

DEPRESSION

---

# Genomgången av läkemedel mot depression

---

*Författare:*

Medicinsk utredare Anders Wessling  
Hälsoekonom Joakim Ramsberg

DEPRESSION

---

# Genomgången av läkemedel mot depression

---

**TLV**

---

TANDVÅRDS- OCH  
LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Genomgången av läkemedel mot depression  
[www.tlv.se/depression](http://www.tlv.se/depression)

TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket  
Box 55  
171 11 Solna  
Telefon: 08-56 84 20 50  
1:a upplagan  
Första tryckningen, december 2008  
Denna rapport kan beställas hos:  
[registrator@tlv.se](mailto:registrator@tlv.se)

- Författare:* medicinsk utredare, dr med sci Anders Wessling  
hälsoekonom, fil dr Joakim Ramsberg
- Externa experter:* specialist i allmänmedicin Stig Andersson  
specialist i psykiatri Sten Thelander  
professor i psykiatri Anna Åberg-Wistedt
- Projektgrupp:* Marianne Aufrecht-Gustafsson  
Joakim Ramsberg  
Anna Märta Stenberg  
Anders Wessling, projektledare
- Beslutande:* ordföranden i Läkemedelsförmånsnämnden Axel Edling  
professorn Per Carlsson  
överläkaren Eva Andersén-Karlsson  
överläkaren Rurik Löfmark  
specialisten i allmänmedicin Ingmarie Skoglund  
överläkaren Gunilla Melltorp  
professor Rune Dahlqvist  
docenten Ellen Vinge  
f.d. riksdagsledamoten Ingrid Andersson  
förbundsordföranden Christina Bergdahl
- Aktuell läkemedelsgrupp:* N06A Antidepressiva medel



# Innehåll

<b>1</b>	<b>Därför gör TLV en genomgång av läkemedel mot depression</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>Sammanfattning</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>Depression</b>	<b>17</b>
3.1.1	Depression	17
3.1.2	Ångest	18
3.2	Stora förluster av livskvalitet	19
3.2.1	Livskvalitet	19
3.2.2	Dödlighet	20
3.2.3	Livskvalitet uttryckt i kvalitetsjusterade levnadsår (QALY)	20
3.3	Stora kostnader	21
3.3.1	Depression	22
3.3.2	Ångest	22
3.4	Antidepressiva läkemedel	23
3.4.1	Antidepressiva används inte bara mot depression	24
3.4.2	Kraftigt ökad användning	25
3.5	Behandlingsrekommendationer för läkemedel vid depression	26
3.6	Andra behandlingar	27
<b>4</b>	<b>Behandlingseffekt vid depression</b>	<b>29</b>
4.1	Skattningsskalor och utfallsmått	29
4.2	Effekt i ”akut fas”	30
4.3	Systematiska litteraturgenomgångar – depression	30
4.3.1	SBU – alla antidepressiva har effekt men svårt dokumentera skillnader i effekt	30
4.3.2	NICE – svårt finna effektskillnader mellan läkemedlen	31
4.3.3	University of North Carolina (UNC) – escitalopram bättre än citalopram, sertralin och venlafaxin bättre än fluoxetin	34
4.3.4	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) – omfattande genomgång, inga skillnader mellan preparatgrupper	35
4.3.5	Norge – sällan skillnader mellan läkemedlen, escitalopram ett av undantagen	35
4.4	Effekt efter byte av läkemedel	36
4.4.1	Genomgång konstaterade få välgjorda studier och inga entydiga svar	36
4.4.2	Vad visar Star*D	38
4.5	Effekt av fortsatt behandling och långtidsbehandling	39
4.6	Biverkningsprofiler	41

