*. 1997; 154(4):536-42.
 11. Smith, P, Yule, W, Perrin, S, Tranah, T, Dalgleish, T, Clark, DM. Cognitive-behavioral therapy for PTSD in children and adolescents: a preliminary randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46(8):1051-61.
 12. Stein, BD, Jaycox, LH, Kataoka, SH, Wong, M, Tu, W, Elliott, MN, et al. A mental health intervention for schoolchildren exposed to violence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290(5):603-11.
 13. Ruf, M, Schauer, M, Neuner, F, Catani, C, Schauer, E, Elbert, T. Narrative exposure therapy for 7- to 16-year-olds: a randomized controlled trial with traumatized refugee children. *J Trauma Stress*. 2010; 23(4):437-45.
 14. McMullen, J, O'Callaghan, P, Shannon, C, Black, A, Eakin, J. Group trauma-focused cognitive-behavioural therapy with former child soldiers and other war-affected boys in the DR Congo: a randomised controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013; 54(11):1231-41.
 15. O'Callaghan, P, McMullen, J, Shannon, C, Rafferty, H, Black, A. A randomized controlled trial of trauma-focused cognitive behavioral therapy for sexually exploited, war-affected Congolese girls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013; 52(4):359-69.
 16. Qouta, SR, Palosaari, E, Diab, M, Punamaki, RL. Intervention effectiveness among war-affected children: a cluster randomized controlled trial on improving mental health. *J Trauma Stress*. 2012; 25(3):288-98.
 17. Shein-Szydlo, J, Sukhodolsky, DG, Kon, DS, Tejada, MM, Ramirez, E, Ruchkin, V. A Randomized Controlled Study of Cognitive-Behavioral Therapy for Posttraumatic Stress in Street Children in Mexico City. *J Trauma Stress*. 2016; 29(5):406-14.
 18. Nixon, RD, Sterk, J, Pearce, A. A randomized trial of cognitive behaviour therapy and cognitive therapy for children with posttraumatic stress disorder following single-incident trauma. *J Abnorm Child Psychol*. 2012; 40(3):327-37.
 19. Salloum, A, Overstreet, S. Evaluation of individual and group grief and trauma interventions for children post disaster. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2008; 37(3):495-507.
 20. Deblinger, E, Mannarino, AP, Cohen, JA, Runyon, MK, Steer, RA. Trauma-focused cognitive behavioral therapy for children: impact of the trauma narrative and treatment length. *Depress Anxiety*. 2011; 28(1):67-75.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|----------------------|--|-------------------------------|--|----------------|--|--|--|
| A – Remission | 601 (5) #1-2, 5, 7-8 Efter behandling | 44-67 % | 8–31 procentenheter till fördel för KBT | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Precision (-1) | Signifikant i 4 av 5 studier varav de 4 studierna utgör 95% av deltagarna. |
| | 130 (3) #1-3 6-12 månader efter behandling | 37-71 % | 10–34 procentenheter till fördel för KBT | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet/Överensstämmelse/ Precision (-1) Överförbarhet (-1) | Två studier visar signifikant skillnad och utgör 67% av deltagarna. |
| B – Symtomförändring | 694 (7) #2-7 | | SMD 0,33–1,63 till fördel för KBT, signifikanta skillnader | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Precision (-1) | SMD anges i 5 av 7 studier, skalvärden anges i 2 av 7 studier. I 4 av 7 studier med SMD ligger SMD på 0,33–0,61 |
| C – Funktionsförmåga | 286 (4) #1-3, 7 | | SMD 0,34–0,58 till fördel för KBT | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet/Precision (-1) | Signifikant i 3 av 4 studier varav de 3 studierna utgör 87% av deltagarna. SMD anges i 3 av 4 studier, skalvärden anges i 1 av 4 studier. |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patient-population | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | A – Remission e behandling | A – Remission vid uppföljning | B – Symtomförändringar efter behandling (själv-/föräldraskattade) | C – Funktionsförmåga | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|-------------------|---------------|---|--|--------------------------------------|--|---|---|----------------------------------|---|
| 1 | Catani et al 2009 | RCT | 31 barn, 8-14 år med PTSD efter Tsunami i Sri Lanka | I: Narrativ exponeringsterapi (sex sessioner) K: Meditation/avslappning (sex sessioner) | I: 75 % K: 67 % Ej signifikant | Vid 6-mån uppföljning: I: 81 % K: 71 % Ej signifikant | | Funktionsnedsättning inom olika livsområden (egen skala) vid postmätning. Beräknad SMD: 0.34 (KI -0.37 till 1.05) till fördel för I, ej signifikant | Effektmått A och C: Medelhög | Bedömning endast tre veckor efter traumat (Tsunami) och därmed uppfylls inte tidskriteriet för PTSD (fyra veckor). Avhopp från behandling: I: 0 % K: 0 % |

| | | | | | | | | | | |
|---|------------------------|-----|---|---|---|---|---|--|-------------------------------|---|
| | | | | | | | | (Medel(SD)) I: 0.5 (0.82) K: 0.8 (0.94) | | SMD har beräknats. |
| 2 | Foa et al 2013 | RCT | 61 tjejer, 13-18 år, med PTSD relaterat till sexuellt utnyttjande | I: Prolonged exposure (upp till 14 sessioner) K: Stödterapi (upp till 14 sessioner) | I: 83 % (KI 77% till 85%) K: 54 % (KI 49% till 57%) p=.01 | Vid 12- mån uppföljning I: 89 % (KI 74% till 96%) K: 55 % (KI 36% till 73%), p=.01 | Självskattade enligt CPSS) Medel (95 KI) I: 78.4 (60.6 till 89.6) K: 44.8 (26.5 till 64.1) p=.01 | Klinikerskattad funktionsnivå (CGAS) vid postmätning: Medel (95 KI) I: 74.4 (69.9 till 78.9) K: 65.8 (61.0 till 70.5) p=.008 | Samtliga effektmått: Medelhög | Avhopp från behandling: I: 10 % K: 17 % |
| 3 | Gilboa-Schechtman 2010 | RCT | 38 barn, 12-18 år med PTSD diagnos efter single event trauma | I: Prolonged exposure (12-15 sessioner) K: Korttids psykodynamisk terapi (15-18 sessioner) | | vid 6-mån FU: I: 68 % K: 37 % P=0.05 | Självskattade enligt CPSS) SMD: 0.45 till fördel för I (KI rapporteras inte), p<.05 | Funktionsnivå mätt med CGAS vid postmätning SMD 0.58 till fördel för I, p<.05 | Samtliga effektmått: Medelhög | Avhopp från behandling: I: 21 % K: 21 % |
| 4 | Cohen et al 2004 | RCT | 229 barn, 8-14 år, varav 89 % uppfyllde kriterierna för PTSD | I: TF-KBT (12 sessioner) K: CCT (12 sessioner) | I: 79 % K: 54 % P<.001 | | Föräldraskattade beteendeproblem enligt CBCL, SMD efter behandling: 0.33 till fördel för I (KI rapporteras inte), P<.05 | | Samtliga effektmått: Medelhög | Avhopp från behandling: I: 9 % K: 10 % |
| 5 | Cohen et al 1996 | RCT | 86 barn, 3-6 år, som utsatts för sexuella övergrepp och som uppvisade en viss nivå av symtom i form av problem- | I: KBT (12 sessioner) K: Stödterapi (12 sessioner) | Ej tillämpligt | | Föräldraskattade problem enligt CBCL – totalskala vid postmätning, Beräknad SMD: 0.61 (KI 0.11 till 1.11) till fördel för I, p=.02 | | Effektmått B: Medelhög | SMD vid postmätning har beräknats. |

| | | | beteenden | | | | (Medel (SD) I: 54.39 (9.54) K: 61.81 (14.66)) | | | |
|---|-------------------|-----|--|--------------------------------------|---------------------------|--|--|--|-------------------------------|---|
| 6 | Cohen et al 2011 | RCT | 124 barn, 7-14 år, som upplevt våld i nära relationer och hade PTSD-symtom över en viss nivå | I: TF-KBT K: CCT | I: 75% K: 44% p=.03 | | PTSD-symtom vid post-mätning mätt med K-SADS-PL SMD 1.63 (KI, 0.44 till 2.82) till fördel för I, p-värde rapporteras inte | | Samtliga effektmått: Medelhög | SMD vid postmätning har beräknats av radförfattaren Avhopp från behandling I: 33% K: 47% p-värde rapporteras ej |
| 7 | Jensen et al 2013 | RCT | 156 barn, 10-18 år, från en community clinic i Norge med single incident trauma och PTSD-symtom över en viss nivå (67 % uppfyllde PTSD-diagnoskriterier) | I: TF-KBT K: Sedvanlig behandling | I: 78% K: 55% p=.03 | | PTSD-symtom vid post-mätning mätt med CPSS SMD 0.51 (KI 0.15 till 0.87) till fördel för I p=.001 | Trauma-relaterad funktionsnivå vid post-mätning mätt med fCPSS SMD 0.55 (KI 0.18 till 0.91) till fördel för I p=.001 | Samtliga effektmått: Medelhög | KI för SMD vid postmätning har beräknats av radförfattaren Avhopp från behandling I: 14% K: 16% Ej signifikant skillnad |

SMD beräknat enligt formeln $(m1-m2)/((sd1+sd2)/2)$, 95%KI beräknad genom $SMD \pm 1.96 * ROT((n1+n2)/(n1*n2+SMD^2/(2*(n1+n2))))$.; CBCL= Child Behaviour Check List; CCT: Child Centered Therapy; CPSS= Child PTSD Symptom Scale; CGAS=Childrens' Global Assessment Scale; CRIES= Children's Revised Impact of Events Scale; fCPSS= scale of CPSS that measures the influence of PTSD on daily functioning; Child PTSD Symptom Scale K-SADS-PL= Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime Version; TF-KBT= Trauma-fokuserad kognitiv beteendeterapi; *reverserad så att högre värden innebär större förbättring.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-08, uppdaterad 2016-12-20
 Ämne: PTSD - KBT

| | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|----|------------|---|----------------------------|
| 1 | Mesh/FT | "Stress Disorders, Post-Traumatic"[Mesh] OR post-traumatic stress*[tiab] OR PTSD[tiab] OR posttraumatic stress*[tiab] | 28307 |
| 2 | | "Cognitive Therapy"[Mesh:NoExp] OR cognitive behavior*[tiab] OR cognitive behaviour*[tiab] OR cognitive therap*[tiab] OR exposure therapy[tiab] OR prolonged exposure[tiab] | 32544 |
| 3 | | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2862848 |
| 4 | | 1-3 (OR) | 477 |
| 5 | | /Filters activated: Systematic Reviews | 57 |
| 5a | | /Filters activated: Systematic Reviews 2015-01-01–2016-12-20 | 17 |
| 6 | | /Filters activated: Randomized Controlled Trial | 113 |
| 6a | | /Filters activated: Randomized Controlled Trial 2015-01-01–2016-12-20 | 26 |

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-02-04, uppdaterad 2016-12-20
 Ämne: PTSD - KBT

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1 | | PTSD or posttraumatic or "post-traumatic":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 2759 |
| 2 | | "Cognitive Therapy" OR "cognitive behavior*" OR "cognitive behaviour*" OR "cognitive therap*" OR "exposure therapy" OR "behavior therap*" | 13599 |
| 3 | | child* or adolescent* or teenage* or young or paediatric or pediatric or school or youth:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 174476 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 | 208 |
| 5 | | CDSR | 6 |
| 5a | | CDSR 2015-01-01–2016-12-20 | 4 |
| 6 | | DARE | 14 |
| 6a | | DARE 2015-01-01–2016-12-20 | 0 |
| 7 | | HTA | 1 |
| 7a | | HTA 2015-01-01–2016-12-20 | 0 |

Rad: 40

Tillstånd: Barn och ungdomar med posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)

Åtgärd: Psykodynamisk korttidsterapi (korttids-PDT)

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda psykodynamisk korttidsterapi till barn och ungdomar med posttraumatiskt stressyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men det finns klinisk erfarenhet av att åtgärden har positiv effekt på symtom på PTSD. Det finns andra effektiva åtgärder.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) är ett psykiatriskt tillstånd som kan uppstå efter svårt psykiskt trauma som till exempel efter olika typer av katastrofer, olyckor, våldshändelser, sexuella övergrepp eller fysisk misshandel. Tillståndet karaktäriseras av tre huvudgrupper av symtom: återupplevande och/eller påträngande minnen av den/de utlösande händelserna; undvikande av stimuli som påminner om traumat; samt överspändhet/lättskrämdhet och lättirritabilitet. Alla som drabbas av sådana trauman utvecklar dock inte PTSD.

Obehandlat kan tillståndet leda till svårigheter som sträcker sig upp i vuxen ålder med ökad risk för suicidförsök, depression, dissociation, missbruk och behov av sjukhusvård. För barn och ungdomar behöver omsorgssituationen beaktas, utöver behandlingen av de psykiska symptomen.

Korttidsbehandling med psykodynamisk terapi (korttids-PDT) fokuserar på affekter och barnet eller ungdomens känslouttryck i terapin. Man arbetar bland annat med så kallat motstånd, tolkar mönster i agerande, lyfter fram det som händer i terapirelationen och ger utrymme för barnet eller ungdomens önsknings, drömmar och fantasier. I PDT läggs stor vikt vid relationen som utvecklas mellan terapeuten och barnet eller ungdomen, och hur deras problematik manifesterar sig i den relationen. Korttidsterapin pågår en till två gånger i veckan med totalt 10–30 möten. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad korttidsbehandling med psykodynamisk terapi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av psykodynamisk korttidsterapi på symtomförändring och funktionsförmåga hos barn och ungdomar med PTSD eller symtom på psykotraumatisk stress av jämförbar karaktär och svårighetsgrad.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter. Andelen som avbröt behandlingen i en studie av Gilboa-Schechtman och medarbetare var 21 procent i både kontroll- och interventionsgrupp [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två randomiserade kontrollerade studier. En studie jämförde psykodynamisk korttidsterapi med kognitiv beteendeterapi (KBT) med prolonged exposure [1] och den andra studien jämförde individuellt fokuserad psykoanalytisk korttidsterapi mot psykoterapi och psykoedukation i grupp [2]. Slutsatserna baseras på 109 deltagare för självskattade PTSD-symtom och funktionsförmåga.

Följande studier ingår inte i underlaget eftersom de inkluderade deltagare med lägre nivåer av PTSD-symtom, inte utvärderade symtomminskning eller var en förebyggande insats [3, 4]. En studie av McCrone och medarbetare [5] var en kostnadseffektivitetsstudie av studien av Trowell och medarbetare [2] och en studie av Wöller och medarbetare hade inga utfallsdata [6]. En studie av Lieberman och medarbetare bedömdes att inte enbart innehålla psykodynamisk terapi utan beskrevs som en relationsbaserad intervention med rötter i både psykodynamisk teori, anknytnings- och traumateori samt inkluderade strategier från KBT [7]. Ett antal översikter avseende psykologisk behandling som till exempel psykodynamisk terapi vid PTSD har granskats för att hitta relevanta originalartiklar [8-11]

Saknas någon information i studierna?

Det saknas relevanta studier överlag och information om biverkningar eller oönskade effekter.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Gilboa-Schechtman, E, Foa, EB, Shafran, N, Aderka, IM, Powers, MB, Rachamim, L, et al. Prolonged exposure versus dynamic therapy for adolescent PTSD: a pilot randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010; 49(10):1034-42.
2. Trowell, J, Kolvin, I, Weeramanthri, T, Sadowski, H, Berelowitz, M, Glaser, D, et al. Psychotherapy for sexually abused girls: psychopathological outcome findings and patterns of change. *Br J Psychiatry.* 2002; 180:234-47.

3. Ippen, CG, Harris, WW, Van Horn, P, Lieberman, AF. Traumatic and Stressful Events in Early Childhood: Can Treatment Help Those at Highest Risk? *Child abuse & neglect*. 2011; 35(7):504-13.
4. Toth, SL, Maughan, A, Manly, JT, Spagnola, M, Cicchetti, D. The relative efficacy of two interventions in altering maltreated preschool children's representational models: implications for attachment theory. *Dev Psychopathol*. 2002; 14(4):877-908.
5. McCrone, P, Weeramanthri, T, Knapp, M, Rushton, A, Trowell, J, Miles, G, et al. Cost-effectiveness of individual versus group psychotherapy for sexually abused girls. *Child and Adolescent Mental Health*. 2005; 10(1):26-31.
6. Woller, W, Leichsenring, F, Leweke, F, Kruse, J. Psychodynamic psychotherapy for posttraumatic stress disorder related to childhood abuse--Principles for a treatment manual. *Bull Menninger Clin*. 2012; 76(1):69-93.
7. Lieberman, AF, Van Horn, P, Ippen, CG. Toward evidence-based treatment: child-parent psychotherapy with preschoolers exposed to marital violence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005; 44(12):1241-8.
8. Kar, N. Psychological impact of disasters on children: review of assessment and interventions. *World J Pediatr*. 2009; 5(1):5-11.
9. Lieberman, AF, Chu, A, Van Horn, P, Harris, WW. Trauma in early childhood: empirical evidence and clinical implications. *Dev Psychopathol*. 2011; 23(2):397-410.
10. Schottenbauer, MA, Glass, CR, Arnkoff, DB, Gray, SH. Contributions of psychodynamic approaches to treatment of PTSD and trauma: a review of the empirical treatment and psychopathology literature. *Psychiatry*. 2008; 71(1):13-34.
11. Gillies, D, Taylor, F, Gray, C, O'Brien, L, D'Abrew, N. Psychological therapies for the treatment of post-traumatic stress disorder in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12:CD006726.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|----------------------|--|-------------------------------|---|---|--|--|-----------|
| A – Symtomförändring | 109 (2) #1-2 Efter behandling | | SMD 0,45 till fördel för K, p<0,05 SMD 0,60 till fördel för I, p<0,05 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) Precision (-1) | |
| | 109 (2) #1-2 Långtidsuppföljning (12-17 månader) | | SMD 0,21 till fördel för K, ej signifikant SMD 0,79 till fördel för I, p<0,01 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) Precision (-1) | |
| B – Funktionsförmåga | 109 (2) #1-2 | | SMD 0,58 till fördel för KBT, p<0,05 Ingen signifikant skillnad jämfört med aktiv kontroll | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1) Precision (-1) | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | A – Symtomförändring (själv-/föräldraskattade) | B – Funktionsförmåga | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|------------------------|--------------|--|--|--|--|--|--|
| 1 | Gilboa-Schechtman 2010 | RCT | 38 barn, 12-18 år med PTSD diagnos efter single event trauma | I: Korttids psykodynamisk terapi (15-18 sessioner, ej trauma-fokuserad) K: Prolonged exposure (12-15 sessioner) | Självskattade PTSD-symtom (CPSS) vid post-mätning SMD: 0.45 till fördel för K (KI rapporteras inte,) p<.05 Vid 17 månaders uppföljning okontrollerad SMD: 0.21 till fördel för K (KI rapporteras ej) ej signifikant skillnad. | Funktionsförmåga mätt med CGAS vid post-mätning SMD 0.58 till fördel för K (KI rapporteras inte), p<.05 | Medelhög risk för bias för samtliga effektmått | Andel diagnosfria vid 6-mån FU: I: 68 % K: 37 % Ej signifikant (p=.05) Avhopp från behandling: I: 21 % K: 21 % |
| 2 | Trowell et al 2002 | RCT | 71 flickor, 6-14 år, utsatta för sexuella övergrepp och | I: Individuell fokuserad korttids-psykoanalytisk terapi (upp till 30 sessioner) + vårdgivarstöd | Självskattade PTSD-symtom (återupplevande av symtom) SMD vid post-mätning | Förändring av funktionsförmåga (KGAS) från baseline till post: I: 1.48 (KI 0.88-2.08) | Medelhög risk för bias för samtliga effektmått | Underlaget är också med i 2010-års riktlinjerna. |

| | | | | | |
|--|---|--|---|--|--|
| | med behandlingskrävande emotionella eller beteendeproblem. 73 % uppfyllde kriterierna för PTSD vid baslinje, övriga symtomatiska. | (ca hälften så många sessioner) K: Gruppterapi (ospecificerad) och psykoedukation) (upp till 18 sessioner) + vårdgivar-sessioner (lika många sessioner) | 0.60 till fördel för I (KI rapporteras inte), $p < .05$ Vid 1-års uppföljning SMD (okontrollerad) 0.79 till fördel för I (KI rapporteras inte) $p < .01$ | K: 1.38 (KI 0.86-1.9) Ej signifikant skillnad | |
|--|---|--|---|--|--|