4.7	Sammanfattningsvis – inte sämre än, men bättre än?	42
4.8	Egen metaanalys av effekt	43
4.8.1	Metoder för metaanalys	44
4.8.2	Resultat	45
4.8.3	Studieavbrott på grund av biverkningar	49
<b>5</b>	<b>Behandlingseffekt vid ångest</b>	<b>51</b>
5.1	Paniksyndrom	51
5.2	Specifika fobier	52
5.3	Social fobi	52
5.4	Tvångssyndrom	52
5.5	Posttraumatiskt stressyndrom, PTSD	53
5.6	Generaliserat ångestsyndrom, GAD	53
5.7	Bulimi	54
<b>6</b>	<b>Är läkemedelsbehandlingen av depression kostnadseffektiv – litteraturgenomgång</b>	<b>55</b>
6.1	Kostnadseffektivitetjämförelser mellan läkemedel från olika klasser	56
6.2	Finns det någon skillnad i kostnadseffektivitet inom de olika klasserna av läkemedel?	57
6.3	Vilken strategi för läkemedelsanvändning är mest kostnadseffektiv	57
6.3.1	Är läkemedelsbehandling kostnadseffektivt jämfört med ingen behandling?	57
6.3.2	Är långtidsbehandling kostnadseffektivt?	58
6.3.3	Är läkemedelsbehandling kostnadseffektivt jämfört med annan behandling?	58
6.4	Ger studierna underlag för våra ställningstaganden?	59
<b>7</b>	<b>Är läkemedelsbehandlingen av ångest kostnadseffektiv?</b>	<b>62</b>
7.1	Panik	62
7.2	Tvångssyndrom	63
7.3	Social fobi	64
7.4	Generaliserat ångestsyndrom	64
7.5	Posttraumatiskt stressyndrom, PTSD	65
7.6	Bulimia nervosa	65
7.7	Brist på hälsoekonomiska studier och effektdata	66
<b>8</b>	<b>Egen hälsoekonomisk modell</b>	<b>67</b>
8.1	Några utgångspunkter	67
8.2	Kostnader och effekter av behandling under tolv månader	68
8.2.1	Förutsättningar för modellen	69
8.2.2	Effektdata till modellen	70

8.2.3	Kostnader i modellen	71
8.2.4	Resultat	71
8.3	Kostnader och effekter när första behandlingsinsatsen inte lyckats	73
8.3.1	Förutsättningar för modellen	74
8.3.2	Effektdata till modellen	75
8.3.3	Kostnader i modellen	75
8.3.4	Resultat och en kommentar	76
8.4	Slutsatser av egna hälsoekonomiska analyser	76
<b>9</b>	<b>Beslut</b>	<b>78</b>
9.1	Förutsättningar	78
9.2	Frågan om pristolerans	79
9.2.1	Pristoleransen innebär inte ett absolut pristak	80
9.2.2	Argument för en pristolerans för läkemedel mot depression	80
9.3	Kunskapsunderlag	81
9.3.1	SSRI	81
9.3.2	SNRI	82
9.3.3	MAO-hämmare	83
9.3.4	NRI	83
9.3.5	Alfa-2-antagonister	83
9.3.6	TCA	84
9.4	Beslut	84
9.4.1	Styrkor och förpackningar	86
9.5	Flera företag sänkte priser inför beslut	86
	Bilaga – underlag för pristolerans	89
	Bilaga – metaanalys	92
	Metaanalys – inkluderade studier	92
	Metaanalys – känslighetsanalys	96
	Bilaga – genomgång av hälsoekonomisk litteratur	98
	Referenslista	102
	Följande bilagor finns på <a href="http://www.tlv.se/depression">www.tlv.se/depression</a>	
	• Litteratursökning till metaanalys	
	• Kostnadseffektivitetsstudier	
	• Samhällsekonomiska kostnader	





# 1 Därför gör TLV en genomgång av läkemedel mot depression

När Sverige fick nya regler för subvention i oktober 2002 var det inte praktiskt möjligt att på en gång pröva alla läkemedel enligt de nya reglerna. Därför görs genomgångar av läkemedlen inom olika sjukdomsområden för att pröva om läkemedlen ska vara subventionerade även i framtiden. Den här genomgången, som belyser läkemedel mot depression, är den femte i ordningen av de totalt 49 grupper vi delat in läkemedlen i. Vart och ett av läkemedlen prövas enligt de nya reglerna och de kommer antingen att behålla eller förlora sin subvention.

## Mer hälsa för pengarna

Syftet med läkemedelsgenomgångarna är att få ut så mycket hälsa som möjligt av varje skattekrona som går till läkemedel. Vi sorterar ut de läkemedel som inte ger tillräcklig nytta ställd i relation till vad de kostar. Det innebär inte att vi bara ska ha billiga läkemedel i förmånssystemet. Har läkemedlet tillräckligt positiva effekter på människors hälsa och livskvalitet samt på samhällsekonomin i stort, då får de också kosta.

## Tre principer för beslut

Vi ska vid beslut om subvention av ett läkemedel bland annat bedöma om det är kostnadseffektivt, vilket innebär att vi väger nyttan av läkemedlet mot kostnaden. I bedömningen ska kostnadseffektiviteten vägas samman med två andra principer: behovs- och solidaritetsprincipen som innebär att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper och människovärdesprincipen som innebär att vården ska respektera alla människors lika värde.

## 49 grupper ska granskas

I genomgången prövar vi läkemedlen sjukdomsområde för sjukdomsområde. Totalt omfattar genomgången 49 läkemedelsgrupper. Turordningen bestäms av hur stort försäljningsvärdet var i respektive grupp under 2003. TLV granskar först de läkemedel som sålde för mest pengar. På [www.tlv.se/genomgang](http://www.tlv.se/genomgang) presenteras vilka läkemedelsgrupper som granskas just nu, vilka läkemedel som ingår i genomgången med mera.

## Omfattande utredningsarbete

Innan vi fattar beslut genomför vi en omfattande utredning och analys av data om medicinsk effekt och kostnadseffektivitet, som vi ber företagen skicka in om sina läkemedel. Vi går också igenom den vetenskapliga, medicinska och hälsoekonomiska

litteratur som finns för den grupp av läkemedel som granskas. Vidare behöver vi ibland konstruera egna hälsoekonomiska modeller. Varje genomgång avslutas med att vi publicerar en slutrapport. Rapporten innehåller bland annat en redovisning av kunskapsläget om den aktuella läkemedelsgruppen. Till rapporten gör vi en sammanfattning som trycks separat.

### Granskas av utomstående

Den kunskapssammanställning av medicinsk effekt och hälsoekonomisk dokumentation som vi presenterar i slutrapporten har granskats av utomstående medicinska experter. Rapporten har också skickats för synpunkter till Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Läkemedelsverket och Socialstyrelsen. Berörda företag och patientorganisationer samt Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har också fått lämna synpunkter.

### Vad är ett kostnadseffektivt läkemedel?

När vi beslutar om ett läkemedel ska subventioneras ska vi bland annat bedöma om det är kostnadseffektivt. Enklare uttryckt om läkemedlet är prisvärt – det vill säga om behandling med läkemedlet kostar en för samhället rimlig summa pengar i förhållande till de hälsovinster som det ger. Läkemedelsnotan är alltså inget bra mått på om vi använder tillräckligt mycket och rätt läkemedel. Det viktiga är i stället att användningen av ett läkemedel är kostnadseffektiv, inte bara för sjukvården, utan för samhället i stort. Att ta reda på hur kostnadseffektivt ett läkemedel är ger oss ett underlag för att kunna prioritera och därmed använda resurserna på bästa sätt.

### Nyttan vägs mot kostnaden

Vad betyder det då att användningen av ett läkemedel är kostnadseffektiv? För det första betyder det inte att alla billiga läkemedel är kostnadseffektiva, medan dyra inte är det. När vi räknar ut om ett läkemedel är kostnadseffektivt, lägger vi först ihop alla kostnader som är förknippade med att använda läkemedlet. Det är först och främst priset på produkten. Kostnader kan också uppstå om patienten måste besöka läkare för att få läkemedlet, om ytterligare sjukvårdsinsatser krävs, om läkemedlet ger biverkningar med mera.