CGAS=Children's Global Assessment Scale; CPSS= Child PTSD Symptom Scale; KGAS=Assessment of Global Impairment of Functioning

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-08, uppdaterad 2016-12-20 | | | |
|---|------------|---|----------------------------|
| Ämne: PTSD | | | |
| | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | "Stress Disorders, Post-Traumatic"[Mesh] OR post-traumatic stress*[tiab] OR PTSD[tiab] OR posttraumatic stress*[tiab] | 28307 |
| 2 | | "Psychotherapy, Psychodynamic"[Mesh] OR "Psychoanalytic Therapy"[Mesh] OR "Play Therapy"[Mesh] OR psychodynamic[tiab] OR psychoanaly*[tiab] OR play therap*[tiab] | 25953 |
| 3 | | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2862848 |
| 4 | | 1-3 (AND) | 185 |
| 4a | | 2015-01-01–2016-12-20 | 8 |
| 5 | | /Filters activated: Systematic Reviews | 6 |
| 6 | | /Filters activated: Randomized Controlled Trial | 4 |

| Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-02-05, uppdaterad 2016-12-20 | | | |
|---|------------|--|----------------------------|
| Ämne: PTSD – psykodynamisk terapi | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | | PTSD or posttraumatic or "post-traumatic":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 2759 |
| 2 | | "Psychoanalytic Therapy" OR "Play Therap*" OR psychodynamic OR psychoanaly* | 664 |
| 3 | | child* or adolescent* or teenage* or young or paediatric or pediatric or school or youth:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 174476 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 | 12 |
| 5 | | CDSR | 1 |
| 5a | | 2015-01-01–2016-12-20 | 2 |
| 6 | | DARE | 1 |
| 6a | | 2015-01-01–2016-12-20 | 0 |
| 7 | | HTA | 10 |
| 7a | | 2015-01-01–2016-12-20 | 0 |

Rad: 41

Tillstånd: Barn och ungdomar med posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)

Åtgärd: Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR)

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda EMDR till barn och ungdomar med posttraumatiskt stressyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men det finns klinisk erfarenhet av att åtgärden har positiv effekt på symtom på PTSD. Det finns andra effektiva åtgärder.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) är ett psykiatriskt tillstånd som kan uppstå efter svårt psykiskt trauma som till exempel efter olika typer av katastrofer, olyckor, våldshändelser, sexuella övergrepp eller fysisk misshandel. Tillståndet karaktäriseras av tre huvudgrupper av symtom: återupplevande och/eller påträngande minnen av den/de utlösande händelserna; undvikande av stimuli som påminner om traumat; samt överspändhet/lättskrämdhet och lättirritabilitet. Alla som drabbas av sådana trauman utvecklar dock inte PTSD.

Obehandlat kan tillståndet leda till svårigheter som sträcker sig upp i vuxen ålder med ökad risk för suicidförsök, depression, dissociation, missbruk och behov av sjukhusvård. För barn och ungdomar behöver omsorgssituationen beaktas, utöver behandlingen av de psykiska symptomen.

EMDR (Eye movement desensitization and reprocessing) är en korttidspsykoterapi som framkallar minnesbilder, tankar och känslor som är förknippade med den traumatiska händelsen samtidigt som terapeuten för sin hand fram och tillbaka framför personens ansikte medan hen följer handens rörelse med ögonen. EMDR syftar till att skapa förutsättningar för nya tankar och perspektiv som ska underlätta bearbetningen av de traumatiska minnena. Ögonrörelsernas betydelse för verkningsmekanismen är dock oklar.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av EMDR på remission och symtom på eller symtom på psykotraumatisk stress av jämförbar karaktär och svårighetsgrad.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter. Andelen som avbröt behandlingen var 18 procent jämfört med väntelista (0 %) och 11–28 procent för aktiv kontroll.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 5 randomiserade kontrollerade studier [1-5]. Slutsatserna baseras på 75 personer för effektmåttet remission, 155 personer för symtomförändring och 96 personer för avbrytande av behandling.

Studierna innehåller deltagare från olika kontexter och som varit utsatta för olika typer av traumatiska händelser (orkan på Hawaii, sexuella övergrepp i Iran, fordonsolyckor i Australien och blandade trauman) vilket minskar möjligheten att generalisera mellan patientgrupper och till svenska vårdförhållanden. Interventionen bestod av 4–8 sessioner av EMDR. Tre av studierna jämförde EMDR med väntelista [1-3] och resterande två jämförde EMDR mot kognitiv beteendeterapi (KBT) [4, 5].

Vissa tveksamheter finns i två av studierna. Ahmad och medarbetare lyfter själva fram positiva effekter av behandlingen, men det finns oklarheter i rapporteringen av resultatet [2]. Vidare rapporterar Chemtob och medarbetare inte kontrollerade effekter från sin RCT utan endast resultat före och efter behandling [1]. Författarna skriver att det inte är någon signifikant skillnad på utfallsmåttet mellan baslinje och post men rapporterar inga data som stöder detta.

En studie av De Roos och medarbetare exkluderades eftersom det inte fanns någon cut-off för inklusion vad gäller PTSD-symtom [6] och Soberman och medarbetare för att den fokuserade på andra problemområden än PTSD [7]. Oras och medarbetare inkluderade visserligen patienter med PTSD, men exkluderades eftersom studien inte var kontrollerad (13 patienter, inomgruppsdesign) [8]. Ett antal översikter granskades för att identifiera originalartiklar som svarade på frågeställningen [9-12].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas större välgjorda studier som jämfört EMDR med aktiv kontroll. Vidare saknas helt information om effekt på funktionsförmåga och negativa effekter av behandlingen.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Chemtob, CM, Nakashima, J, Carlson, JG. Brief treatment for elementary school children with disaster-related posttraumatic stress disorder: a field study. *J Clin Psychol.* 2002; 58(1):99-112.

2. Ahmad, A, Larsson, B, Sundelin-Wahlsten, V. EMDR treatment for children with PTSD: results of a randomized controlled trial. *Nord J Psychiatry*. 2007; 61(5):349-54.
3. Kemp, M, Drummond, P, McDermott, B. A wait-list controlled pilot study of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) for children with post-traumatic stress disorder (PTSD) symptoms from motor vehicle accidents. *Clinical child psychology and psychiatry*. 2010; 15(1):5-25.
4. Diehle, J, Opmeer, BC, Boer, F, Mannarino, AP, Lindauer, RJ. Trauma-focused cognitive behavioral therapy or eye movement desensitization and reprocessing: what works in children with posttraumatic stress symptoms? A randomized controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015; 24(2):227-36.
5. Jaberghaderi, N, Greenwald, R, Rubin, A, Zand, SO, Dolatabadi, S. A comparison of CBT and EMDR for sexually-abused Iranian girls. *Clinical Psychology & Psychotherapy*. 2004; 11(5):358-68.
6. de Roos, C, Greenwald, R, den Hollander-Gijsman, M, Noorthoorn, E, van Buuren, S, de Jongh, A. A randomised comparison of cognitive behavioural therapy (CBT) and eye movement desensitisation and reprocessing (EMDR) in disaster-exposed children. *Eur J Psychotraumatol*. 2011; 2.
7. Soberman, GB, Greenwald, R, Rule, DL. A Controlled Study of Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) for Boys with Conduct Problem. *Journal of Aggression, Maltreatment & Trauma*. 2002; 6(1):217-36.
8. Oras, R, de Ezpeleta, SC, Ahmad, A. Treatment of traumatized refugee children with Eye Movement Desensitization and Reprocessing in a psychodynamic context. *Nord J Psychiatry*. 2004; 58(3):199-203.
9. Adler-Nevo, G, Manassis, K. Psychosocial treatment of pediatric posttraumatic stress disorder: the neglected field of single-incident trauma. *Depress Anxiety*. 2005; 22(4):177-89.
10. Gillies, D, Taylor, F, Gray, C, O'Brien, L, D'Abrew, N. Psychological therapies for the treatment of post-traumatic stress disorder in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12:CD006726.
11. Norgate, K. EMDR for post-traumatic stress and other psychological trauma. *Nurs Times*. 2012; 108(44):24-6.
12. Rodenburg, R, Benjamin, A, de Roos, C, Meijer, AM, Stams, GJ. Efficacy of EMDR in children: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2009; 29(7):599-606.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|----------------------|---|-------------------------------|---|---|--|---|--|
| A – Remission | 27 (1) #3 vs väntelista | 0 % | 75 procentenheter till fördel för I, p<0,001 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | |
| | 48 (1) #4 vs aktiv kontroll | 61% | 15 procentenheter till fördel för K, signifikans oklar | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | |
| B – Symtomförändring | 94 (3) #1-3 vs väntelista | | SMD: 0,19–1,36 till fördel för EMDR | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | 2/3 studier visar signifikant resultat, olika instrument |
| | 63 (2) #4-5 vs aktiv kontroll | | SMD: 0,14–0,52 ej signifikant skillnad | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | |
| | 61 (2) #1,2 okontrollerad Långtidsuppföljning (6-12 månader) | | Signifikant till marginalt signifikant förbättring för I mellan postmätning och långtidsuppföljning | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | |

Tabellering av inkluderade studier

| | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | A-Remission | B – Symtomförändring | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|--------------------|---------------------------|--|---|---------------------------------|--|---|--|
| 1 | Chemtob et al 2002 | RCT (/Observationsstudie) | 34 barn, 6-12 år, som uppfyllde kriterierna för PTSD 3,5 år efter en orkan på Hawaii och som inte hade förbättrats av en | I: EMDR (4 sessioner) K: Väntelista | Redovisas inte mellan grupperna | CRI vid post-mätning, beräknad* SMD: 1.36 (KI 0.59 till 2.13) till fördel för I, signifikantest rapporteras ej Medel(SD) | Hög risk för bias då resultaten inte rapporterats korrekt (i övrigt medelhög) | Mellangrupsresultat för effektmått A och C redovisas ej fullständigt utan endast hela gruppens behandlingsutfall (VL fick behandling efter fyra veckor). |

| | | | | | | | | |
|---|-------------------------|-----|---|--|---|--|---|--|
| | | | tidigare preventiv insats. | | | I: 16.47 (12.98) K: 39.6 (21.04)) Medel(SD) vid 6-månadersuppföljning I: 10.59 (8.23) K: 18.87 (20.39) för den behandlade kontrollgruppen Signifikant skillnad mellan baslinje och 6-mån, marginellt signifikant mellan post och 6-mån. | | Vid 6-månadersuppföljning är båda grupperna behandlade. SMD och KI är beräknad av radförfattaren. |
| 2 | Ahmad et al 2007 | RCT | 33 barn, 6-16 år, med PTSD-diagnos efter olika traumatiserande händelser | I: EMDR (Åtta sessioner) K: Väntelista | | PTSS-C (PTSD-relaterad subskala) beräknad* SMD: 0.19 (KI -0.49 till 0.88) till fördel för I, oklart p-värde Medel(SD) I: 17.7 (10.1) K: 19.7 (10.2) | Hög risk för bias då resultaten inte rapporterats korrekt (i övrigt medelhög) | Genomförd i Sverige. SMD och KI är beräknad av radförfattaren. Avhopp från behandling: I: 18 % K: 0 % |
| 3 | Kemp et al 2010 | RCT | 27 barn, 6-12 år, som lagts in på sjukhus efter en fordonsolycka och som skattade över en viss nivå på CRI och uppfyllde minst två PTSD-kriterier | I: EMDR (fyra sessioner över sex veckor) K: väntelista (sex veckor) | I: 75 % K: 0 % p<.001 | Skillnad i PTS-RI vid postmätning. Signifikant fördel till I, p<.01. Medel(SE) redovisas endast grafiskt, uppskattas till I: 15 (4) K: 26 (4) Medel (SE) vid 12 månadersuppföljning redovisas endast grafiskt, uppskattas till I: 9 (2), signifikant skillnad från postmätningen. | Medelhög för samtliga effektmått | Subklinisk grupp. |
| 4 | Diehle et al 2014 | RCT | 48 barn, 8-18 år, som uppfyller kriterierna för PTSD eller subklinisk PTSD efter minst en traumatisk händelse. | I: EMDR (upp till åtta sessioner) K: TF-KBT (upp till åtta sessioner) | I: 76 % K: 61 % Signifikantstest rapporteras ej | Klinikerskattade PTSD-symtom (CAPS-CA) efter behandling: SMD 0.14, ej signifikant Ingen signifikant skillnad mellan grupperna på självskattade PTSD-symtom efter behandling. | Medelhög för samtliga effektmått | Avhopp från behandling: I: 28 % K: 22 % |
| 5 | Jaberghaderi et al 2004 | | 18 iranska flickor, 12-13 år, som | I: EMDR (upp till åtta sessioner) | | Självskattade PTSD-symtom (CROPS) vid eftermätning, beräk- | Effektmått B: Hög Effektmått D: | Studien gjord i Iran. SMD och KI är be- |

| | | | | | | |
|--|--|-------------------------------------|-----------------------------------|---|----------|---|
| | | utsatts för sexu- ella övergrepp | K: KBT (upp till 12 sessioner) | nad SMD: 0.52 (KI -.54 till 1.59) ej signifikant skillnad Medel(SD) I: 18.86 (7.9) K: 22.71 (6.9) | Medelhög | räknad av radförfat- taren. Avhopp från behandling: I: 11 % K: 11 % |
|--|--|-------------------------------------|-----------------------------------|---|----------|---|

*SMD beräknad genom $M_2 - M_1 / ((S_2 + S_1) / 2)$; 95%KI beräknad genom $SMD \pm 1.96 * \sqrt{((n_1 + n_2) / (n_1 * n_2) + SMD^2 / (2 * (n_1 + n_2)))}$. CAPS-CA= Clinician-Administered PTSD Scale for Children and Adolescents; CRI=Child Reaction Index (Klinikerskattad barnintervju); CROPS= Child Report of Posttraumatic symptoms; GFS=General Functioning Scale; PTS-RI= Child Post-Traumatic Stress Index – Reaction Index; PTSS-C=Posttraumatic Symptom Scale for Children (Klinikerskattad barnintervju); TF-KBT=Traumafokuserad Kognitiv beteendeterapi

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-08, uppdaterad sökning 2016-12-20

Ämne: PTSD - EMDR

| | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|---|------------|---|----------------------------|
| 1 | Mesh/FT | "Stress Disorders, Post-Traumatic"[Mesh] OR post-traumatic stress*[tiab] OR PTSD[tiab] OR posttraumatic stress*[tiab] | 28307 |
| 2 | | "Eye Movement Desensitization Reprocessing"[Mesh] OR EMDR[ti] OR EMDR treatment[tiab] OR EMDR sessions[tiab] OR EMDR group[tiab] OR Eye Movement Desensitization and Reprocessing[tiab] | 300 |
| 3 | | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2862848 |
| 4 | | 1-3 (AND) | 59 |
| 5 | | 1-3 (AND) 2015-01-01–2016-12-20 | 10 |

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-02-05, uppdaterad 2016-12-20

Ämne: PTSD – EMDR

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1 | | PTSD or posttraumatic or "post-traumatic":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 2759 |
| 2 | | "Eye Movement Desensitization" or EMDR | 136 |
| 3 | | child* or adolescent* or teenage* or young or paediatric or pediatric or school or youth:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 174476 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 | 25 |
| 5 | | CDSR | 1 |
| 5a | | CDSR 2015-01-01–2016-12-20 | 1 |
| 6 | | DARE | 1 |
| 6a | | DARE 2015-01-01–2016-12-20 | 0 |
| 7 | | HTA | 1 |
| 7a | | HTA 2015-01-01–2016-12-20 | 0 |
| 8 | | CENTRAL | 22 |
| 8a | | CENTRAL 2015-01-01–2016-12-20 | 4 |

Rad:42

Tillstånd: Barn och ungdomar med posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)

Åtgärd: SSRI-preparat

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra |  |

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda behandling med SSRI-preparat till barn och ungdomar med posttraumatiskt stressyndrom.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och studier förväntas.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) är ett psykiatriskt tillstånd som kan uppstå efter svårt psykiskt trauma som till exempel efter olika typer av katastrofer, olyckor, våldshändelser, sexuella övergrepp eller fysisk misshandel. Tillståndet karaktäriseras av tre huvudgrupper av symtom: återupplevande och/eller påträngande minnen av den/de utlösande händelserna; undvikande av stimuli som påminner om traumat; samt överspändhet/lättskrämdhet och lättirritabilitet. Alla som drabbas av sådana trauman utvecklar dock inte PTSD. Obehandlat kan tillståndet leda till svårigheter som sträcker sig upp i vuxen ålder med ökad risk för suicidförsök, depression, dissociation, missbruk och behov av sjukhusvård. För barn och ungdomar behöver omsorgssituationen beaktas, utöver behandlingen av de psykiska symptomen.

Åtgärden är behandling med SSRI-preparat. Behandling med antidepressiva läkemedel (SSRI- och SNRI-preparat) är en vanlig behandling för vuxna med PTSD.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av SSRI-preparat (sertralin) på respons, posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)-symtom, livskvalitet och funktionsnivå på barn och ungdomar med PTSD, jämfört med placebo.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det finns alltid en risk för biverkningar vid behandling med antidepressiva läkemedel. I de studier som har inkluderats i kunskapsunderlaget har biverkningarna vid behandling med sertralin varit jämförbara med placebo.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 2 randomiserade kontrollerade studier [1, 2]. Slutsatserna baseras på 131 personer för effektmåttet respons, 131 personer för effektmåttet förändring i PTSD-symtom, 131 personer för effektmåttet livskvalitet och 24 personer för effektmåttet skattning av funktionsförmåga.

I den ena studien randomiserades flickor, 10–17 år (n=24) som varit utsatta för sexuella övergrepp och som uppfyllde minst 5 kriterier för PTSD enligt DSM IV (varav minst ett kriterium inom varje symtomkluster). Delta-garna randomiserades till TF-KBT-behandling i kombination med sertralin respektive TF-KBT i kombination med placebo under 12 veckor. Psykoterapibehandlingen var identisk i båda grupperna [1].

I den andra studien randomiserades barn och ungdomar 6–17 år (n=131) till behandling med sertralin eller placebo under 10 veckor efter att först ha genomgått en 2 veckors screeningperiod där alla patienter fick 3 sessioner psykoedukation/ KBT [2]. De patienter som svarade på psykoedukation/KBT (UCLA-PTSD-I<30) randomiserades inte till behandling med sertralin eller placebo.

Det finns två öppna studier där 24 respektive 8 ungdomar med PTSD behandlats med citalopram [3, 4]. Eftersom studierna saknade jämförelsegrupp har de inte inkluderats i kunskapsunderlaget. Två studier, som utvärderar fluoxetin vid PTSD hos barn, har presenterats på konferenser, men har ännu inte publicerats som fulltext [5, 6].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas över lag studier på antidepressiva läkemedel som monoterapi för barn och ungdomar med PTSD.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Cohen, JA, Mannarino, AP, Perel, JM, Staron, V. A pilot randomized controlled trial of combined trauma-focused CBT and sertraline for childhood PTSD symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46(7):811-9.
2. Robb, AS, Cueva, JE, Sporn, J, Yang, R, Vanderburg, DG. Sertraline treatment of children and adolescents with posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010; 20(6):463-71.
3. Seedat, S, Stein, DJ, Ziervogel, C, Middleton, T, Kamner, D, Emsley, RA, et al. Comparison of response to a selective serotonin reuptake inhibitor in children, adolescents, and adults with posttraumatic stress disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002; 12(1):37-46.
4. Seedat, S, Lockhat, R, Kamner, D, Zungu-Dirwayi, N, Stein, DJ. An open trial of citalopram in adolescents with post-traumatic stress disorder. *International clinical psychopharmacology*. 2001; 16(1):21-5.
5. Martsenkovsky, I, Martsenkovska, I, Martsenkovsky, D. Fluoxetine in the treatment of children with PTSD. *European psychiatry*. 2015; 30.