Sen väger vi den totala kostnaden mot den nytta läkemedlet för med sig, främst i form av bot, lindring och ökad livskvalitet för patienten. Vi räknar också in att användningen av läkemedlet kanske innebär besparingar på andra ställen inom sjukvården genom att patienten inte behöver besöka läkare så ofta, inte behöver läggas in på sjukhus, inte behöver opereras med mera. Det räcker dock inte för att få ett samhällsperspektiv. Vi väger också in om läkemedlet gör att patienten kan arbeta och försörja sig i stället för att vara sjukskriven och kanske förtidspensioneras. Här hamnar vinsterna både hos den enskilda människan, i produktionen och hos staten som slipper utgifter för sjukskrivning och förtidspensionering.

Om patienten är äldre kanske användningen leder till att hon eller han klarar sig bättre själv utan så mycket hjälp från kommunens äldreomsorg eller av anhöriga. Det är en samhällsekonomisk vinst som sätts på plussidan i en kostnadseffektivitetsanalys.

### **Behöver inte leda till besparingar**

Ibland händer det att de goda effekterna av ett läkemedel är så stora att de helt väger upp alla kostnader. Behandlingen är då kostnadsbesparande. Men så höga krav ställer vi inte för att anse att användningen av ett läkemedel är kostnadseffektiv, det vill säga har det en rimlig kostnad i förhållande till effekten och bör det subventioneras. Att människor blir friska, slipper ha ont och kan leva ett mer normalt liv genom att ta ett läkemedel har ett stort värde som samhället är berett att betala för.

## 2 Sammanfattning

TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, har genomfört en genomgång av gruppen antidepressiva läkemedel. Genomgången presenterades i december 2008. Det här är en sammanfattning av rapporten som finns att ladda ned på [www.tlv.se/depression](http://www.tlv.se/depression) och den går också att beställa via [registrator@tlv.se](mailto:registrator@tlv.se)

### Antidepressiva läkemedels användningsområde

Antidepressiva läkemedel används inte bara för behandling av depression utan även av olika ångestsymtom. Ångest är dessutom ofta en del av symtombilden vid depression. Vi belyser läkemedlens användning både vid depression och ångest men har i värderingen av dem lagt tyngdpunkten på behandling av depression.

I gruppen finns både gamla och nya läkemedel. Användningen domineras av de så kallade SSRI-läkemedlen, som representerar två tredjedelar av användningen och innehåller flera kända varumärken, till exempel Cipramil och Zoloft.

### Så mycket hälsa som möjligt för skattepengarna

Genomgången av depressionsläkemedel är en del av TLVs genomgång av hela läkemedelssortimentet. Målet med genomgången är att se om läkemedlen även i fortsättningen ska ingå i högkostnadsskyddet.

Tre principer ska enligt lagen om läkemedelsförmåner ligga till grund för vår bedömning om ett läkemedel ska subventioneras med statliga medel. Principerna är:

- kostnadseffektivitetsprincipen
- behovs- och solidaritetsprincipen
- människovärdesprincipen.

För att bedöma om användningen av ett läkemedel är kostnadseffektiv väger vi nyttan mot kostnaden ur ett samhällsperspektiv. Vi väger också in att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser. Alla människors lika värde ingår också i vår avvägning.

Syftet med vårt arbete är att få ut så mycket hälsa som möjligt för de skattepengar som går till läkemedel. Våra granskningar frigör pengar som kan användas till andra angelägna områden inom hälso- och sjukvården.

## Den femte genomgången

Det här är den femte granskningen vi presenterar. Den första belyste migränläkemedel och blev klar 2005. Därefter presenterade vi en granskning av läkemedel mot magsyra-relaterade sjukdomar, sedan en om av läkemedel mot astma, KOL och hosta, därefter en om läkemedel mot högt blodtryck.