6. Martsenkovskiy, D. Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of posttraumatic stress disorder in children and adolescents. *European neuropsychopharmacology*. 2015; 25:S643-4.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|------------------------------------|--|-------------------------------|---|--|--|--|--|
| A – Respons, enligt CGI-I < 3 | 131(1) #1 | 57,4 % | 57,4 – 50,7 = 6,7% fler uppvisade respons i kontrollgruppen, ej signifikant | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet/Överensstämmelse/Oprecisa data (-1) Överförbarhet (-2) | Avser inte behandling med enbart antidepressiva läkemedel. |
| B – Symtom mätt med UCLA PTSD-I | 131(1) #1 | -20,8 poäng | -20,8+17,7=-3,1 poäng (större minskning i kontrollgruppen), ej signifikant | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet/Överensstämmelse/Oprecisa data (-1) Överförbarhet (-2) | Avser inte behandling med enbart antidepressiva läkemedel. |
| C – Livskvalitet mätt med PQ-LES-Q | 131 (1) #1 | + 10,7 poäng | 10,7-7,2= 3,5 poäng större ökning i kontrollgrupp, p=0,037 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet/Överensstämmelse/Oprecisa data (-1) Överförbarhet (-2) | Kontrollgrupp signifikant högre ökning på livskvalitetsskattning. Avser inte behandling med enbart antidepressiva läkemedel. |
| D – Funktionsnivå/CGAS | 24 (1) #2 | | WMD: 7,09, (-1,19,15,37), ej signifikant | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) Oprecisa data (-1) | Avser inte behandling med enbart antidepressiva läkemedel. |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effekt-mått A – Respons | Effekt-mått B – Symtom | Effekt-mått C – Livskvalitet | Effekt-mått D – Funktionsnivå/C-GAS | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|---|--|---|---|--|--|-------------------------------------|--|--|
| 1 | Robb A S, 2010 | RCT, multicenterstudie med 21 sites i USA | 131 barn och ungdomar (6-17 år) som uppfyllde kriterier för PTSD enligt DSM IV | K: Placebo (N=62) I: Sertralin (N=67) 10 veckors behandling som föregicks av 2 veckors screeningsperiod under vilken delta- | Mätt med CGI-I < 3 (LOCF) K: 57,4% I: 50,7% p=0,29 | Självskattning, mätt med UCLA PTSD-I change score (LOCF), Medel (SD) K: -20,8 ± 2,1 | mätt med PQ-LES-Q (LOCF) Medel (SD) K: +10,7 ± 1,5 I: +7,2 ± 1,3 | | Effekt-mått A: Låg Effekt-mått B: Låg Effekt-mått C: Låg | Relativt stort bortfall som hanterats genom att man analyserat resultat både för de som fullföljde och genom LOCF. Bortfall relaterat till biverkan var begränsat (K:3,2 %, I:7,5 %) Allvarliga biverkningar |

| | | | | | | | | | | |
|---|-------------|-----|---|---|--|-------------------------|---------|--|--|---|
| | | | | garna erbjöds 3 sessioner psykoeducation/KBT | | I: -17,7±1,9 p=0,201 | p=0,037 | | förekom i K: 0 % och I: 7,5 % (oklart hur man definierade allvarliga biverkningar) | |
| 2 | Cohen, 2007 | RCT | 24 barn och ungdomar (10-17 år), flickor som utsatts för sexuella övergrepp och som uppfyllde minst 5 symptom för PTSD på K-SADS-PL; minst ett symptom inom vart och ett av de 3 symptomklustren för PTSD | K: TF-KBT+ placebo I: TF-KBT+ sertralin 12 veckors behandling | | | | Före/efter: Medel (SD) K Före 46,64 (5,03) Efter: 59,55 (9,70) I Före: 45,09 (5,24) Efter: 66,64 (10,12) WMD: 7,09 (-1,19,15,37), ns | Effektmått D: Lågmåttlig | Studie med brister i rapportering av bland annat symtomförändringsresultat. Dessa resultat tas därför inte med i här. Låg frekvens i avhopp: K:1/12 I:1/12 Ingen skillnad i biverkan mätt med SEF-CA mellan grupperna Suicidtankar K: 0 %, I:0 % |

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-21, uppdaterad sökning 2017-01-02

Ämne: Posttraumatiskt stressyndrom hos barn och ungdomar, antidepressiva läkemedel

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1 | MeSH/FT | "Stress Disorders, Post-Traumatic"[Mesh] or post-traumatic stress[tiab] or PTSD[tiab] or posttraumatic stress[tiab] | 28379 |
| 2 | Mesh/FT | Citalopram[MeSH Term] OR duloxetine [Supplementary Concept] or Fluoxetine[MeSH Term] or Fluvoxamine[MeSH Term] or Paroxetine[MeSH Term] or Sertraline[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept] or Citalopram[tiab] or duloxetine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or venlafaxine[tiab] or escitalopram[tiab] | 26665 |
| 3 | Mesh/FT | "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] or antidepress*[ti] | 22903 |
| 4 | Mesh/FT | "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] | 22628 |
| 5 | Mesh/FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2866934 |
| 6 | | 2 OR 3 OR 4 | 50503 |
| 7 | | 1 AND 5 AND 6 | 125 |
| 8 | | Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 8 |
| 9 | | Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 14 |
| 10 | | 7 NOT medline[sb] Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 6 |
| 11 | | 1 AND 5 AND 6 Publication date from 2015/01/01 to 2017/01/02 | 6 |

Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-01-29, uppdaterad sökning 2017-01-02

Ämne: Posttraumatiskt stressyndrom hos barn och ungdomar , antidepressiva läkemedel

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|-----------------|---|----------------------------|
| 1 | FT/ti,ab, kw | "post-traumatic stress*" or PTSD or "posttraumatic stress*" Publication Year from 2008 to 2015 | 1047 |
| 2 | FT/ti,ab, kw | Citalopram or duloxetine or Fluoxetine or Fluvoxamine or Paroxetine or Sertraline or venlafaxine or escitalopram or antidepress* or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or "Serotonin uptake Inhibitor*" or SSRI* OR "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor**" | 15452 |
| 3 | FT/ti,ab, kw | child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth or school* | 172351 |

| | | | |
|---|--|---|----------------------------|
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 Publication Year from 2008 to 2015 | 25 CDSR 2 CENTRAL 23 |
| 5 | | 1 AND 2 AND 3 Publication Year from 2015-01-01 to 2017-02-01 | 11 CDSR 1 CENTRAL 10 |

Rad:44

Tillstånd: Barn och ungdomar med posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)

Åtgärd: Alfa-adrenerga agonister

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|-----------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Ikke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör inte erbjuda behandling med alfa-adrenerga agonister till barn och ungdomar med posttraumatiskt stressyndrom.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och det finns risk för allvarliga biverkningar, såsom blodtryckssänkning, viktökning och förändrad hjärtrytm.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) är ett psykiatriskt tillstånd som kan uppstå efter svårt psykiskt trauma som till exempel efter olika typer av katastrofer, olyckor, våldshändelser, sexuella övergrepp eller fysisk misshandel. Tillståndet karaktäriseras av tre huvudgrupper av symtom: återupplevande och/eller påträngande minnen av den/de utlösande händelserna; undvikande av stimuli som påminner om traumat; samt överspändhet/lättskrämdhet och lättirritabilitet. Alla som drabbas av sådana trauman utvecklar dock inte PTSD. Obehandlat kan tillståndet leda till svårigheter som sträcker sig upp i vuxen ålder med ökad risk för suicidförsök, depression, dissociation, missbruk och behov av sjukhusvård. För barn och ungdomar behöver omsorgssituationen beaktas, utöver behandlingen av de psykiska symptomen.

Forskning visar att posttraumatisk stress karaktäriseras av noradrenerg hyperaktivitet. Att dämpa den adrenerga hyperaktiviteten med läkemedel i den akuta fasen kan vara ett sätt att dämpa symtom på PTSD. Åtgärden är alfa-adrenerga agonister såsom guanfacin eller klonidin.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av alfa-adrenerga agonister på respons, PTSD-symtom och avbrytande av behandling hos barn och ungdomar med PTSD.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Allvarliga biverkningar finns rapporterade såsom blodtryckssänkning, viktökning, påverkan på hjärtrytm. Även muntorrhet, solomnens och sedering är vanliga biverkningar särskilt i början av behandlingen (se FASS).

Vilka studier ingår i granskningen?

Vid genomgång av litteraturen identifierades två mindre observationsstudier utan kontrollgrupp som undersökte effekten av alfa-adrenerga agonister vid PTSD hos barn och ungdomar. Bara en av studierna hade mätvärden som överensstämde med fördefinierade effektmått som remission, respons, symtomförändring, funktionsförmåga, avbrytande av behandling. Utöver detta fanns ett antal fallbeskrivningar som inte redovisas närmare.

Connor och medarbetare publicerade en studie på behandling med guanfacin extended release [1]. Sjutton barn och ungdomar i åldrarna 6–18 år med symtom på traumatisk stress (återupplevande, undvikande, överaktivering), med eller utan PTSD, behandlades under 8 veckor med guanfacin 1,19 mg ± 0,35 mg dagligen (0,02–0,04 mg/kg/dag). Av de som fullföljde studien (n = 13) nådde 70,6 procent kriteriet för respons (CGI-I 1 eller 2 samt ≥30 procent förbättring av symtom enligt UCLA PTSD-RI). Förbättringen var signifikant för både symtom inom kluster B (återupplevande) kluster C (undvikande) och kluster D (överaktivering). En deltagare slutade på grund av biverkningar (ökade depressiva symtom). De biverkningar som framkom i studien var sedering, huvudvärk, muntorrhet och svaghetskänsla. En sänkning av det diastoliska blodtrycket noterades, men ingen signifikant påverkan på systoliskt blodtryck eller puls.

I den andra studien från 1996 behandlade Harmon och medarbetare 7 barn i åldrarna 3 till 6 år med klonidin [2]. Barnen hade varit utsatta för svår fysisk misshandel, sexuellt utnyttjande eller omsorgssvikt. Samtliga erhöll omfattande icke-farmakologisk behandling vid en dagvårdsenhet, men fortsatte att uppvisa svåra symtom. Dosen på klonidin varierade från 0,1 mg/dag till 0,2 mg/dag fördelat på 3 doser. Förändringen av PTSD-symtom skattades veckovis av personal och lärare på dagvårdsenheten, dock inte med en validerad skattningsskala. Inte heller för global förbättring användes validerade instrument. Studien har på grund av dessa brister inte tagits med i underlaget. Biverkningar i form av trötthet noterades, framför allt i början av behandlingen.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas RCT-studier.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Connor, DF, Grasso, DJ, Slivinsky, MD, Pearson, GS, Banga, A. An open-label study of guanfacine extended release for traumatic stress related symptoms in children and adolescents. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2013; 23(4):244-51.

2. Harmon, RJ, Riggs, PD. Clonidine for posttraumatic stress disorder in preschool children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1996; 35(9):1247-9.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|-------------------------------|-------------------------------------|---|--|---|----------------------|
| A – Respons mätt som CGI-I <3 | 17 (1) #1 | | 70,6% | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Överförbarhet (-1) | Kontrollgrupp saknas |
| B – Symtom mätt med självskattning UCLA PTSD-RI | 17 (1) #1 | | 82,4 % med, ≥ 30 % symptomreduktion | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Överförbarhet (-1) | Kontrollgrupp saknas |
| C – Avbrytande av behandling | 17 (1) #1 | | 4/17 = 23,5% | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-2) Överförbarhet (-1) | Kontrollgrupp saknas |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patient-population | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Respons | Effektmått B – Symtom | Effektmått C – Avbrytande av behandling | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|------------------|---------------|--|--|---|--|--|---|-----------|
| 1 | D F Connor, 2013 | Öppen studie | 17 barn och ungdomar 6-17 år med symptom på traumatisk stress efter trauma, mätt med UCLA PTSD-RI Ingen kontrollgrupp | Guanfacin extended release 8 veckors behandling | mätt som CGI-I <3: 70,6 % av de som fullföljde behandling | mätt med självskattning, UCLA PTSD-RI: 82,4 % uppvisade ≥30 % symptomreduktion Parade t-test för utfall före/efter behandling visade signifikant förbättring på totalskala (t=5.58) såväl som subskalor (återupplevande (t=5,67), undvikande (t=4.23) och hyperarousal (t=5.53)) | Avhopp: 4/17 = 23.5% 2/17= 11,8% pga. biverkningar 1/17= 5,9% pga. Utebliven effekt | För primärstudier per effektmått: exempel Effektmått A: Hög Effektmått B: Medelhög Effektmått C: Hög | |

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-21
Ämne: Posttraumatiskt stressyndrom hos barn och ungdomar Läkemedelsbehandling med antiadrenergika

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1 | MeSH/FT | "Stress Disorders, Post-Traumatic"[Mesh] or post-traumatic stress[tiab] or PTSD[tiab] or posttraumatic stress[tiab] | 28379 |
| 2 | Mesh/FT | "Adrenergic alpha-1 Receptor Agonists"[Mesh] OR "Guanfacine"[Mesh] OR "Clonidine"[Mesh] OR clonidine[tiab] OR guanfacine[tiab] OR Adrenergic alpha-1 Receptor Agonist*[tiab] OR Adrenergic alpha-1 agonist*[tiab] OR Adrenergic alpha-2 Receptor Antagonist*[tiab] or Adrenergic alpha-2 antagonist*[tiab] or "Adrenergic alpha-2 Receptor Antagonists"[Mesh] or "Prazosin"[Mesh] or prazosin[tiab] or alpha adrenergic blocker*[tiab] | 29693 |
| 3 | Mesh/FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2866934 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 | 25 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-01-29
Ämne: Posttraumatiskt stressyndrom hos barn och ungdomar Läkemedelsbehandling med antiadrenergika

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|-----------------|--|----------------------------|
| 1 | FT/ti,ab, kw | "post-traumatic stress*" or PTSD or "posttraumatic stress*" | 1891 |
| 2 | FT/ti,ab, kw | clonidine OR guanfacine OR "Adrenergic alpha-1 Receptor Agonist*" OR "Adrenergic alpha-1 agonist*" OR "Adrenergic alpha-2 Receptor Antagonist*" or "Adrenergic alpha-2 antagonist*" or prazosin or "alpha adrenergic blocker*" or adrenergic alpha (agonist* or antagonist*) | 5482 |
| 3 | FT/ti,ab, kw | child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth or scool* | 172351 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 | 6 |

Rad: 47

Tillstånd: Barn och ungdomar med akut stressyndrom

Åtgärd: Betablockerare eller alfa-adrenerga agonister

| Rekommendation | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|-----------------------------------|
| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Ikke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör inte erbjuda betablockare eller alfa-adrenerga agonister till barn och ungdomar med akut stressyndrom.

Motivering till rekommendation
Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och det finns risk för allvarliga biverkningar, såsom blodtryckssänkning, viktökning och förändrad hjärtrytm.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tillståndet akut stressyndrom beskriver en omedelbar reaktion på allvarliga trauman som innebär att personen reagerar med ett mönster av intensiv rädsla, hjälplöshet eller skräck. Hos barn kan detta te sig som agiterat beteende. Under de närmsta fyra veckorna utvecklas symtom inom tre områden: återupplevande, undvikande och hyperarousal. Om symtomen kvarstår övergår tillståndet i diagnosen posttraumatiskt stressyndrom (PTSD). Forskning har visat att de med hög nivå av traumasymtom tidigt har en större risk att utveckla PTSD. Alla med akut stressyndrom utvecklar dock inte PTSD.

Forskning visar att posttraumatisk stress karaktäriseras av noradrenerg hyperaktivitet. Att dämpa den adrenerga hyperaktiviteten med läkemedel i den akuta fasen kan vara ett sätt att förhindra utvecklingen av akut stressyndrom och/eller dämpa symtom på PTSD. Åtgärden är beta-blockerare eller alfa-adrenerga agonister.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av alfa-adrenerga agonister och betablockerare på akut stressyndrom hos barn och ungdomar.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Allvarliga biverkningar finns rapporterade såsom blodtryckssänkning, viktökning, påverkan på hjärtrytm. Även muntorrhet, solomnens och sedering är vanliga biverkningar särskilt i början av behandlingen (se FASS).

Vilka studier ingår i granskningen?

Inga studier identifierades för behandling av akut stressyndrom med antiadrenerga läkemedel. De studier som det redogörs för nedan avser bara betareceptorblockerare (inga alfaadrenerga studier hittades) och endast för sekundärpreventiv behandling för att förhindra utveckling av akut stressyndrom.

I en randomiserad kontrollerad studie (RCT) från Sharp och medarbetare [1] utvärderades om betareceptorblockerande behandling kan förhindra utvecklingen av akut stressyndrom hos barn som vårdas för traumatisk brännskada (sekundärpreventiv behandling). Studien är retrospektiv och utgår från material som samlats in i en tidigare dubbelblindad randomiserad, kontrollerad studie av propranolols effekt på andra parametrar. 126 barn (medelålder 6 år) erhöll behandling med propranolol i en genomsnittlig dos på 4 mg/kg/dag. Behandlingen sattes in någon av de första dagarna efter traumat (vanligen dag 2) och pågick i minst 4 veckor. I kontrollgruppen ingick 237 barn (medelålder 7 år) som vårdades på samma klinik men som inte fick antiadrenerg behandling. Resultaten visade ingen skillnad mellan grupperna. Åtta procent av barnen i propranololgruppen utvecklade akut stressyndrom, medan motsvarande siffra i kontrollgruppen var 5 procent.

Ytterligare en mindre dubbelblindad RCT-studie av Nugent och medarbetare [2] studerade huruvida propranolol hade sekundärpreventiv effekt för att förhindra akut stress eller PTSD. Tjugonio barn och ungdomar (10–18 år) som varit utsatta för traumatisk skada fick placebo respektive propranolol 2,5 mg/kg/dag, maxdos 40 mg, under tio dagar. Behandlingen påbörjades inom 12 timmar efter traumat. Vid 6 veckors uppföljning kunde ingen signifikant skillnad noteras mellan grupperna som fått aktiv behandling och placebo mätt med CAPS-CA.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Sharp, S., et al., Propranolol does not reduce risk for acute stress disorder in pediatric burn trauma. *J Trauma*, 2010. 68(1): p. 193-7.
2. Nugent, N.R., et al., The efficacy of early propranolol administration at reducing PTSD symptoms in pediatric injury patients: a pilot study. *J Trauma Stress*, 2010. 23(2): p. 282-7.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-21
Ämne: Akut stressyndrom hos barn och ungdomar Läkemedelsbehandling med antiadrenergika och betablockerare

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| | Mesh/FT | "Stress Disorders, Traumatic, Acute"[Mesh] or acute stress disorder*[tiab] or acute traumatic stress*[tiab] | 605 |
| | Mesh/FT | "Adrenergic alpha-1 Receptor Agonists"[Mesh] OR "Guanfacine"[Mesh] OR "Clonidine"[Mesh] OR clonidine[tiab] OR guanfacine[tiab] OR Adrenergic alpha-1 Receptor Agonist*[tiab] OR Adrenergic alpha-1 agonist*[tiab] OR Adrenergic alpha-2 Receptor Antagonist*[tiab] or Adrenergic alpha-2 antagonist*[tiab] or "Adrenergic alpha-2 Receptor Antagonists"[Mesh] or "Prazosin"[Mesh] or prazosin[tiab] or alpha adrenergic blocker*[tiab] | 29693 |
| | | "Adrenergic beta-Antagonists" [Pharmacological Action]) OR "Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh] OR "Propranolol"[Mesh] or propranolol[tiab] OR propranolol[tiab] or adrenergic beta Antagonist*[tiab] OR beta-adrenergic receptor Blockader*[tiab] OR blockers beta adrenergic Receptor*[tiab] OR beta adrenergic receptor Blockader*[tiab] OR beta-adrenergic Blocker*[tiab] OR Blockers beta-Adrenergic[tiab] OR beta adrenergic Blocker*[tiab] OR adrenergic beta-Blocker*[tiab] OR adrenergic beta-receptor Blockader*[tiab] OR beta-adrenergic blocking Agent*[tiab] OR Agents beta-Adrenergic Blocking[tiab] OR beta adrenergic blocking Agent*[tiab] or Beta-blocker*[tiab] | 98398 |
| | | 2 OR 3 | 123179 |
| | Mesh/FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2866934 |
| | | 1 AND 4 AND 5 English | 1 |

Databas:Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-01-23
Ämne: Akut stressyndrom hos barn och ungdomar Läkemedelsbehandling med antiadrenergika och betablockerare

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|---------------|--|----------------------------|
| | FT/ti, ab, kw | "acute stress disorder*" or "acute traumatic stress*" | 329 |
| | FT/ti, ab, kw | clonidine OR guanfacine OR "Adrenergic alpha-1 Receptor Agonist*" OR "Adrenergic alpha-1 agonist*" OR "Adrenergic alpha-2 Receptor Antagonist*" or "Adrenergic alpha-2 antagonist*" or prazosin or "alpha adrenergic blocker*" | 3713 |
| | FT/ti, ab, kw | propranolol or propranolol or "adrenergic beta Antagonist*" OR "beta-adrenergic receptor Blockader*" OR "blockers beta adrenergic Receptor*" OR "beta adrenergic receptor Blockader*" OR "beta-adrenergic Blocker*" OR "Blockers beta-Adrenergic" OR "beta adrenergic Blocker*" OR "adrenergic beta-Blocker*" OR "adrenergic beta- | 10267 |

| | | | |
|--|------------------|--|--------|
| | | receptor Blockader**" OR "beta-adrenergic blocking Agent**" OR "Agents beta-Adrenergic Blocking" or "Beta-blocker**" | |
| | | 2 OR 3 | 13713 |
| | FT/ti, ab, kw | child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth OR school* | 175005 |
| | | 1 AND 4 AND | 5 |

Rad: 48

Tillstånd: Barn och ungdomar med tvångssyndrom (OCD)

Åtgärd: Kognitiv beteendeterapi (KBT) med exponering och responsprevention (ERP)

Rekommendation

| Bör erbjudas | Kan erbjudas | Kan erbjudas i undantagsfall | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|--------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| 1 2 3 | 4 5 6 7 | 8 9 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör erbjuda KBT med exponering och responsprevention till barn och ungdomar med tvångssyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden ger mycket stor effekt på tvångssymtom.

Kommentar: Obehandlat tvångssyndrom kan få stora konsekvenser på lång sikt. Åtgärden innefattar inte internetförmedlad eller datorbaserad KBT.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tvångssyndrom eller OCD är en psykiatrisk diagnos som kännetecknas av tvångstankar som är obehagliga och påträngande och som ger upphov till ångest, ofta kring faror av olika slag. Tvångshandlingarna är de tankar eller ritualer som den drabbade använder sig av för att neutralisera ångesten eller farorna, trots att personen vanligen inser det överdrivna eller orrealistiska i tankarna och handlingarna. Diagnosen ställs när tankarna och handlingarna tar mer än en timme i anspråk dagligen, orsakar lidande eller påverkar funktionsförmågan.

Tvångssyndrom debuterar tidigt, i genomsnitt vid cirka 11 års ålder, och ger starkt försämrad livskvalitet. Vanligen påverkas hela familjens funktion. Lindrigare former av tvångssyndrom sker huvudsakligen i hemmet. De flesta med tvångssyndrom har betydande samsjuklighet, vilket har betydelse för både behandling och prognos. Om tvångssyndromet inte behandlas under barn- och ungdomstiden finns den kvar med betydande stabilitet fram till vuxen ålder. Cirka 50–80 procent av vuxna med tvångssyndrom rapporterar att syndromet debuterade under barndomen.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre

problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid. Samarbetet med barnet eller ungdomen kompletteras regelmässigt med föräldrakontakter som, beroende på behov, inriktas på allt från informationsutbyte till insatser som fokuserar på föräldrarnas omvårdnad eller insatser inriktade på barnets trygghet.

Vid tvångssyndrom kompletteras KBT med exponering och responsprevention (ERP). Det innebär att fokus är på att barnet och ungdomen ska utsättas för de situationer som är skrämmande eller obehagliga och samtidigt stå ut med sina tvångstankar utan att utföra tvångshandlingar och därigenom avstå från ångestlindring. Det är viktigt att föräldrarna får stöd i att stödja barnet eller ungdomen under exponeringen och responspreventionen. Funktionsanalysen vid tvångssyndrom behöver innefatta både barnets eller ungdomens och föräldrarnas beteende. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad kognitiv beteendeterapi med exponering och responsprevention.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid tvångssyndrom hos barn och ungdomar ger KBT med exponering och responsprevention på kort sikt (uppföljningstid 8–14 veckor)

- minskning av symtom enligt CY-BOCS (WMD -10,4, KI -14,7;-6,2) jämfört med väntelista (starkt vetenskapligt underlag)
- minskning av symtom enligt CY-BOCS (WMD -5,9, KI -8,2;-3,7) jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag)
- minskning av symtom enligt CY-BOCS (WMD -4,4, KI -9,8, 1,1) jämfört med SRI (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i symtom enligt CY-BOCS (WMD 1,0 K, I -2,6, 4,6) jämfört med kombinationsbehandling (SRI och KBT) (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

En skillnad på 3–5 på CY-BOCS är en kliniskt relevant skillnad.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår fyra studier, varav en är en systematisk översikt [1] och tre är randomiserade kontrollerade studier [2-4]. Slutsatserna baseras på 211 personer för KBT jämfört med väntelista, 296 personer för KBT jämfört med placebo, 118 personer för KBT jämfört med SRI och 103 personer för KBT jämfört med en kombinationsbehandling (SRI och KBT). En studie på internetfördelad KBT jämfört med väntelista ingår inte i granskningen och visar på något sämre resultat jämfört med ordinarie KBT jämfört med väntelista [5].

Saknas någon information i studierna?

Alla studierna saknar information om effekter på livskvalitet och eventuella negativa effekter av behandlingen. Det saknas också information på remission och respons som har mätts på likartat sätt i flera studier. Effekter på längre sikt än 14 veckor saknas. Det finns några observationsstudier som visar god effekt efter 12–18 månader [2, 6] och 7 år [7].

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Skarphedinsson, G, Hanssen-Bauer, K, Kornor, H, Heiervang, ER, Landro, NI, Axelsdottir, B, et al. Standard individual cognitive behavioural therapy for paediatric obsessive-compulsive disorder: A systematic review of effect estimates across comparisons. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2015; 69(2):81-92.
2. Asbahr, FR, Castillo, AR, Ito, LM, Latorre, MRDdO, Moreira, MN, Lotufo-Neto, F. Group cognitive-behavioral therapy versus sertraline for the treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2005; 44(11):1128-36.
3. Bolton, D, Perrin, S. Evaluation of exposure with response-prevention for obsessive compulsive disorder in childhood and adolescence. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2008; 39(1):11-22.
4. Lewin, AB, Park, JM, Jones, AM, Crawford, EA, De Nadai, AS, Menzel, J, et al. Family-based exposure and response prevention therapy for preschool-aged children with obsessive-compulsive disorder: a pilot randomized controlled trial. *Behaviour research and therapy*. 2014; 56:30-8.
5. Lenhard, F, Andersson, E, Mataix-Cols, D, Ruck, C, Vigerland, S, Hogstrom, J, et al. Therapist-Guided, Internet-Delivered Cognitive-Behavioral Therapy for Adolescents With Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized Controlled Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017; 56(1):10-9 e2.
6. Barrett, P, Farrell, L, Dadds, M, Boulter, N. Cognitive-behavioral family treatment of childhood obsessive-compulsive disorder: long-term follow-up and predictors of outcome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2005; 44(10):1005-14.
7. O'Leary, EMM, Barrett, P, Fjermestad, KW. Cognitive-behavioral family treatment for childhood obsessive-compulsive disorder: a 7-year follow-up study. *Journal of Anxiety Disorders*. 2009; 23(7):973-8.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|-------------------------------|--|---|--|---------------------------------|---|
| CY-BOCS post KBT vs. Väntelista | 211 (6) #1,2,4 | 20,27 KI 18,95, 21,58 | WMD -10,45 KI -14,74, -6,16 | | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | |
| CY-BOCS post KBT vs. Placebo | 296 (4) #1,4 | 19,26 KI 18,19, 20,34 | WMD -5,94 KI -8,20, -3,68 | | Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ | | |
| CY-BOCS post KBT vs. SRI/SSRI | 118 (3) #1,3 | 15,61 KI 13,26, 17,96 | KBT vs. SRI: WMD -4,4 KI -9,8, 1,1 KBT vs. SSRI: WMD -2,52 KI -1,96, 7,00 | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överensstämmelse/Precision (-1) | |
| CY-BOCS post KBT vs. kombination (SRI+CBT) | 103 (2) #1 | 13,93 KI 11,69, 16,16) | WMD 1,01 KI -2,6, 4,6 | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Överensstämmelse/Precision (-1) | Icke statistisk säkerställd skillnad mellan KBT och kombination av KBT och SRI. |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patient-population | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Förändring i symtom enligt CY-BOCS post | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|---------------------|-----------------|--|---|--|----------------------------------|--|
| 1 | Skarphedinsson 2015 | SÖ inkl. 13 RCT | 757 barn och ungdomar 17 år eller yngre med OCD enligt DSM Medelålder: 7,1 till 14,5 år. Pojkar 48,0% | K: Väntelista, placebo och aktiv intervention (SRI, kombination av KBT og SRI) I: KBT KBT (n=87) vs. Väntelista (n=73). KBT (n=162) vs. Placebo terapi (n=134). KBT (n=40) vs. SRI (n=38). KBT (n=59) vs. Kombination (n=44) | KBT vs. Väntelista: WMD = -11,8 (95% CI -15,9, -7,7). KBT vs. Placebo: WMD= -5,9 (95% CI -8,2, -3,7), KBT vs. SRI: WMD= -4,4 (95% CI -9,8, 1,1), KBT vs. Kombination: WMD=1,01 (95% CI -2,6, 4,6) | Risk för bias bedöms som låg | Studien inkluderade bara standard individuell KBT. Studier som inte uppfyller det är Bolton 2008, Asbahr 2005 och Lewin 2014 |

| | | | | | | | |
|---|-------------|-------------------|---|----------------------------------|---|-----------------------------------|--|
| | | | | | Uppföljningstid 12-14 veckor. | | |
| 2 | Bolton 2008 | RCT, 20 patientar | barn och ungdomar 17 år eller yngre med OCD enligt DSM Medelålder: 13,2 år, pojkar 70,0% | KBT (n=10) vs. Väntelista (n=10) | WMD = - 8,22 (95% CI - 0,41, -16,04) Uppföljningstid 8 veckor. | Risk för bias bedöms som medelhög | |
| 3 | Asbahr 2005 | RCT, 40 patienter | barn och ungdomar 17 år eller yngre med OCD enligt DSM | KBT (n=20) vs. SSRI (n=20) | WMD = -2,52 (95% CI -1,96, 7,00) Uppföljningstid 12 veckor. | Risk för bias bedöms som medelhög | |
| 4 | Lewin 2014 | RCT, 31 patienter | barn och ungdomar 3-8 år med OCD enligt DSM | KBT (n=17) vs. Väntelista (n=14) | WMD = -6,58 (95% CI -9,68, -3,48) Uppföljningstid 12 veckor. | Risk för bias bedöms som medelhög | |

CY-BOCS = Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. Lägre värden på skalan visar på minskning av symptom.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-15, uppdaterad 2016-12-20
 Ämne: OCD och KBT

| | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|---|------------|---|----------------------------|
| 1 | | "Obsessive-Compulsive Disorder"[Mesh] OR obsessive-compulsive[ti] OR obsessive-compulsive[ot] OR OCD[ti] OR OCD[ot] OR Obsessive-Compulsive Disorder*[tiab] OR paediatric OCD[tiab] OR pediatric OCD[tiab] OR obsessive-compulsive personality[tiab] OR anankastic[ti] OR anankastic personalit*[tiab] | 14853 |
| 2 | | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR adolescent*[tiab] OR child*[tiab] OR juvenile[tiab] OR late-teen*[tiab] OR midteen*[tiab] OR mid-teen*[tiab] OR minors[tiab] OR paediatric*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR pre-teen*[tiab] OR preteen*[tiab] OR school[ti] OR teen*[tiab] OR teenage*[tiab] OR under-age[tiab] OR young[ti] OR youngster*[tiab] OR youth[tiab] | 2908649 |
| 3 | | 1 OR 2 | 4828 |
| 4 | | "Cognitive Therapy"[Mesh:NoExp] OR "Behavior Therapy"[Mesh:NoExp] OR cognitive behavi*[tiab] OR cognitive therap*[tiab] OR exposure therap*[tiab] OR prolonged exposure[tiab] OR exposure response prevention[tiab] OR response prevention[tiab] | 54444 |
| 5 | | 3 AND 4 | 600 |
| 6 | | Filters activated: Systematic Reviews | 39 |
| | | Filters activated: Systematic Reviews, 2015-01-01–2016-12-20 | 16 |
| 7 | | Filters activated: Randomized Controlled Trial | 71 |
| | | Filters activated: Randomized Controlled Trial, 2015-01-01–2016-12-20 | 16 |

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-02-05, uppdaterad 2016-12-20
 Ämne: OCD – KBT

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|---|----------------------------|
| 1 | | "Obsessive-Compulsive" or "paediatric OCD" or "anankastic personalit*":ti,ab,kw or OCD or anankastic:ti (Word variations have been searched) | 1665 |
| 2 | | "Cognitive Therapy" or "cognitive behavior*" or "cognitive behaviour*" or "cognitive therap*" or "exposure therapy" or "behavior therap*":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 13599 |
| 3 | | child* or adolescent* or teenage* or young or paediatric or pediatric or school or youth:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 174476 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 | 149 |
| 5 | | CDSR | 2 |
| | | CDSR 2015-01-01–2016-12-20 | 2 |
| 6 | | DARE | 8 |
| | | DARE 2015-01-01–2016-12-20 | 0 |
| 7 | | HTA | 1 |

| | | | |
|---|--|-------------------------------|-----|
| | | HTA 2015-01-01–2016-12-20 | 1 |
| 8 | | CENTRAL | 137 |
| | | CENTRAL 2015-01-01–2016-12-20 | 39 |

Rad:49

Tillstånd: Barn och ungdomar med tvångssyndrom (OCD)

Åtgärd: Psykodynamisk korttidsterapi (korttids-PDT)

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|-----------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Ikke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör inte erbjuda psykodynamisk korttidsterapi till barn och ungdomar med tvångssyndrom.

Motivering till rekommendation

Det saknas studier om effekten av åtgärden på tvångssyndrom. Det finns alternativa åtgärder som har effekt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tvångssyndrom eller OCD är en psykiatrisk diagnos som kännetecknas av tvångstankar som är obehagliga och påträngande och som ger upphov till ångest, ofta kring faror av olika slag. Tvångshandlingarna är de tankar eller ritualer som den drabbade använder sig av för att neutralisera ångesten eller farorna, trots att personen vanligen inser det överdrivna eller orealistiska i tankarna och handlingarna. Diagnosen ställs när tankarna och handlingarna tar mer än en timme i anspråk dagligen, orsakar lidande eller påverkar funktionsförmågan.

Tvångssyndrom debuterar tidigt, i genomsnitt vid cirka 11 års ålder, och ger starkt försämrad livskvalitet. Vanligen påverkas hela familjens funktion. Lindrigare former av tvångssyndrom sker huvudsakligen i hemmet. De flesta med tvångssyndrom har betydande samsjuklighet, vilket har betydelse för både behandling och prognos. Om tvångssyndromet inte behandlas under barn- och ungdomstiden finns den kvar med betydande stabilitet fram till vuxen ålder. Cirka 50–80 procent av vuxna med tvångssyndrom rapporterar att syndromet debuterade under barndomen.

Korttidsbehandling med psykodynamisk terapi (korttids-PDT) fokuserar på affekter och barnet eller ungdomens känslouttryck i terapin. Man arbetar bland annat med så kallat motstånd, tolkar mönster i agerande, lyfter fram det som händer i terapirelationen och ger utrymme för barnet eller ungdomens önskingar, drömmar och fantasier. I PDT läggs stor vikt vid relationen som utvecklas mellan terapeuten och barnet eller ungdomen, och hur deras problematik manifesterar sig i den relationen. Korttidsterapin pågår en till två gånger i veckan med totalt 10–30 möten. De studier som finns med i kun-

skapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad korttidsbehandling med psykodynamisk terapi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av psykodynamisk korttidsterapi hos barn och ungdomar med tvångssyndrom.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

–

Vilka studier ingår i granskningen?

Inga studier ingår i underlaget eftersom det saknas studier som uppfyller inklusionskriterierna. Tre observationsstudier [1-3] lästes i fulltext, men inkluderades inte på grund av att det saknades resultat före och efter behandlingen i studierna.

Saknas någon information i studierna?

–

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Dembo, JS. "The ickiness factor:" case study of an unconventional psychotherapeutic approach to pediatric OCD. American journal of psychotherapy. 2014; 68(1):57-79.
2. Gold-Steinberg, S, Logan, D. Integrating play therapy in the treatment of children with obsessive-compulsive disorder. The American journal of orthopsychiatry. 1999; 69(4):495-503.
3. McGehee, RH. Child psychoanalysis and obsessive-compulsive symptoms: the treatment of a ten-year-old boy. Journal of the American Psychoanalytic Association. 2005; 53(1):213-37.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-15
 Ämne: OCD och psykodynamisk terapi/lekterapi

| | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|---|------------|---|----------------------------|
| 1 | | "Obsessive-Compulsive Disorder"[Mesh] OR obsessive-compulsive[ti] OR obsessive-compulsive[ot] OR OCD[ti] OR OCD[ot] OR Obsessive-Compulsive Disorder*[tiab] OR paediatric OCD[tiab] OR pediatric OCD[tiab] OR obsessive-compulsive personality[tiab] OR anankastic[ti] OR anankastic personalit*[tiab] | 14853 |
| 2 | | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR adolescent*[tiab] OR child*[tiab] OR juvenile[tiab] OR late-teen*[tiab] OR midteen*[tiab] OR mid-teen*[tiab] OR minors[tiab] OR paediatric*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR pre-teen*[tiab] OR preteen*[tiab] OR school[ti] OR teen*[tiab] OR teenage*[tiab] OR under-age[tiab] OR young[ti] OR youngster*[tiab] OR youth[tiab] | 2908649 |
| 3 | | 1 AND 2 | 4828 |
| 4 | | "Psychotherapy, Psychodynamic"[Mesh] OR "Psychoanalytic Therapy"[Mesh] OR "Play Therapy"[Mesh] OR psychodynamic[tiab] OR psychoanaly*[tiab] OR play therap*[tiab] | 25961 |
| 5 | | 3 AND 4 | 94 |
| 6 | | Filters activated: Systematic Reviews | 1 |
| 7 | | Filters activated: Randomized Controlled Trial | 0 |

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-02-05

Ämne: OCD – Psykodynamisk terapi

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1 | | "Obsessive-Compulsive" or "paediatric OCD" or "anankastic personalit*":ti,ab,kw or OCD or anankastic:ti (Word variations have been searched) | 1665 |
| 2 | | "Psychoanalytic Therapy" OR "Play Therap*" OR psychodynamic OR psychoanaly* | 664 |
| 3 | | child* or adolescent* or teenage* or young or paediatric or pediatric or school or youth:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 174476 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 | 664 |
| 5 | | CDSR | 0 |
| 6 | | DARE | 0 |
| 7 | | HTA | 0 |
| 8 | | CENTRAL | 0 |

Rad: 50

Tillstånd: Barn och ungdomar med medelsvårt till svårt tvångssyndrom (OCD)

Åtgärd: SSRI-preparat

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda behandling med SSRI-preparat till barn och ungdomar med medelsvårt till svårt tvångssyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden ger måttlig effekt på andel som svarar på behandling (respons) och tvångssymtom.