Du kan läsa mer om dessa och om de genomgångar som pågår på vår webbplats [www.tlv.se/genomgang](http://www.tlv.se/genomgang)

## Vad är depression och ångest?

Depression är ett ord som används i många olika sammanhang och som kan ha många olika betydelser. I medicinskt sammanhang används depression för att ange en samling symtom som ofta förekommer tillsammans, men där orsaken kan vara olika.

Depression kännetecknas av långdragna perioder med svår nedstämdhet, känslor av meningslöshet och hopplöshet. För att läkare ska tala om och ställa diagnosen ”egentlig depression”, krävs även att patienten har svårigheter i arbetslivet och privatlivet.

Många patienter med depression lider även av ångest. Ångest kan beskrivas som en grupp specifika, obehagliga symtom som liknar reaktionerna på skräck och fruktan. Det upplevda hotet kan vara såväl yttre som inre. Till ångestområdet räknas även fobier, panikattacker, tvångstankar och tvångshandlingar.

## 4 till 10 procent uppfyller kriterierna för depression

Depressionssjukdomar är en av de vanligaste orsakerna till ohälsa, produktivitsbortfall och arbetsoförmåga i hela världen. Sverige är inget undantag. Sjukdomarna medför stora förluster av livskvalitet, både för de drabbade och för deras närstående. Man räknar med att 4–10 procent av den vuxna befolkningen i Sverige uppfyller kriterierna för depression. Andelen kvinnor är dubbelt så hög som andelen män. De som drabbats av depression drabbas ofta igen, minst ytterligare en gång i livet. Depression kan vidare vara kopplat till svåra kroppsliga sjukdomar som cancer och hjärt-kärlsjukdomar. Många som drabbas har även andra psykiska störningar.

## 700 000 människor behandlades 2007

Enligt de senaste beräkningarna är den årliga samhällskostnaden för depression och ångest i Sverige omkring 40 miljarder kronor. De samhällskostnader som dessa sjukdomar orsakar är kostnader för sjukvård, inklusive läkemedel, sjukskrivning, förtidspensionering och även i form av för tidig död. Varje år tar drygt 1 000 människor i Sverige sitt liv, en stor andel till följd av depression. Inte ens hälften så många per år avlider i trafiken.

Något över 700 000 människor behandlades med antidepressiva läkemedel under 2007. Enligt en undersökning av Socialstyrelsen är användningen inte orimligt stor, men det

finns sannolikt både överbehandling av vissa patientgrupper och underbehandling av andra.

Kostnaden för antidepressiva läkemedel under 2007 var 990 miljoner kronor och samhället subventionerade dem med 660 miljoner kronor, vilket var drygt 3 procent av den totala läkemedelssubventionen i Sverige. Besluten i denna genomgång frigör 40 miljoner kronor per år.

### **SSRI-läkemedel dominerar**

Det finns olika sätt att behandla depression och ångest. Läkemedel är ett behandlingsalternativ, psykologisk behandling ett annat. Under våren 2009 kommer Socialstyrelsen att presentera nationella riktlinjer för behandling av depression och ångest. Med de nationella riktlinjerna sätts läkemedelsbehandlingen i ett större sammanhang. Vårt uppdrag är att ta ställning till vilka depressionsläkemedel som ska ingå i högkostnads-skyddet. Vi har granskat de 17 läkemedelssubstanser som ingår ATC-systemets grupp antidepressiva läkemedel, N06A.

Fram till 1980-talet användes framför allt så kallade tricykliska, antidepressiva läkemedel. Dessa läkemedel är effektiva men kan ha besvärande biverkningar. Under 1980-talet lanserades nya antidepressiva läkemedel inom en klass som benämns SSRI-läkemedel. Ett av de första var Prozac, som i Sverige säljs under namnet Fontex. Även dessa läkemedel är effektiva men har inte lika besvärande biverkningar som de tricykliska. Det ledde till en kraftigt ökad användning av antidepressiva läkemedel under 1990-talet. Ytterligare substanser har tillkommit, till exempel mirtazapin (Remeron och Remeron-S), venlafaxin (Efexor) och duloxetin (Cymbalta). Användningen av antidepressiva läkemedel har fortsatt att öka under 2000-talet, men inte som på 1990-talet. SSRI-läkemedel står för den stora användningen. De utgjorde 2006 nästan 70 procent av volymen i gruppen antidepressiva läkemedel.