Kommentar: Fri forskningsrätt möjliggör ordination utanför den godkända indikationen, men medför ett större ansvar för den enskilda läkaren.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tvångssyndrom (OCD) är en psykiatrisk diagnos som kännetecknas av tvångstankar som är obehagliga och påträngande och som ger upphov till ångest, ofta kring faror av olika slag. Tvångshandlingarna är de tankar eller ritualer som den drabbade använder sig av för att neutralisera ångesten eller farorna, trots att personen vanligen inser det överdrivna eller orealistiska i tankarna och handlingarna. Diagnosen ställs när tankarna och handlingarna tar mer än en timme i anspråk dagligen, orsakar lidande eller påverkar funktionsförmågan.

Tvångssyndrom debuterar tidigt, i genomsnitt vid cirka 11 års ålder, och ger starkt försämrad livskvalitet. Vanligen påverkas hela familjens funktion. Lindrigare former av tvångssyndrom sker huvudsakligen i hemmet. De flesta med tvångssyndrom har betydande samsjuklighet, vilket har betydelse för både behandling och prognos. Om tvångssyndrom inte behandlas under barn- och ungdomstiden finns den kvar med betydande stabilitet fram till vuxen ålder. Cirka 50–80 procent av vuxna med tvångssyndrom rapporterar att syndromet debuterade under barndomen.

Tvångssyndrom av allvarligare art tar ofta mycket tid i anspråk (tre eller fler timmar per dag ägnas åt ritualer eller tvångsmässig upptagenhet av faror) och påverkar fler livsområden så att kamratrelationer och skolarbetet i högre grad påverkas. Samsjuklighet behöver regelmässigt beaktas och behandlas.

Åtgärden är SSRI.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid medelsvårt till svårt tvångssyndrom hos barn och ungdomar ger SSRI

- måttlig minskning av tvångssymtom (CY-BOCS, SMD -0,43 KI -0,58; -0,28) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- lägre minskning av tvångssymtom (CY-BOCS, SMD 0,27 till 0,34 för KBT) jämfört med kognitiv beteendeterapi (KBT) (begränsat vetenskapligt underlag)
- högre andel som uppnår respons (RR 1,63 KI 1,31;2,04) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som avbryter behandling jämfört med placebo eller KBT (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

Effekten jämfört med placebo efter 3 månader är kliniskt relevant.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I studierna rapporterades inga allvarliga biverkningar. Biverkningar som förekom hos mer än 10 procent i långtidsuppföljningen var huvudvärk, insomningssvårigheter, illamående, diarré, trötthet, magont, hyperkinesi, nervositet, dyspepsi och kräkningar. De flesta av dessa förekom främst tidigt i behandlingen och minskade markant under fortsatt behandlingen. Tolv procent avbröt behandlingen på grund av biverkningar.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt av 14 randomiserade kontrollerade studier med totalt 1 136 barn och ungdomar med medelsvårt till svårt tvångssyndrom [1]. Slutsatserna baseras på 146 till 726 barn och ungdomar för effektmåttet symtomförändring enligt CY-BOCS, på 656 barn och ungdomar för respons (Clinical Global Improvement (CGI-I)<3), på 1136 barn och ungdomar för allvarliga biverkningar och på 1136 barn och ungdomar avbrott av behandling.

Interventionen var SSRI (fluoxetin (20 mg/d, 20-60 mg/d, 60-80 mg/d), fluvoxamin(50-200 mg/d), paroxetin (10-15 mg/d), sertralin (≤200 mg/d) eller citalopram (≤60 mg/d)). Behandlingstiden var 8–14 veckor. Interventionen jämfördes med läkemedelsplacebo eller KBT.

Totala effektmått och subgruppsanalyser för enskilda SSRI och enskilda jämförelsegrupper, gjordes med ”random-effects modell”, som motiverades av skillnader i de ingående studierna med hänsyn till viktiga patient- och interventionsfaktorer, t.ex. antal veckor med medicinering, andel med samsjuklighet och olika SSRI-preparat [1].

För långtidsbehandling finns en öppen observationsstudie utan kontrollgrupp (n=137) på barn och ungdomar med tvångssyndrom. Bortfallet var högt i studien, 53 procent, och studien har därför inte tabellerats eller evidensgraderats [2].

Studier som exkluderades efter läsning i fulltext var antingen okontrollerade [3] eller var en kvalitativ översikt [4].

Saknas någon information i studierna?

För samtliga effektmått saknas randomiserade kontrollerade studier som studerar effekten av SSRI vid tvångssyndrom hos barn och ungdomar på lång sikt. Effekt på livskvalitet beskrevs inte i någon av de granskade studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Ivarsson, T, Skarphedinsson, G, Kornor, H, Axelsdottir, B, Biedilae, S, Heyman, I, et al. The place of and evidence for serotonin reuptake inhibitors (SRIs) for obsessive compulsive disorder (OCD) in children and adolescents: Views based on a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2015; 227(1):93-103.
2. Cook, EH, Wagner, KD, March, JS, Biederman, J, Landau, P, Wolkow, R, 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.
3. Sanchez-Meca, J, Rosa-Alcazar, AI, Iniesta-Sepulveda, M, Rosa-Alcazar, A. Differential efficacy of cognitive-behavioral therapy and pharmacological treatments for pediatric obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *J Anxiety Disord.* 2014; 28(1):31-44.
4. Rosa-Alcazar, AI, Iniesta-Sepulveda, M, Rosa-Alcazar, A. Pharmacological treatments for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a qualitative review. *Actas Esp Psiquiatr.* 2013; 41(3):196-203.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|-------------------------------|---|---|--|--------------------------------------|---|
| A – CY-BOCS förändring jämfört med baslinje, jämfört med placebo | 726 (7) #1 | | Hedges g: - 0.43 (KI -0.58, -0.28), ingen signifikant heterogenitet | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet (-1) | Måttlig effekt |
| A – CY-BOCS förändring jämfört med baslinje, jämfört med KBT | 146 (3) #1 | | Hedges g: Studie 1: 0,34 (KI -0,27 till 0,95) Studie 2: 0,27 (KI -0,25 till 0,78) Studie 3: 0,29 (KI-0,27 till 0,86) | | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (1) | Punktestimat till fördel för KBT (liten effekt) men inte statistiskt signifikant |
| B – Respons enligt Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I) <3 | 656(5) #1 | | CGI-I <3 19 % -enheter fler i interventionsgruppen jämfört med placebo | RR 1,63 KI 1,31–2,04 | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet (-1) | Måttlig effekt. Respons mätt med CGI-I rapporterades i 5 studier |
| C – Avhopp från behandlingen | 1 136 (14) #1 | | Ingen statistiskt signifikant skillnad i bortfall mellan (S)SRI och placebo/KBT och SRI. | | Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | Studiekvalitet (-1) | Här finns även två klomipraminstudier med i analysen (n=83) men som inte anses påverka utfallet för SSRI. |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patient-population | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Symtomförändring enligt CY-BOCS | Respons enligt CGI (CGI-I<3) | Avhopp från behandlingen | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------|---------------------------|---|--|---|--|---|---|-----------|
| 1 | Ivarsson, 2015 | SÖ och metaanalys, 14 RCT | Totalt 1 136 barn och ungdomar 17 år eller yngre med OCD enligt DSM eller ICD | I: SSRI K1: Placebo K2: KBT Studieduration 8- | I vs K1 (7RCT, n=726) Hedges g: - 0.43 (KI - 0.58, -0.28), ingen signifikant heterogenitet (MD=-3,5 (KI - 4,6 till -2,3)) SSRI som ingår i ovan | I: 1.52/339(45 %) K1:83/317(26 %) RR: 1.63 (95 % KI 1.31–2.04) SSRI 63 % fler responders, | Ingen statistiskt signifikant skillnad i bortfall mellan SSRI och placebo eller mellan KBT och SSRI | För översikten bedöms risk för bias som låg. För de ingående studierna bedöms risken för bias som måttlig till hög för | |

| | | | | | | |
|--|--|--|-----------|---|--|-------------------------------|
| | | Medelålder: 11.3 -14-5 år Pojkar 51 % Flickor: 49 % | 14 veckor | <p>jämförelse: fluoxetin 20-80 mg/d 3 RCT, fluvoxamin 50-200 mg/d 1 RCT, paroxetin 10-50 mg/d 1 RCT och sertralin ≤200 mg/d) 2 RCT</p> <p>I vs K2 (3 RCT, n=146) Hedges g: Studie 1: 0,34 (KI - 0,27; 0,95) Studie 2: 0,27 (KI - 0,25 till 0,78) Studie 3: 0,29 (KI-0,27 till 0,86) Ingen av studierna är signifikant, punkt-estimat till fördel för KBT (liten effekt)</p> <p>SSRI som ingår i ovan jämförelse: sertralin ≤200 mg/d) 3 RCT</p> | (CGI-I) <3 SSRI som ingår i ovan jämförelse: fluoxetin, fluvoxamine, sertraline och paroxetine. | <p>alla effekt- mått.</p> |
|--|--|--|-----------|---|--|-------------------------------|

Mean Difference=MD, SMD=effektstorlek, LOCF=Last Observation Carried Forward

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-30, uppdaterad 2016-12-20
Ämne: OCD Läkemedelsbehandling med antidepressiva, 0-17 år

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|------------|--|----------------------------|
| 1 | Mesh/FT | "Obsessive-Compulsive Disorder"[Mesh] OR obsessive-compulsive disorder*[tiab] OR OCD[tiab] OR (obsessive[ti] AND compulsive[ti]) OR obsessive-compulsive[tiab] | 16807 |
| 2 | Mesh/FT | "Obsessive-Compulsive Disorder/drug therapy"[Mesh] or "Antidepressive Agents"[Mesh] or antidepressive[tiab] or antidepressant*[tiab] or Citalopram[MeSH Term] or Fluoxetine[MeSH Term] or Fluvoxamine[MeSH Term] or Paroxetine[MeSH Term] or Sertraline[MeSH Term] or Citalopram[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or venlafaxine[tiab] or escitalopram[tiab] or "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR SRI[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] or clomipramine[Mesh] or clomipramine[tiab] | 96059 |
| 3 | Mesh/FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2869509 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 | 991 |
| | | 1 AND 2 AND 3 2015-01-01–2016-12-20 | 74 |
| 5 | | Filters: Systematic Reviews, Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 31 |
| | | Filters: Systematic Reviews, Publication date 2015-01-01–2016-12-20 | 13 |
| 6 | | Filters: Randomized Controlled Trials, Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 36 |
| | | Filters: Randomized Controlled Trials, Publication 2015-01-01–2016-12-20 | 12 |
| 7 | | 7 NOT medline[sb] Publication date from 2014/01/01 to 2015/12/31 | 15 |

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-02-03, uppdaterad 2016-12-20

Ämne: OCD Läkemedelsbehandling med antidepressiva, 0-17 år

| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
|-------|-----------------|--|----------------------------|
| 1 | FT/ti,ab, kw | "obsessive-compulsive disorder*" or OCD or "obsessive-compulsive personality disorder*" Publication Year from 2008 to 2015 | 501 |
| 2 | FT/ti,ab, kw | antidepressive or antidepressant* or Citalopram or Fluoxetine or Fluvoxamine or Paroxetine or Sertraline or venlafaxine or escitalopram or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or "Serotonin uptake Inhibitor*" or SSRI* OR SRI OR "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" or clomipramine | 16174 |

| | | | |
|---|-----------------|--|-------------------------------------|
| 3 | FT/ti,ab, kw | child* OR adolescen* OR teenage* OR teens OR young OR paediatric OR pediatric OR youth or scool* | 172928 |
| 4 | | 1 AND 2 AND 3 | 57 CDSR 4 CENTRAL 51 |
| | | 1 AND 2 AND 3, 2015-01-01–2016-12-20 | 21 CDSR 1 HTA 1 CENTRAL 19 |

Rad: 52

Tillstånd: Barn och ungdomar med medelsvårt till svårt tvångssyndrom (OCD)

Åtgärd: SSRI-preparat och kognitiv beteendeterapi (KBT) med exponering och responsprevention (ERP) som kombinationsbehandling

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|-----------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården kan erbjuda kombinationsbehandling med SSRI-preparat och KBT med exponering och responsprevention till barn och ungdomar med medelsvårt till svårt tvångssyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden ger måttlig effekt på tvångssymtom jämfört med enbart läkemedel, men verkar inte ge bättre effekt än kognitiv beteendeterapi. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.

Kommentar: Fri forskrivningsrätt möjliggör ordination utanför den godkända indikationen, men medför ett större ansvar för den enskilda läkaren.

Åtgärden innefattar inte internetförmädd eller datorbaserad KBT.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tvångssyndrom eller OCD är en psykiatrisk diagnos som kännetecknas av tvångstankar som är obehagliga och påträngande och som ger upphov till ångest, ofta kring faror av olika slag. Tvångshandlingarna är de tankar eller ritualer som den drabbade använder sig av för att neutralisera ångesten eller farorna, trots att personen vanligen inser det överdrivna eller orealistiska i tankarna och handlingarna. Diagnosen ställs när tankarna och handlingarna tar mer än en timme i anspråk dagligen, orsakar lidande eller påverkar funktionsförmågan.

Tvångssyndrom debuterar tidigt, i genomsnitt vid cirka 11 års ålder, och ger starkt försämrad livskvalitet. Vanligen påverkas hela familjens funktion. Lindrigare former av tvångssyndrom sker huvudsakligen i hemmet. De flesta med tvångssyndrom har betydande samsjuklighet, vilket har betydelse för både behandling och prognos. Om tvångssyndromet inte behandlas under barn- och ungdomstiden finns den kvar med betydande stabilitet fram till vuxen ålder. Cirka 50–80 procent av vuxna med tvångssyndrom rapporterar att syndromet debuterade under barndomen.

Tvångssyndrom av allvarligare art tar ofta mycket tid i anspråk (tre eller fler timmar per dag ägnas åt ritualer eller tvångsmässig upptagenhet av faror) och påverkar fler livsområden så att kamratrelationer och skolarbetet i högre grad påverkas. Samsjuklighet behöver regelmässigt beaktas och behandlas.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen. Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid. Samarbetet med barnet eller ungdomen kompletteras regelmässigt med föräldrakontakter som, beroende på behov, inriktas på allt från informationsutbyte till insatser som fokuserar på föräldrarnas omvårdnad eller insatser inriktade på barnets trygghet.

Vid tvångssyndrom kompletteras KBT med exponering och responsprevention (ERP). Det innebär att fokus är på att barnet och ungdomen ska utsättas för de situationer som är skrämmande eller obehagliga och samtidigt stå ut med sina tvångstankar utan att utföra tvångshandlingar och därigenom avstå från ångestlindring. Det är viktigt att föräldrarna får stöd i att stödja barnet eller ungdomen under exponeringen och responspreventionen. Funktionsanalysen vid tvångssyndrom behöver innefatta både barnets eller ungdomens och föräldrarnas beteende. De studier som finns med i kunskapsunderlaget stödjer sig i huvudsak på en manualbaserad kognitiv beteendeterapi med exponering och responsprevention.

Åtgärden innebär en kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och psykologisk behandling som KBT. Antidepressiva läkemedel avser här serotoninåterupptagshämmare (SSRI) [1].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid medelsvårt till svårt tvångssyndrom hos barn och ungdomar ger kombinationsbehandling med SSRI och KBT på kort sikt (12–18 veckor)

- måttlig minskning av tvångssymtom (CY-BOCS, SMD -0,59, 95 % konfidensintervall KI -1,07;-0,11) jämfört med SSRI (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i tvångssymtom jämfört med KBT (begränsat starkt vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad på andelen som uppnår remission jämfört med KBT (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen påvisad skillnad i andelen som avbryter behandlingen jämfört med SSRI eller KBT (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kombinationsbehandling (SSRI + KBT) på antingen tvångssymtom jämfört med läkemedelsplacebo, respons jämfört med KBT; remission jämfört med SSRI, remission jämfört med läkemedelsplacebo och avbrytande av behandling jämfört med läkemedelsplacebo.

Effekten av SSRI har en måttlig klinisk signifikans på symtomförändring, sett över 12–16 veckor. För längre tids behandling med kombinationsbehandling finns ingen dokumentation. Antalet inkluderade studier i metaanalysen var för lågt för att utföra subgruppsanalyser.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Gastrointestinala biverkningar såsom minskad aptit, diarré och magont förekom hos 5 procent eller fler av deltagarna. Biverkningar noterades även för motor överaktivitet (hyperkinesi), huvudvärk och illamående. De flesta av biverkningarna förekom främst tidigt i behandlingen och minskade markant under fortsatt behandling. Läkemedelsdosen minskades om motor överaktivitet kunde ses. I studierna rapporterades inga allvarliga biverkningar relaterade till behandlingen (inga suicid eller försök till suicid). Fem procent avbröt dock behandlingen på grund av biverkningar [2-4].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt som inkluderade 3 relevanta randomiserade kontrollerade studier [5]. Endast studier som använt KBT i kombinationsbehandling hittades (inga relevanta studier inkluderade interpersonell terapi, IPT, eller psykodynamisk terapi, PDT). Tre systematiska översikter [6-8] lästes i fulltext men inkluderades inte eftersom översikten av Ivarsson och medarbetare var mest uppdaterad och samtliga relevanta referenser från de tidigare publiceringarna ingick [5].

Slutsatserna baseras på 66 personer för kombinationsbehandling jämfört med SSRI, 103 personer för kombinationsbehandling jämfört med KBT och 56 personer för kombinationsbehandling jämfört med läkemedelsplacebo.

En av studierna jämförde kombinationsbehandling (KBT och SSRI) med KBT, sertralin eller läkemedelsplacebo (totalt 112 patienter, 28 i varje behandlingsarm) [2], en studie jämförde KBT med läkemedelsplacebo eller sertralin [4]. Det primära utfallet var CY-BOCS totalpoäng för båda studierna. Den tredje studien inkluderade endast 10 patienter och jämförde fluvoxamin och KBT med enbart fluvoxamin [3].

Ingen av studierna inkluderade deltagare med lindrigt tvångssyndrom (CY-BOCS <16). POTS-studien inkluderade deltagare med CY-BOCS ≥ 16 [2] och Storch och medarbetare inkluderade deltagare med CY-BOCS ≥ 18 [4]. De studier som ingår diskriminerade inte mellan medelsvårt och svårt tvångssyndrom. En prediktor-moderator-analys som gjordes på baslinjevärden för CY-BOCS i POTS-studien visade att svårighetsgraden av tvångssyndromet inte modererar behandlingsresultatet och att kombinationsbehandling kan anses lika effektiv oavsett svårighetsgrad [9].

Saknas någon information i studierna?

Studierna saknar information om effekter på livskvalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Geller, D, March, J. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2012; 51(1):98-113.
2. POTS 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. *JAMA*. 2004; 292(16):1969-76.
3. Neziroglu, F, Yaryura-Tobias, JA, Walz, J, McKay, D. The effect of fluvoxamine and behavior therapy on children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2000; 10(4):295-306.
4. Storch, EA, Bussing, R, Small, BJ, Geffken, GR, McNamara, JP, Rahman, O, et al. Randomized, placebo-controlled trial of cognitive-behavioral therapy alone or combined with sertraline in the treatment of pediatric obsessive-compulsive disorder. *Behaviour research and therapy*. 2013; 51(12):823-9.
5. Ivarsson, T, Skarphedinsson, G, Kornor, H, Axelsdottir, B, Biedilae, S, Heyman, I, et al. The place of and evidence for serotonin reuptake inhibitors (SRIs) for obsessive compulsive disorder (OCD) in children and adolescents: Views based on a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2015; 227(1):93-103.
6. Geller, DA, Biederman, J, Stewart, SE, Mullin, B, Martin, A, Spencer, T, et al. Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2003; 160(11):1919-28.
7. Sánchez-Meca, J, Rosa-Alcázar, AI, Iniesta-Sepúlveda, M, Rosa-Alcázar, Á. Differential efficacy of cognitive-behavioral therapy and pharmacological treatments for pediatric obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. *Journal of Anxiety Disorders*. 2014; 28(1):31-44.
8. Watson, HJ, Rees, CS. Meta-analysis of randomized, controlled treatment trials for pediatric obsessive-compulsive disorder. *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*. 2008; 49(5):489-98.
9. Garcia, AM, Sapyta, JJ, Moore, PS, Freeman, JB, Franklin, ME, March, JS, et al. Predictors and moderators of treatment outcome in the Pediatric Obsessive Compulsive Treatment Study (POTS I). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2010; 49(10):1024-33; quiz 86.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|----------------------|---|-------------------------------|---------------------------------------|---|--|---|---|
| A – Symtomförändring | 66 (2) #1 ^{1 2} Jämfört med SSRI | 16,91 (95% CI 13,98-19,84) | MD -4,3 (95% KI -7,8 till -0,7) | g = -0,59 (95% KI -1,07 till -0,11) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | Två studier med motsatta resultat som påverkar effektstorleken, ingen signifikant heterogenitet |
| | 103 (2) #1 ^{1 3} Jämfört med KBT | 14,57 (95% CI 12,00-17,14) | MD = -1,0 (95% KI -4,6 till 2,6) | g = -0,13 (95% KI -0,52 till 0,27) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | Två studier med ingen effekt, ingen signifikant heterogenitet. |
| | 56 (1) ¹ Jämfört med piller-placebo | 21,50 (19,41-23,59) | MD= -10,3 (95% KI -14,1 till -6,5) | g= -1,41 (95% KI -1,99 till -0,84) | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Fördel kombinationsbehandling |
| B – Respons | 47 (1) ³ Jämfört med KBT | | | RR 0,98 (95% KI 0,61–1,57) | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Ingen påvisad skillnad jämfört med kombinationsbehandling |
| C – Remission | 56 (1) ¹ Jämfört med SSRI | | | RR = 2,50 (95% KI 1,14 – 2,84) | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Fördel kombinationsbehandling p=0,023 |
| | 103 (2) ^{1 3} Jämfört med KBT | | | RR = 1,43 (95% KI 0,86-2,39) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | Ingen påvisad skillnad jämfört med kombinationsbehandling |
| | 56 (1) ¹ Jämfört med piller-placebo | | | RR= 15,00 (95% KI 2,12-105,99) | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Fördel kombinationsbehandling p=0,007 |
| D – Avhopp | 66 (2) ^{1 2} Jämfört med SSRI | | | RR = 1,50 (95% KI 0,27 – 8,30) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | Ingen påvisad skillnad jämfört med kombinationsbehandling |
| | 103 (2) ^{1 3} Jämfört med KBT | | | RR = 1,51 (95% KI 0,61 – 3,72) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ | Studiekvalitet (-1) Precision (-1) | Ingen påvisad skillnad jämfört med kombinationsbehandling |
| | 56 (1) ¹ Jämfört med piller-placebo | | | RR= 0,43 (95% KI 0,12 – 1,49) | Begränsat vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) | Ingen påvisad skillnad jämfört med kombinationsbehandling |

1POTS Study Team, 2004 – Sertralin+KBT, 2Neziroglu, 2000 – Fluvoxamine+KBT, 3Storch, 2013 - Sertralin+KBT

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patient-population | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Symtomförändring mätt med CY-BOCS, efter behandling | Effektmått B – Respons (25% reduktion på CY-BOCS efter behandling) | Effektmått C – Remission (≤10 på CY-BOCS), efter behandling* | Effektmått D – Avhopp* | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|----------------------------|--|--|--|--|--|---|--|----------------------------------|---|
| 1 | Ivarsson 2015 ¹ | SÖ och metaanalys (sökta tom maj 2015) inkl. 14 RCT av vilka 3 studier undersöker kombinationsbehandling | 1 136 barn och ungdomar 17 år eller yngre med OCD enligt DSM eller ICD av vilka 47-103 ingår i studierna med kombinationsbehandling (7-17 år), 57% pojkar. Komorbiditet 23-80%. Behandlingstid 12-18 veckor. | I: Kombinationsbehandling antidepressiva läkemedel och psykologisk behandling (KBT) K1:SSRI (Sertraline/Fluvoxamine) (n=55-66) K2: KBT (n=47-103) K3: Pillerplacébo (n=56) Behandlingstid: 12-33 veckor. | K1 ¹ : MD -4,3 (95 % KI -7,8 till -0,7) g = -0,59 (95 % KI -1,07 till -0,11) K2: MD = -1,0 (95 % KI -4,6 till 2,6) g = -0,13 (95 % KI -0,52 till 0,27) K3: MD= -10,3 (95 % KI -14,1 till -6,5) g= -1,41 (95 % KI -1,99 till -0,84) | K2: RR = 0,98 (95 % KI 0,61–1,57) | K1: RR = 2,50 (95 % KI 1,14 – 2,84) K2: RR = 1,43 (95 % KI 0,86-2,39) K3: RR= 15,00 (95 % KI 2,12-105,99) | I: 14/59 K1: SSRI 2/28 RR = 1,50 (95% KI 0,27 – 8,30) K2: KBT 6/44 RR = 1,51 (95 % KI 0,61 – 3,72) K3: Placebo 7/28 RR= 0,43 (95 % KI 0,12 – 1,49) | Risk för bias bedöms som låg | Inga allvarliga biverkningar definierade enligt US FDA 2012 rapporterades. *Beräknade RR av radförfattaren utifrån värden angivna i de 2 studierna (Storch 2013 och POTS 2004) |

¹Franklin, 2011 exkluderades eftersom studien inkluderade behandlingsresistenta patienter. CY-BOCS = Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. Låga värden tyder på minskning av symptom. Skillnad mellan före och efter behandling angavs inte. MD = Mean difference, g = Hedges g, RR= Risk ratio

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-15 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Ämne: OCD och kombinationsbehandling | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1. | | "Obsessive-Compulsive Disorder"[Mesh] OR obsessive-compulsive[ti] OR obsessive-compulsive[ot] OR OCD[ti] OR OCD[ot] OR Obsessive-Compulsive Disorder*[tiab] OR peadiatric OCD[tiab] OR pediatric OCD[tiab] OR obsessive-compulsive personality[tiab] OR anankastic[ti] OR anankastic personalit*[tiab] | 14859 |
| 2. | | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR adolescen*[tiab] OR child*[tiab] OR juvenile[tiab] OR late-teen*[tiab] OR midteen*[tiab] OR mid-teen*[tiab] OR minors[tiab] OR paediatric*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR pre-teen*[tiab] OR preteen*[tiab] OR school[ti] OR teen*[tiab] OR teenage*[tiab] OR underage[tiab] OR young[ti] OR youngster*[tiab] OR youth[tiab] | 2909455 |
| 3. | | 1 AND 2 | 4830 |
| 4. | | drug therap*[tiab] or drug intervention*[tiab] or Drug treatment*[tiab] or medication[tiab] or Pharmacotherap*[tiab] or Pharmacological intervention*[tiab] or Pharmacological treatment*[tiab] or pharmacological therap*[tiab] OR "Antidepressive Agents"[Mesh] or antidepressive agent*[tiab] or antidepressant*[tiab] OR antidepress*[tiab] OR alaproclate [Supplementary Concept] or alaproclate[tiab] or Amoxapin[MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[MeSH Term] or Clomipramine[MeSH Term] or duloxetine [Supplementary Concept] or femoxetine[Supplementary Concept] or Fenfluramine[MeSH Term] or Trazodone[MeSH Term] or venlafaxine [Supplementary Concept] or vortioxetine [Supplementary Concept] or Zimeldine [MeSH Term] or Amoxapine [MeSH Term] or Amoxapine[tiab] or Citalopram[tiab] or Clomipramine [tiab] or duloxetine[tiab] or femoxetine[tiab] or Fenfluramine[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or indalpine[tiab] or milnacipran[tiab] or Norfenfluramine[tiab] or olanzapine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or Trazodone[tiab] or venlafaxine[tiab] or vortioxetine[tiab] or Zimeldine[tiab] or agomelatine[tiab] or escitalopram[tiab])) OR ("Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] OR Psychopharmacological[tiab] OR combin*[ti] OR combination therapy[tiab] OR multimodal treatment*[tiab] OR combined modality therap*[tiab] OR modality therap*[tiab] OR multimodal therap*[tiab] OR "Combined Modality Therapy"[Mesh:NoExp] | 640244 |
| 5. | | 3 AND 4 | 1133 |
| 6. | | Filters activated: Systematic Reviews | 68 |
| 7. | | Filters activated: Randomized Controlled Trial | 127 |

| Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-02-05 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Ämne: OCD – kombinationsbehandling | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | | "Obsessive-Compulsive" or "peadiatric OCD" or "anankastic personaliti*":ti,ab,kw or OCD or anankastic:ti (Word variations have been searched) | 1665 |
| 2 | | child* or adolescent* or teenage* or young or paediatric or pediatric or school or youth:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 174476 |
| 3 | | CBT or "cognitive therap*" or "cognitive behavio*" or psychotherap* or "psychological therap*" or "psychological treatment" or "psychological intervention*" or IPT or Interpersonal or "behavior therap*" or psychodynamic:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 21741 |
| 4 | | "drug therap*" or "drug intervention*" or "drug treatment*" or medication or Pharmacotherap* or "Pharmacological intervention*" or "Pharmacological treatment*" or Antidepressive or antidepressant* or "tricyclic antidepress*" or Nortriptyline or "Monoamine Oxidase Inhibitors" or "MAO inhibitor*" or "monoamine oxidase inhibitor*" or "monoamine reuptake inhibitor*" or "melatonin agonist*" or alaproclate or Citalopram or Clomipramine or duloxetine or femoxetine or Fenfluramine or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or Amoxapine or indalpine or milnacipran or Norfenfluramine or olanzapine or Paroxetine or Sertraline or Trazodone or venlafaxine or vortioxetine or Zimeldine or agomelatine or escitalopram or "Serotonin Uptake Inhibitor*" or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or SSRI* or "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" or amitriptyline or mirtazapine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 121694 |
| 5 | | multimodal or combined or combination or integration or integrated or add-on or adjuvant:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 148401 |
| 6 | | 1-5 (AND) | 40 |
| 7 | | CDSR | 2 |
| 8 | | DARE | 2 |
| 9 | | HTA | 0 |
| 10 | | CENTRAL | 36 |

Rad: 53

Tillstånd: Barn och ungdomar med svårt tvångssyndrom (OCD)

Åtgärd: Risperidon eller aripiprazol som tillägg till SSRI-preparat

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälsa- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda risperidon eller aripiprazol som tillägg till SSRI-preparat till barn och ungdomar med svårt tvångssyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

Kommentar: Åtgärden bör endast ges när andra behandlingar inte gett effekt. Fri forskningsrätt möjliggör ordination utanför den godkända indikationen, men medför ett större ansvar för den enskilda läkaren.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tvångssyndrom (OCD) är en psykiatrisk diagnos som kännetecknas av tvångstankar som är obehagliga och påträngande och som ger upphov till ångest, ofta kring faror av olika slag. Tvångshandlingar är de tankar eller ritualer som den drabbade använder sig av för att neutralisera denna ångest och/eller faror, trots att personen vanligen inser det överdrivna eller orealistiska i tankarna och handlingarna. Diagnosen ställs när tankarna och handlingarna tar mer än en timme i anspråk dagligen, orsakar lidande eller påverkar funktionsförmågan.

Tvångssyndrom debuterar tidigt (genomsnittlig ålder ca 11 år) och ger starkt försämrad livskvalitet. Vanligen dras hela familjen in i tvången så att familjens funktion påverkas. Vidare har de flesta med tvångssyndrom betydande samsjuklighet, något som har betydelse för både behandling och för prognos. Obehandlad har sjukdomen en betydande stabilitet fram till vuxenåren. Cirka 50-80 procent av vuxna med tvångssyndrom rapporterar barnomsdebut.

I sin svåra form innefattar tvångssyndrom ofta bristande insikt i det överdrivna eller orealistiska i tankarna och handlingarna så att symtomen expanderar till att endast ett fåtal ”normala” livsområden finns kvar. Det resulterar i ett begränsat socialt liv och en familj som tvingats anpassa sig till sjukdomen. I vissa fall har komplicerande samsjuklighet bidragit med tilläggspro-

blem inom olika domäner som gör tvångssymtomen svårhanterliga eller svåra att stå emot.

Åtgärden är risperidon eller aripiprazol som tillägg till SSRI.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av tilläggsbehandling med risperidon eller aripiprazol till SSRI för barn och ungdomar med svårt tvångssyndrom (OCD).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Risperidon associerades med större viktökning och sedation och aripiprazol med mild till måttlig agitation [1, 2]. Inga avhopp skedde till följd av biverkningar [1-3]. De vanligast rapporterade biverkningarna av antipsykotiska läkemedel hos vuxna är också sedation och aptit- och viktökning. Toleransen hos vuxna bedömdes som acceptabel eftersom bortfallet inte var statistiskt signifikant [4]. Hos barn och ungdomar bör dock hänsyn tas vid aptit- och viktökning, särskilt med risk för metabola biverkningar [5]. Dessutom var andelen barn och ungdomar som ökade i vikt dubbelt så stor jämfört med vuxna [1, 3]. Vid behandling av barn och ungdomar är det särskilt angeläget att värdera effekten av behandling i relation till biverkningarna.

Vilka studier ingår i granskningen?

Inga kontrollerade studier finns. I texten nedan beskrivs några studier med relevans för kunskapsunderlaget.

I en öppen observationsstudie fick ungdomar med svårt tvångssyndrom (n=17, 15-18 år) risperidon (1-2 mg/dag) som tillägg till SSRI under 12 veckor [3]. Ungdomarna hade sedan tidigare behandlats med SSRI och KBT, i kombination, utan effekt/otillräcklig effekt. Vid utvärderingen efter behandlingen uppmättes en statistiskt signifikant minskning på symtom av tvångssyndromet (total Y-BOCS/CY-BOCS, MD -4,3, p<0,001) och en ökning på den globala skattningsskalan CGAS med 7,6 procent. Vidare uppmättes tjugofem procents minskning av symtom hos 4 av 17 ungdomar och ytterligare 10 ungdomar minskade sina symtom med 10 till 25 procent.

Det tre studierna som studerar tilläggseffekten av aripiprazol till SSRI är också okontrollerade öppna studier och en fallstudie [2, 6, 7].

I den ena studien (n=39, 12-18 år) ingår ungdomar som inte svarat på två tidigare försök med serotonin reuptake inhibitor (SRI) och som fick tillägg av aripiprazol (medeldos 12,2 mg/dag i 3 månader) [2]. Utfallen efter behandling mättes med CGI-I, CGI-S och CGAS. Efter behandlingen uppnådde 59 procent av ungdomarna en CGI-I 1 eller 2 och en CGI-S≤3.

I den andra studien (n=16, medelålder 10,9 år) ingår barn och ungdomar som inte svarat på två tidigare försök med SSRI [6]. De fick aripiprazol som monoterapi (medeldos 4,75 mg/d i 12 veckor). Utfallen efter behandling mättes med CY-BOCS, CGI-I och CGI-S. Signifikant förbättring på CGI uppmättes på 13 av 16 barn (p≤0,002) och en halvering av symtombördan enligt CY-BOCS noterades för alla barn och ungdomar.

Den tredje artikeln är en fallstudie där aripiprazol ges till en ungdom som sedan tidigare inte fått tillräcklig effekt av KBT och sertralin [7]. Vid insättning av aripiprazol uppmättes minskade symtom på tvångssyndromet.

I en naturalistisk jämförande studie fick 69 barn och ungdomar (7-18 år) med ticsrelaterade tvångssyndrom risperidon (n=35, $1,7 \pm 0,8$ mg/dag) eller aripiprazol (n=34, $8,9 \pm 3,1$ mg/dag) som tilläggsbehandling till SSRI under 12 veckor [1]. Ungdomarna hade sedan tidigare behandlats med SSRI under 12 veckor utan effekt/otillräcklig effekt. Andelen som svarade på behandlingen (respons) var 56, 5 procent (CGI-I ≤ 2 , CGI-S ≤ 3 och C-GAS ≥ 50). Ingen skillnad i effekt kunde påvisas mellan risperidon och aripiprazol.

Trots den begränsade mängden studier som utvärderar effekten av antipsykotiska läkemedel för behandlingsresistent tvångssyndrom hos barn och ungdomar kan stöd för effekt hämtas i studier på vuxna [4, 8].

Hos vuxna har man kunnat visa på signifikant bättre effekt av tilläggsbehandling med antipsykotiska läkemedel, motsvarande måttlig effektstorlek (RR 2,10; SMD 0,54 och NNT 5,9). Subgruppsanalyserna visar signifikanta effekter för risperidon, haldol och aripiprazol, varav de två senare preparaten endast representeras av en studie vardera.

Överförbarheten av resultaten till barn och ungdomar är svårbedömd eftersom det är oklart om barn och ungdomar tolererar antipsykotiska läkemedel i doser motsvarande vuxna. Aripiprazol har gynnsammare biverkningar och sannolikt en effekt motsvarande risperidon [1, 4], varför aripiprazol kan vara ett lämpligare val ur biverkningssynpunkt [5].

Sammantaget visar systematiska översikter av randomiserade kontrollerade studier att antipsykotiska läkemedel som tilläggsbehandling till SSRI har god effekt på vuxna [4, 8]. Tvångssyndrom hos barn och ungdomar kan på goda grunder anses vara snarlikt tvångssyndrom hos vuxna och med det även en möjlighet att resultaten från vuxna kan överföras till barn och ungdomar. En överförbarhet styrks även av de öppna studierna på barn och ungdomar där symtomlindring har kunnat påvisas vid tilläggsbehandling med antipsykotiska läkemedel.

Eftersom antipsykotiska läkemedel på sikt innebär en risk för ogynnsamma metabola biverkningar ska antipsykotisk tilläggsmedicinering inte inledas utan adekvata behandlingsinsatser med KBT och SSRI [9], också med anledning av en studie på vuxna med tvångssyndrom som visar en bättre effekt av KBT än risperidon som tilläggsbehandling [10].

Saknas någon information i studierna?

Ja. Det saknas över lag randomiserade kontrollerade studier vid behandlingsresistent tvångssyndrom hos barn och ungdomar. Publicerade studier för effekt på symtomminskning och biverkningar på kort och lång sikt är få. Rapportering av effekt på livskvalitet för vuxna beskrivs inte i metaanalysen, men däremot i observationsstudien för barn. I de randomiserade kontrollerade studierna, i metaanalysen på vuxna, saknas enhetliga inklusions- och exklusionskriterier vid samsjuklighet. Det har en särskild betydelse vid behandling med antipsykotiska läkemedels eftersom tvångssyndrom och samtidiga tics ofta har större effekt vid samtidiga tics än utan. Det är också oklart i metaanalysen huruvida vuxna har fått fått/inte fått KBT före tilläggsbehandlingen.

Hälsoekonomisk bedömning

Åtgärden bedöms ha en låg kostnad per effekt baserat på beräkningar för samtliga åtgärder vid lindrig till medelsvår egentlig depression.

Referenser

1. Masi, G, Pfanner, C, Brovedani, P. Antipsychotic augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in resistant tic-related obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a naturalistic comparative study. *J Psychiatr Res.* 2013; 47(8):1007-12.
2. Masi, G, Pfanner, C, Millepiedi, S, Berloffia, S. Aripiprazole augmentation in 39 adolescents with medication-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2010; 30(6):688-93.
3. Thomsen, PH. Risperidone augmentation in the treatment of severe adolescent OCD in SSRI-refractory cases: a case-series. *Ann Clin Psychiatry.* 2004; 16(4):201-7.
4. Dold, M, Aigner, M, Lanzenberger, R, Kasper, S. Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013; 16(3):557-74.
5. Correll, CU. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008; 47(1):9-20.
6. Ercan, ES, Ardic, UA, Ercan, E, Yuce, D, Durak, S. A Promising Preliminary Study of Aripiprazole for Treatment-Resistant Childhood Obsessive-Compulsive Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015; 25(7):580-4.
7. Storch, EA, Lehmkuhl, H, Geffken, GR, Touchton, A, Murphy, TK. Aripiprazole augmentation of incomplete treatment response in an adolescent male with obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety.* 2008; 25(2):172-4.
8. Bloch, MH, Landeros-Weisenberger, A, Kelmendi, B, Coric, V, Bracken, MB, Leckman, JF. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Molecular psychiatry.* 2006; 11(7):622-32.
9. Bloch, MH, Storch, EA. Assessment and management of treatment-refractory obsessive-compulsive disorder in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015; 54(4):251-62.
10. Simpson, HB, Foa, EB, Liebowitz, MR, Huppert, JD, Cahill, S, Maher, MJ, 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.

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-29 | | | |
|---|------------|--|----------------------------|
| Ämne: OCD Antipsykotiskt läkemedel som tillägg till antidepressiva, 0-17 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | Mesh/FT | "Obsessive-Compulsive Disorder"[Mesh] OR obsessive-compulsive disorder*[tiab] OR OCD[tiab] OR (obsessive[ti] AND compulsive[ti]) OR obsessive-compulsive[tiab] | 16801 |
| 2 | Mesh/FT | "Antipsychotic Agents"[Mesh] OR "Antipsychotic Agents" [Pharmacological Action] OR "olanzapine" [Supplementary Concept] OR "Haloperidol"[Mesh] or olanzapine[tiab] or haloperidol[tiab] or neuroleptic*[tiab] or antipsychotic*[tiab] or "aripiprazole" [Supplementary Concept] or aripiprazole[tiab] or risperidone[tiab] or "Risperidone"[Mesh] | 120523 |
| 3 | Mesh/FT | "Obsessive-Compulsive Disorder/drug therapy"[Mesh] or "Antidepressive Agents"[Mesh] or antidepressive[tiab] or antidepressant*[tiab] or Citalopram[MeSH Term] or Fluoxetine[MeSH Term] or Fluvoxamine[MeSH Term] or Paroxetine[MeSH Term] or Sertraline[MeSH Term] or Citalopram[tiab] or Fluoxetine[tiab] or Fluvoxamine[tiab] or Paroxetine[tiab] or Sertraline[tiab] or venlafaxine[tiab] or escitalopram[tiab] or "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] or Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] or Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] or SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] or 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] or SNRI*[tiab] or SRI[tiab] or serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] or clomipramine[Mesh] or clomipramine[tiab] | 96059 |
| 4 | Mesh/FT | "Drug Therapy, Combination"[Mesh] or "Combined Modality Therapy"[Mesh] or multimodal[tiab] or combine*[tiab] or combination[tiab] or combining[tiab] or integration[tiab] or integrated[tiab] or add-on[tiab] or adjuvant[tiab] or Sequential[tiab] or augment*[tiab] or adjunct*[tiab] or addition[tiab] or added[tiab] | 3113706 |
| 5 | Mesh/FT | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2869509 |
| 6 | | 1 AND 2 AND 3 AND 5 | 175 |
| 7 | | 1 AND 2 AND 4 AND 5 | 127 |
| 8 | | 6 OR 7 , Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 79 |
| 9 | | Filters: Systematic Reviews, Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 3 |
| 10 | | Filters: Randomized Controlled Trials, Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 7 |
| 11 | | 7 NOT medline[sb] Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 5 |
| 12 | | Uppdaterade sökningen 2015-03-19 | |
| 13 | | 6 OR 7, English | 181 |

| Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-02-03 | | | |
|---|-----------------|--|----------------------------|
| Ämne: OCD Antipsykotiskt läkemedel som tillägg till antidepressiva, 0-17 år | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | FT/ti,ab, kw | "obsessive-compulsive disorder*" or OCD or "obsessive-compulsive personality disorder*" Publication Year from 2008 to 2015 | 501 |
| 2 | Mesh/FT | olanzapine or haloperidol or neuroleptic* or antipsychotic* or aripiprazole or aripiprazole or risperidone or "Risperidone | 9361 |
| 3 | FT/ti,ab, kw | antidepressive or antidepressant* or Citalopram or Fluoxetine or Fluvoxamine or Paroxetine or Sertraline or venlafaxine or escitalopram or "Serotonin Reuptake Inhibitor*" or "Serotonin uptake Inhibitor*" or SSRI* OR SRI OR "5-HT Uptake Inhibitor*" or "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" or SNRI* or "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" or clomipramine | 16174 |
| 4 | FT/ti,ab, kw | multimodal or combine* or combination* or combining or integration* or integrated or add-on or adjuvant or sequential or augment* or adjunct* or addition or added | 200677 |
| 5 | FT/ti,ab, kw | child* or adolescen* or teenage* or teens or young or paediatric or pediatric or youth or school* | 172928 |
| 6 | | 1 AND 2 AND 3 AND 5 Publication Year from 2008 to 2015 | 11 |
| 7 | | 1 AND 2 AND 4 AND 5 Publication Year from 2008 to 2015 | 9 |
| 8 | | 6 OR 7 , Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31 | 11 (CENTRAL) |

Rad: 54

Tillstånd: Barn och ungdomar med akut

PANS/PANDAS

Åtgärd: Antibiotika

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | | Endast i forskning och utveckling | |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|--|-----------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | | FoU | |

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda antibiotika till barn och ungdomar med akut PANS/PANDAS.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och studier pågår.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS) innebär akut debuterande (inom loppet av timmar eller dagar) tvångssyndrom (OCD) med dramatiskt allvarlig symptomutveckling och associerade neuropsykiatriska symptom, tics och andra psykiska symptom med samtidig debut. PANDAS har föreslagits bero på inflammatoriska mekanismer, vanligen efter en streptokockinfektion med grupp A beta-hemolytiska streptokocker (GABAS). Möjligheten att även andra infektioner/provocerande faktorer kan utlösa tillståndet har lett till ett vidare begrepp - Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndromes (PANS) utformats.

I akutskedet är differentialdiagnostiken gentemot hjärninflammation viktig och i senare skeden är gränsdragningen gentemot ”vanlig” tvångssyndrom (med flera) en betydande utmaning eftersom PANS/PANDAS angetts ha ett episodiskt förlopp (i vissa fall det så kallade sågtandade förloppet) och restsymtom kan påverkas av psykologiska faktorer.

Åtgärden är behandling med antibiotika.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av behandling med antibiotika i ett akut skede av PANS/PANDAS för barn och ungdomar.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Biverkningar som gastrointestinala störningar (buksmärta och diarré) är associerade med azithromycin samt cefdinirbehandling. Det finns även risk

för allergisk reaktion, gastrointestinala besvär och utveckling av resistent bakterier.

Vilka studier ingår i granskningen?

I den tabellerade studien ingick 31 barn i åldrarna 4-14 år som uppfyllde diagnoskriterierna för PANS. [1]. 17 barn fick behandling med azithromycin i 4 veckor (10 mg/kg upptill 500 mg per dag) och 14 barn fick placebo. Behandlingen var i form av oral suspension och placebobehandlingen matchades för färg, smak och konsistens. Alla deltagare fick även probiotika, 2 doser dagligen och följdes upp varje vecka (varannan vecka mottagningsbesök och varannan vecka genom telefonsamtal). Symtomförändringar bedömdes vid baslinjen samt vid 2 och 4 veckor efter behandling med standardiserade skalor för tvångssyndrom, tics, ångest, ADHD, global funktion samt global svårighet. Studien visade att deltagare som fick Azithromycin minskade signifikant i tvångssyndromets svårighetsgrad jämfört med placebogruppen, CGI-s OCD ($p=0,003$). Inga skillnader påvisades på CY-BOCS eller övriga skattningsformulär. Azitromycingruppen hade mer biverkningar men tolererades av deltagarna. Studien var blindad.

Ytterligare två små studier identifierades och beskrivs nedan på grund av sin relevans. Dessa har på grund av få deltagare inte tabellerats och evidensgraderats.

Den ena är en prospektiv studie som under en 3-årsperiod (1998-2000) identifierade 12 skolbarn (7 pojkar och 5 flickor, 5-10 år) med nydebuterad PANDAS [2]. Samtliga hade en abrupt debut av svårt tvångssyndrom (OCD) vilken bedömdes ha orsakats av streptokockinfektioner, verifierade genom svalgodling eller serologisk prov. Deltagarna fick antibiotikabehandling (olika typer) i 10 dagar. Alla patienter uppvisade en dramatisk, snabb förbättring på tvångssyndrom, ångest, och ticssymtom. Symtomfriheten inträffade i genomsnitt 14 dagar efter behandlingen och barnen blev fria från streptokockinfektionen efter behandling. Minst ett återfall noterades för 6 av 12 barn inom en tidsperiod på 1 månad till 3 år och i samtliga fall associerade med streptokockinfektion.

Den andra studien är en randomiserad studie med 20 barn i åldrarna 4-13 år med nyinsjuknande av tvångssyndrom och/eller tics [3]. Symtomdebuten var inte nödvändigtvis akut eller plötsligt. Provtagning för streptokockinfektion ansågs inte relevant och gjordes inte på alla. Barnen randomiserades till att få behandling med Cefdinir (Cefalosporin) eller placebo i 30 dagar. De barnanpassade skalorna Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (CY-BOCS) och Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) användes som primära effektmått. De barn som fick Cefdinir uppvisade märkbara förbättringar i ticssymtomen på YGTSS (44,4 procent minskade med 25 procent, medelminskning = 9,5 poäng) jämfört med placebogruppen (9,1 procent minskade med 25 procent, medelminskning = 0,13 poäng), dock ingen signifikant mellangruppskillnad ($p = 0,066$). Motsvarande uppskattning för tvångssymtomen visade att 33,3 procent sänkte sina CY-BOCS poäng med 25 procent i Cefdinir-gruppen (medelminskning = 7,8) jämfört med 27,3 procent i placebo-gruppen (medelminskning = 4,7), inte signifikant mellangruppskillnad ($p = 0,546$). Inga signifikanta skillnader noteras i CGI-S för tvångssymtom och tics. Inga allvarliga biverkningar noterades.

Övriga studier som läster i fulltext exkluderades på grund av att antibiotikabehandling användes som profylax och inte som akutbehandling [4, 5], studien innehöll flera behandlingar utöver antibiotika [6], studien var diagnostisk [7] eller studien var en fallbeskrivning [8].

Ytterligare referenser för beskrivning av tillståndet finns [9-11].

Saknas någon information i studierna?

Över lag saknas det randomiserade placebokontrollerade studier som kan påvisa effekt i form av minskade PANS/PANDAS-symtom vid antibiotikabehandling i ett akutskede av tillståndet. Resultat från tidigare studier är svåra att generalisera utan ytterligare forskning på området.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Referenser

1. Perlmutter, SJ, Leitman, SF, Garvey, MA, Hamburger, S, Feldman, E, Leonard, HL, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet*. 1999; 354(9185):1153-8.
2. Murphy, ML, Pichichero, ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156(4):356-61.
3. Murphy, TK, Parker-Athill, EC, Lewin, AB, Storch, EA, Mutch, PJ. Cefdinir for recent-onset pediatric neuropsychiatric disorders: a pilot randomized trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015; 25(1):57-64.
4. Garvey, MA, Perlmutter, SJ, Allen, AJ, Hamburger, S, Lougee, L, Leonard, HL, et al. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry*. 1999; 45(12):1564-71.
5. Snider, LA, Lougee, L, Slattery, M, Grant, P, Swedo, SE. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2005; 57(7):788-92.
6. Frankovich, J, Thienemann, M, Rana, S, Chang, K. Five youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome of differing etiologies. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015; 25(1):31-7.
7. Gabbay, V, Coffey, BJ, Babb, JS, Meyer, L, Wachtel, C, Anam, S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus: comparison of diagnosis and treatment in the community and at a specialty clinic. *Pediatrics*. 2008; 122(2):273-8.
8. Ercan, TE. Mycoplasma pneumonia infection and obsessive-compulsive disease: a case report. *J Child Neurol*. 23 (3):338-340. 2008.
9. Chang, K, Frankovich, J, Cooperstock, M, Cunningham, MW, Latimer, ME, Murphy, TK, et al. Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015; 25(1):3-13.
10. Swedo S, LJ, Rose N. From research subgroup to clinical syndrome: Modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). *Pediatr Therapeutics* 2:1-8. . 2012.

11. Swedo SE, LH, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, Lougee L, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 155:264–271. 1998.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|--|--|---|---|---|-----------|
| Effektmått A - symtomförändringar efter behandling (4 veckor) | 31 (1) #1 | CY-BOCS: 0.79 CGI-S OCD: 1.61 YGTSS: 0.27 CGI-S Tics: 0.22 CGAS: -0.26 | CGI-S OCD: 52.9 - 21.4%, (p = 0.003) CY- BOCS: 30.52 -17.20% (p = 0.203). CGI-S Tic : 41,18 - 42,86%, (p = 0,606) | | Oftillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patient-population | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Symtomförändringar efter behandling (4 veckor) | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|-------------------|--|--|---|--|----------------------------------|--|
| 1 | Murphy et al 2017 | RCT (dubbelblind, 4 veckor Kontroll en gång per vecka i 4 veckor) | 31 patienter i åldrarna 4-14 med PANS. I=17 K=14 | I: Azithromycin i 4 veckor (10 mg/kg upptill 500 mg per dag) !: Placebo i 4 veckor | CGI-S OCD I: 4.06 (0.23) K: 4.93 (0.25), P= 0.003 CY-BOCS I: 20.53 (1.85) K: 23.45 (2.09), P= 1.55 YGTSS: I: 6.82 (1.98) K: 8.40 (2.23), p = 0.37 CGI-S Tic I: 2.24 (0.27) K: 2.43 (0.30), p= 0.27 CGAS I: 53.71 (2.03) K: 52.68 (2.27), p= 1.39 | Effektmått A: Måttlig | Enda signifikanta skillnaden var i CGI-S OCD Under studien fick alla deltagare probetika. |

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-13 | | | |
|---|------------|--|----------------------------|
| | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| Rad 14, 54-58 PANDAS/PANS | | | |
| 1 | | Pediatric Acute Onset Neuropsychiatric[tiab] OR pediatric autoimmune neuropsychiatric[tiab] OR PANS[tiab] OR PANDAS[tiab] OR childhood acute neuropsychiatric[tiab] OR CANS[tiab] OR Pediatric Acute Onset Neuropsychiatric[ot] OR pediatric autoimmune neuropsychiatric[ot] OR PANS[ot] OR PANDAS[ot] OR childhood acute neuropsychiatric[tiab] OR CANS[ot] OR PANDAS[tw] OR PANS[tw] | 1541 |
| 2 | | Filters activated: Systematic Reviews | 19 |
| 3 | | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2863290 |
| 4 | | 1 AND 3 | 372 |
| 5 | | 4 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial | 10 |
| 6 | | 4 AND Filters activated: Publication date from 2013/01/01 | 50 |
| Rad 54, 56 Behandling med antibiotika | | | |
| 7 | | "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR antibacterial agents[tiab] OR antibiotic*[tiab] | 409831 |
| 8 | | 7 AND 1 | 49 |
| Uppdaterad 2017-02-20 | | | |
| | | 8 AND Publication date from 2015/01/01, English | 15 |
| Rad 55 Intravenös immunoglobulin eller plasmaferes | | | |
| 9 | | "Immunoglobulins, Intravenous"[Mesh] OR intravenous antibod*[tiab] OR IVIG[tiab] OR "Plasmapheresis"[Mesh] OR plasmapheres*[tiab] | 21519 |
| 10 | | 9 AND 1 | 19 |
| Uppdaterad 2017-02-20 | | | |
| | | 10 AND Publication date from 2015/01/01, English | 8 |

| Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-03-03 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | | pandas or "Pediatric Acute Onset Neuropsychiatric" or "pediatric autoimmune neuropsychiatric" or "childhood acute neuropsychiatric" or "pediatric neuropsychiatric":ti,ab,kw | 114 |
| 2 | | CDSR | 0 |
| 3 | | DARE | 0 |
| 4 | | HTA | 0 |
| 5 | | CENTRAL | |
| Uppdaterad 2017-02-20 | | | |
| | | 1 AND Publication Year from 2015 | 14 |

Rad: 55

Tillstånd: Barn och ungdomar med svår

PANS/PANDAS

Åtgärd: Intravenöst immunoglobulin eller plasmaferes

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra |  |

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda Intravenös immunoglobulin eller plasmaferes till barn och ungdomar med svår PANS/PANDAS.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och det förväntas studier.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS) innebär akut debuterande (inom loppet av timmar eller dagar) tvångssyndrom (OCD) med dramatiskt allvarlig symptomutveckling och associerade neuropsykiatriska symptom, tics och andra psykiska symptom med samtidig debut. PANDAS har föreslagits bero på inflammatoriska mekanismer, vanligen efter en streptokockinfektion med grupp A beta-hemolytiska streptokocker (GABAS).

Möjligheten att även andra infektioner/provocerande faktorer kan utlösa tillståndet har lett till att ett vidare begrepp - Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndromes (PANS) utformats.

I akutskedet är differentialdiagnostiken gentemot hjärninflammation viktig och i senare skeden är gränsdragningen gentemot ”vanlig” tvångssyndrom (med flera) en betydande utmaning eftersom PANS/PANDAS angetts ha ett episodiskt förlopp (i vissa fall det så kallade sågtandade förloppet) och restsymptom kan påverkas av psykologiska faktorer.

Vid särskilt svår sjukdomsbild får den drabbade en akut dramatisk påverkan med svår ångest, är onåbara för konventionell behandling och i behov av omedelbar lindring.

Åtgärden är intravenöst immunoglobulin eller plasmaferes.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av intravenöst immunoglobulin (IVIG) eller plasmaferesbehandling på symtomminskning hos barn och ungdomar med svår PANS/PANDAS.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Åtgärden är invasiv och för plasmaferes krävs dessutom övervakning på intensivvårdsavdelning. Barnen behöver vanligen sederas för att tolerera behandlingen. Det finns risk för biverkningar i form av allergisk reaktion, vaskulära händelser, njurpåverkan, gastrointestinala symtom och neurologiska symtom. I den inkluderade studien har majoriteten av barnen fått biverkningar (inte allvarliga) i både plasmaferes och IVIG gruppen.

Vilka studier ingår i granskningen?

Två randomiserade kontrollerade studier ingår i underlaget. I den första studerade man 29 barn i åldrarna 5-14 år med svår infektionsutlöst tvångssyndrom (OCD) och/eller tics, inklusive Tourettes syndrom [1]. Barnen randomiserades enligt följande: 10 barn fick behandling med plasmaferes (5-6 utbyten under 2 veckor), 9 barn fick IVIG (1 g/kg dagligen i 2 dagar) och 10 fick placebo (koksaltlösning på samma sätt som IVIG). Symtomförändringar bedömdes vid baslinjen samt vid 1 månad och 12 månader efter behandling med hjälp av standardiserade skalor för tvångssyndrom, tics, ångest, depression, global funktion samt global svårighet. Ett barn från IVIG gruppen hoppade av före en månadersuppföljningen. De 10 barn som vid baslinje fick placebo förbättrades inte och fick efter en månad aktiv behandling (2 fick IVIG och 8 fick plasmaferes). Under studien hoppade 1 patient av från IVIG gruppen (före 1-månadersuppföljning) och 2 från plasmaferesgruppen (en vid 4 månader och en vid 6 månader). Studien var inte blindad.

I den andra studerade man 35 barn som uppfyllde kriterierna för PANDAS och måttlig/svår tvångssyndrom (OCD) [2]. Studien är en placebokontrollerad 6-veckors studie (IVIG, 1 g/kg/dag under två dagar), följt av valfri öppen behandling för icke-responders, med uppföljning vid 12 och 24 veckor och dubbelblind under de första 6 veckorna. De primära effektmåtten var CY-BOCS och CGI-I. Responders definierades som minskning med > 30 procent på CY-BOCS totalpoäng och "mycket" eller "väldigt mycket" bättre på CGI-I. Under den dubbelblinda fasen var den genomsnittliga minskningen i CY-BOCS poäng 24 ± 31 procent i IVIG gruppen ($n = 17$) och 12 ± 27 procent i placebogruppen ($n = 18$), med sex responders i IVIG gruppen (35%), jämfört med fyra (22%) i placebogruppen. Dessa skillnader var inte statistiskt signifikanta. Tjugofyra deltagare svarade inte på behandlingen under den dubbelblinda fasen och fick öppen IVIG vid vecka 6. Den genomsnittliga CY-BOCS förbättring från baslinjen var 55 ± 33 procent vid vecka 12 och 62 ± 33 procent vid vecka 24.

Ytterligare 2 studier, vars en studie på plasmaferes och IVIG beskrivs i text utifrån sin relevans [3, 4].

Den ena studien är en retrospektiv studie som beskriver 35 barn med PANDAS på plasmaferes under perioden 2009-2013 [3]. Alla patienter rapporterades ha fått åtminstone någon nytta av plasmaferesen, med en genom-

snittlig förbättring av symtomen motsvarande 65 procent vid 6 månader och 78 procent vid långsiktig uppföljning.

Den andra studien beskriver 12 barn med PANDAS/PANS som fick behandling med IVIG och blev bättre [3]. Även denna studie var retrospektiv och patienterna hade andra behandlingar t.ex. antibiotika profylax, psyko-farmaka och några kognitiv terapi.

Övriga artiklar som läster i fulltext exkluderades på grund av att de var riktlinjer [5, 6] eller innehöll flera behandlingar utöver IVIG [7]. Ytterligare referenser för beskrivning av tillståndet finns [8].

Saknas någon information i studierna?

Det vetenskapliga underlaget är bristfälligt avseende behandling med IVIG och plasmaferes för patienter med svår PANS/PANDAS. Det finns bara en RCT-studie.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden hos det specifika tillståndet

Referenser

1. Perlmutter, SJ, Leitman, SF, Garvey, MA, Hamburger, S, Feldman, E, Leonard, HL, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet*. 1999; 354(9185):1153-8.
2. Williams, K. A., S. E. Swedo, et al. Randomized, Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin for Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016; 55 (10): 860-867.
3. Latimer, ME, L'Etoile, N, Seidlitz, J, Swedo, SE. Therapeutic plasma apheresis as a treatment for 35 severely ill children and adolescents with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015; 25(1):70-5.
4. Kovacevic, M, Grant, P, Swedo, SE. Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of twelve youths with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015; 25(1):65-9.
5. Cortese, I, Chaudhry, V, So, YT, Cantor, F, Cornblath, DR, Rae-Grant, A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011; 76(3):294-300.
6. Feasby, T, Banwell, B, Benstead, T, Bril, V, Brouwers, M, Freedman, M, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev*. 2007; 21(2 Suppl 1):S7-107.
7. Frankovich, J, Thienemann, M, Rana, S, Chang, K. Five youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome of differing etiologies. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015; 25(1):31-7.
8. Farhood, Z., A. A. Ong, et al. PANDAS: A systematic review of treatment options. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 89: 149-153; PMID: 27619047.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|---|--|--|---|--|--|---|---|
| Effektmått A - Symtomförändring vid 1 månadersuppföljning | 29 (1) #1 | OCD: 3 % Tics: 12 % Psykosocial funktion: 3 % Global svårighet: 1 % | OCD: 42-55 %, p=0,006 Tics: 7-37 %, p= 0,005 Psykosocial funktion: 17-27 %, p=0,2 Global svårighet: 25-35 %, p= 0,0001 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) | |
| Effektmått B - Symtomförändring vid 12 månadersuppföljning (jämfört med baslinje) | 29 (1) #1 | Ingen kontrollgrupp | OCD: 58-70 % Tics: 15-53 % Psykosocial funktion: 26-47 % Global svårighet: 26-45 % | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) | Några patienter fick ändra sin psykofarmakabehandling under studien |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studiedesign | Patientpopulation | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A - Symtomförändring efter behandling vid 1-mån. uppföljningen (procent reduktion) | Effektmått B - Symtomförändring vid 12 mån. uppföljning jämfört med baslinje (procent reduktion) | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar inklusive bedömning av risk för bias |
|---|------------------|--------------|--|--|---|--|----------------------------------|---|
| 1 | Perlmutter, 1999 | RCT | 30 barn, 5-14 år med PANDAS varav 29 fullföljde. | I1: 9 barn fick IVIG 1g/kg i 2 dagar I2: 10 barn fick Plasmaferes, (5-6 utbyten under 2 veckor) K: 10 barn fick placebo (koksaltlösning motsvarande sham IVIG) i 2 dagar Utvärdering vid baslinje, samt 1 månad och 12 månader efter behandling. Vid 1- månadsuppföljning fick alla med | OCD (CY-BOCS): I1= 45% I2= 58% K= 3% p=0,006 för aktiv behandling jämfört med placebo Tics: I1= 19% I2=49% K=12% p=0,005 för aktiv behandling jämfört med placebo Psykosocial funktion: I1=20% | OCD (CY-BOCS): I1 =58% I2=70% p=0,88 Tics: I1= 15% I2= 53% P=0,06 Psykosocial funktion: I1=26% I2=47% P=0,28 Global svårighet: | Medelhög till hög | ca 70% av barnen hade psykofarmakabehandling under studien. Plasmaferesen var inte blindad. Efter behandling (1 månad) fick även placebogruppen aktiv behandling. |

| | | | | | | | | |
|---|---------------|-----|---|---|---|--|-------|--|
| | | | | placebo aktiv behandling med IVIG eller plasmaferes. | I2=30% K=3% p=0,2 för aktiv behandling jämfört med placebo | I1=26% I2=45% P=0,26 | | |
| | | | | | Global svårighet (CGI): I1=26% I2=36% K=1% P=0,0001 för aktiv behandling jämfört med placebo | | | |
| 2 | Williams 2016 | RCT | 35 barn 4-13 år med PANDAS samt måttlig till svår OCD | 17 barn fick IVIG 1g/kg i 2 dagar 18 barn fick placebo Utvärdering vid baslinje, samt 6 veckor. De barn (24) som inte svarade på behandling vid 6 veckor fick alla IVIG sedan följde man upp de vid 12 och 24 veckor. | OCD (CY-BOCS): Minskning av totalpoäng I= 20.59 ± 10.12 K= 25.67 ± 8.65 p=0.44 för aktiv behandling jämfört med placebo CGI-I I= 2.88 ± 1.20 K= 3.53 ± 1.62 p=0.12 | OCD: C-BOCS efter 12 veckor 13.96 ± 9.29 efter 24 veckor 11.38 ± 9.42 p<.0001 CGI-I Efter 12 veckor 1.96 ± 1.27 Efter 24 veckor 1.76 ± 1.00 | medel | Alla fick antibiotika profylax innan studien. Efter 6 veckor fick alla som inte svarat på behandling IVIG. |

IVIG= Intravenous immunoglobulin

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-13 | | | |
|---|------------|--|----------------------------|
| | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| Rad 14, 54-58 PANDAS/PANS | | | |
| 1 | | Pediatric Acute Onset Neuropsychiatric[tiab] OR pediatric autoimmune neuropsychiatric[tiab] OR PANS[tiab] OR PANDAS[tiab] OR childhood acute neuropsychiatric[tiab] OR CANS[tiab] OR Pediatric Acute Onset Neuropsychiatric[ot] OR pediatric autoimmune neuropsychiatric[ot] OR PANS[ot] OR PANDAS[ot] OR childhood acute neuropsychiatric[tiab] OR CANS[ot] OR PANDAS[tw] OR PANS[tw] | 1541 |
| 2 | | Filters activated: Systematic Reviews | 19 |
| 3 | | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[tj] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[tj] OR youth[tiab] | 2863290 |
| 4 | | 1 AND 3 | 372 |
| 5 | | 4 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial | 10 |
| 6 | | 4 AND Filters activated: Publication date from 2013/01/01 | 50 |
| Rad 54, 56 Behandling med antibiotika | | | |
| 7 | | "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR antibacterial agents[tiab] OR antibiotic*[tiab] | 409831 |
| 8 | | 7 AND 1 | 49 |
| Uppdaterad 2017-02-20 | | | |
| | | 8 AND Publication date from 2015/01/01, English | 15 |
| Rad 55 Intravenös immunoglobulin eller plasmaferes | | | |
| 9 | | "Immunoglobulins, Intravenous"[Mesh] OR intravenous antibod*[tiab] OR IVIG[tiab] OR "Plasmapheresis"[Mesh] OR plasmapheres*[tiab] | 21519 |
| 10 | | 9 AND 1 | 19 |
| Uppdaterad 2017-02-20 | | | |
| | | 10 AND Publication date from 2015/01/01, English | 8 |

| Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-03-03 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | | pandas or "Pediatric Acute Onset Neuropsychiatric" or "pediatric autoimmune neuropsychiatric" or "childhood acute neuropsychiatric" or "pediatric neuropsychiatric":ti,ab,kw | 114 |
| 2 | | CDSR | 0 |
| 3 | | DARE | 0 |
| 4 | | HTA | 0 |
| 5 | | CENTRAL | |
| Uppdaterad 2017-02-20 | | | |
| | | 1 AND Publication Year from 2015 | 14 |

Rad: 56

Tillstånd: Barn och ungdomar med PANS/PANDAS

Åtgärd: Antibiotika som förebyggande behandling

Rekommendation

| Bör erbjudas | | | Kan erbjudas | | | | Kan erbjudas i undantagsfall | | | Bör inte erbjudas | Endast i forskning och utveckling |
|--------------|---|---|--------------|---|---|---|------------------------------|---|----|-------------------|-----------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Icke-göra | FoU |

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda antibiotika som förebyggande behandling till barn och ungdomar med PANS/PANDAS.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och det förväntas studier.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS) innebär akut debuterande (inom loppet av timmar eller dagar) tvångssyndrom (OCD) med dramatiskt allvarlig symptomutveckling och associerade neuropsykiatriska symtom, tics och andra psykiska symtom med samtidig debut. PANDAS har föreslagits bero på inflammatoriska mekanismer, vanligen efter en streptokockinfektion med grupp A beta-hemolytiska streptokocker (GABAS).

Möjligheten att även andra infektioner/provocerande faktorer kan utlösa tillståndet har lett till att ett vidare begrepp - Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndromes (PANS) utformats.

I akutskedet är differentialdiagnostiken gentemot hjärninflammation viktig. Efter akutskedet, med motsvarande dramatiska återinsjuknanden under det episodiska förloppet, anses återkommande streptokockinfektioner kunna bidra till symtombilden. Gränsdragningen mot återinsjuknande i ”vanlig” tvångssyndrom, där inlärningsbaserade mekanismer snarare än inflammation är verksamma, är otydlig.

Åtgärden är antibiotika som profylax.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av antibiotika som profylax mot återinsjuknande av streptokocker på barn och ungdomar med PANS/PANDAS.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det finns risk för allergiska reaktioner, gastrointestinala besvär och att man utvecklar resistent bakterier. Ingen av studierna rapporterade allvarliga biverkningar eller suicidalitet.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 60 personer för effektmåttet symtomförändringar och 60 personer för effektmåttet streptokockinfektioner.

Den första studien är en dubbelblind, balanserad cross-over studie under 8 månader (cross-over efter 4 månader), penicillin (PCV)/placebo och placebo/PCV [1]. Studien ger inget stöd för användning av PCV profylax på patienter med PANDAS. I denna studie fick patienterna, behandlade med PCV, lika ofta GABAS infektioner som de på placebo. Två barn från placebogruppen och tre barn från PCV-gruppen hoppade av.

I en efterföljande studie visade man att antibiotikaprofylax (penicillin eller azithromycin) under 12 månader reducerar infektionsfrekvensen samt ger en symtomförbättring hos barn med PANDAS [2]. Den metodologiska bristen i denna studie utgörs av att baslinjedata inhämtades retrospektivt från året före randomisering och behandlingsstart, under okontrollerade former. Studien är inte placebokontrollerad. Ett barn hoppade av vid 3 månader eftersom prov inte kunde lämnas varje månad.

Övriga studier som läster i fulltext exkluderades på grund av oklar diagnostisering av den inkluderade populationen [3-5], studien innehöll flera behandlingar utöver antibiotika [6] eller att studien var en fallbeskrivning [7].

Ytterligare referenser för beskrivning av åtgärden finns [1, 2, 8, 9].

Saknas någon information i studierna?

Det saknas randomiserade placebokontrollerade studier. I en av de inkluderade studierna (Snider) har man beskrivit skattningsskalorna men inte redovisat poängen.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för den aktuella åtgärden vid det specifika tillståndet.

Referenser

1. Garvey, MA, Perlmutter, SJ, Allen, AJ, Hamburger, S, Lougee, L, Leonard, HL, et al. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry*. 1999; 45(12):1564-71.
2. Snider, LA, Lougee, L, Slattery, M, Grant, P, Swedo, SE. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2005; 57(7):788-92.
3. Murphy, ML, Pichichero, ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156(4):356-61.

4. Murphy, TK, Parker-Athill, EC, Lewin, AB, Storch, EA, Mutch, PJ. Cefdinir for recent-onset pediatric neuropsychiatric disorders: a pilot randomized trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015; 25(1):57-64.
5. Gabbay, V, Coffey, BJ, Babb, JS, Meyer, L, Wachtel, C, Anam, S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus: comparison of diagnosis and treatment in the community and at a specialty clinic. *Pediatrics*. 2008; 122(2):273-8.
6. Frankovich, J, Thienemann, M, Rana, S, Chang, K. Five youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome of differing etiologies. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015; 25(1):31-7.
7. Ercan, TE. Mycoplasma pneumonia infection and obsessive-compulsive disease: a case report. *J. Child Neurol*. 23 (3):338-340. 2008.
8. Swedo SE, LH, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, Lougee L, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 155:264–271. 1998.
9. Farhood, Z., A. A. Ong, et al. PANDAS: A systematic review of treatment options. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 89: 149-153; PMID: 27619047.

Summering av effekt och evidensstyrka

| Effektmått | Antal deltagare (antal studier), samt referens # | Effekt/risk i kontrollgruppen | Absolut effekt/risk (K-I) | Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K) | Evidensstyrka | Avdrag enligt GRADE | Kommentar |
|--|--|---|---|---|--|---|-----------|
| A – Symtomförändringar efter behandling (4 eller 12 månader) enligt YGTSS, CY-BOCS, CGI eller neuropsykiatriska symtom | 60 (2) #1, 2 | YGTSS: 12, 97, CY-BOCS: 3, 96 och 2, 96, CGI: 3, 93 (Garvey) Antal neuropsykiatriska skov: PC 2,1, AZ 1,8 (Snider) | YGTSS: -0,42, CY-BOCS: 0,69 och 0,44, CGI: 0,29 (Garvey), p = ns Antal neuropsykiatriska skov: PC 1,6, AZ 0,9 (Snider), p < 0,01 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) | |
| B – Streptokockinfektioner enligt ASOT eller antal infektioner | 60 (2) #1, 2 | ASOT: 1,91 (Garvey) Antal infektioner: PC 1,9, AZ 2,4 (Snider) | ASOT: 0,35 (Garvey), p = ns Antal infektioner: PC 1,8, AZ 2,3 (Snider), p < 0,01 | | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-2) | |

Tabellering av inkluderade studier

| # | Författare, år | Studie-design | Patient-population | Behandling i kontroll- och interventionsgrupp | Effektmått A – Symtomförändringar efter behandling (4 eller 12 månader) | Effektmått B – Streptokockinfektioner | Risk för systematiska fel (bias) | Kommentar |
|---|-------------------|---|--|---|--|--|--|---|
| 1 | Garvey et al 1999 | RCT (dubbelblind, balanserad cross-over efter 4 månader, total studietid 8 månader) Kontroll en gång per månad i 8 månader. | 37 patienter i åldrarna 4-15 med PANDAS, 27 pojkar och 10 flickor. | I: PCV 250 mg x 2 i 4 månader, därefter placebo i 4 månader (19) K: Placebo i 4 månader, därefter PCV i 4 månader (18) | YGTSS (kombinerad): I: 13,39 (SD 10,65) K: 12,97 (SD 9,49) p = 0,28 Tvångstankar (CY-BOCS): I: 3,27 (SD 4,11) K: 3,96 (SD 5,08) p= 0,16 Tvångshandlingar (CY-BOCS): I: 2,52 (SD 3,90) K: 2,96 (SD 4,93) p=0,08 Globalförändring (CGI): I: 3,64 (SD 1,57) K: 3,93 (SD 1,51) | ASOT I: 1,56 (SD 0,98) K: 1,91 (SD 1,40) P=0,13 | Effektmått A: Måttlig Effektmått B: Måttlig | 12 barn hade psyko-farmakabehandling under studien (7 PCV/ placebo gruppen, 5 placebo/PCV gruppen). CY-BOCS: Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, YGTSS: Yale Global Tic Severity Scale, CGI= Clinical Global Impression ASOT: Anti-streptolysin-O (1= <120, 2 = 240, 3 = 360 |

| | | | | | | | | |
|---|-------------------|--|--|--|--|--|--|--|
| 2 | Snider et al 2005 | RCT dubbel-blind under 12 månader RCT blindad endast under behandlingsåret | 23 barn med PANDAS medelålder 7,9 (SD 1,3), 35% flickor. | I1: Penicillin (PC) 250 mg två gånger dagligen (11) I2: Azithromycin (AZ) 250 mg 2 ggr/dag en dag i veckan och placebokapslar 2 ggr/dag övriga 6 dagarna (12) K1: baslinjedata från året före behandling för PC-gruppen (11) K2: Baslinjedata från året före behandling för AZ-gruppen (12) | p=0.76 Neuropsykiatriska symtom, antal skov I1: 0,5 (SD 0,5) jämfört med baslinjedata (2.1(1.2 SD)) p<0.01 I2: 0.9 (SD 0.5) jämfört med baslinjedata (1.8 (SD 0.6)), p<0.01 | I1: 0.1 (SD 0.3) jämfört med baslinjedata (1.9 (SD 1.2)), p<0,01 I2: 0.1 (SD 0.3) jämfört med baslinjedata (2.4 (SD 1.1)), p<0,01 | Effektmått A: Måttlig Effektmått B: Måttlig | Baslinjevärde för antal infektioner inhämtades retrospektiv från året före behandling från journalanteckningar eller intervju med föräldrar och var därmed inte kontrollerad |
|---|-------------------|--|--|--|--|--|--|--|

Litteratursökning

| Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-13 | | | |
|--|------------|--|----------------------------|
| | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| Rad 14, 54-58 PANDAS/PANS | | | |
| 1 | | Pediatric Acute Onset Neuropsychiatric[tiab] OR pediatric autoimmune neuropsychiatric[tiab] OR PANS[tiab] OR PANDAS[tiab] OR childhood acute neuropsychiatric[tiab] OR CANS[tiab] OR Pediatric Acute Onset Neuropsychiatric[ot] OR pediatric autoimmune neuropsychiatric[ot] OR PANS[ot] OR PANDAS[ot] OR childhood acute neuropsychiatric[tiab] OR CANS[ot] OR PANDAS[tw] OR PANS[tw] | 1541 |
| 2 | | Filters activated: Systematic Reviews | 19 |
| 3 | | "Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR adolescent*[tiab] OR teenage*[tiab] OR young[ti] OR paediatric[tiab] OR pediatric[tiab] OR school[ti] OR youth[tiab] | 2863290 |
| 4 | | 1 AND 3 | 372 |
| 5 | | 4 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial | 10 |
| 6 | | 4 AND Filters activated: Publication date from 2013/01/01 | 50 |
| Rad 54, 56 Behandling med antibiotika | | | |
| 7 | | "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR antibacterial agents[tiab] OR antibiotic*[tiab] | 409831 |
| 8 | | 7 AND 1 | 49 |
| Uppdaterad 2017-02-20 | | | |
| | | 8 AND Publication date from 2015/01/01, English | 15 |
| Rad 55 Intravenös immunoglobulin eller plasmaferes | | | |
| 9 | | "Immunoglobulins, Intravenous"[Mesh] OR intravenous antibod*[tiab] OR IVIG[tiab] OR "Plasmapheresis"[Mesh] OR plasmapheres*[tiab] | 21519 |
| 10 | | 9 AND 1 | 19 |
| Uppdaterad 2017-02-20 | | | |
| | | 10 AND Publication date from 2015/01/01, English | 8 |
| Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley Datum: 2015-03-03 | | | |
| Söknr | Termtyp *) | Söktermer | Databas/ Antal ref. **) |
| 1 | | pandas or "Pediatric Acute Onset Neuropsychiatric" or "pediatric autoimmune neuropsychiatric" or "childhood acute neuropsychiatric" or "pediatric neuropsychiatric":ti,ab,kw | 114 |
| 2 | | CDSR | 0 |
| 3 | | DARE | 0 |
| 4 | | HTA | 0 |
| 5 | | CENTRAL | |
| Uppdaterad 2017-02-20 | | | |
| | | 1 AND Publication Year from 2015 | 14 |