### **En egen metaanalys och en egen hälsoekonomisk analys**

Det har gjorts ett mycket stort antal kliniska studier som belyser effekten av antidepressiva läkemedel. Faktamaterialet är mycket omfattande men samtidigt svårtolkat och alltför motsägelsefullt för att ge svar på frågor om det finns effektskillnader mellan dessa läkemedel.

Som ett komplement till befintliga genomgångar har vi gjort en egen genomgång och analys, inriktade på hur många patienter som tillfrisknar av behandling med antidepressiva läkemedel. Analysen bygger på uppgifter om 20 000 patienter som behandlas för depression.

Vi behövde också göra en hälsoekonomisk analys för att få en bild av hur kostnadseffektiv behandlingen med antidepressiva läkemedel mot depression är i Sverige.

### SSRI i första hand. Viktigt med sortimentsbredd

Enligt gällande rekommendationer ska behandling av depression inledas med SSRI-läkemedel. Det stämmer också med vad vi har funnit vara mest kostnadseffektivt. Vi konstaterar dock att inte ens hälften av patienterna (endast 40–50 procent) får en tillfredställande effekt av det läkemedel som först sätts in i behandlingen. För en del uteblir effekten. För andra kan läkemedlet visserligen ge effekt men på grund av bland annat biverkningar är det ganska vanligt att patienter avbryter sin behandling. Ett byte till ett annat läkemedel kan ge effekt, oavsett om man bytt skett till ett läkemedel inom samma klass eller till ett läkemedel i en annan klass. Av detta skäl är det viktigt att det finns flera substanser inom högkostnadsskyddet att välja mellan.

Sammantaget konstaterar vi att antidepressiva läkemedel har effekt i behandling av depression, men att det finns effektskillnader mellan olika substanser. I en analys begränsad till de fyra SSRI-preparat som har generiska alternativ (läkemedelskopior), finns i praktiken ingen effektmässig skillnad. I vår hälsoekonomiska analys pekar resultatet på en något bättre effekt för SSRI-substansen escitalopram (Ciprallex) än för de andra antidepressiva läkemedlen, när det gäller hur många patienter som har blivit friska. Modellen pekar även på en något lägre total samhällskostnad även om skillnaden är liten.

Den medicinska effekten av fluvoxamin (Fevarin) står däremot inte i proportion till aktuellt pris.

### Dyra originalläkemedel förlorar subvention – alla substanser utom en kvar i förmånen

För att så många som möjligt ska få tillfredställande effekt av behandling mot depression och ångest är det viktigt att det finns möjlighet att prova sig fram för att få bästa behandlingsresultat.

Det har vi tagit hänsyn till och beslutat att alla substanser i gruppen antidepressiva läkemedel även fortsättningsvis ska vara subventionerade, med undantag för SSRI-substansen fluvoxamin (Fevarin). Priset för fluvoxamin är väsentligt högre än för SSRI-kopior. Fluvoxamins medicinska effekter och egenskaper motiverar inte det högre priset.

Bland antidepressiva läkemedel finns både originalläkemedel, vars patent har löpt ut, och kopior som har samma medicinska effekt. Vår granskning visar att det finns stora prisskillnader mellan original och kopia. Vi ser också att läkare väljer att skriva ut ett dyrt original trots att det finns kopior med samma medicinska effekt till ett betydligt lägre pris. Det är inte kostnadseffektivt att subventionera de original vars patent har löpt ut, eftersom kopian är mycket billigare. En del original ger en behandlingskostnad per dag på drygt 9 kronor. Motsvarande kostnad för den billigaste kopian är inte ens 1 krona. Av detta skäl har vi beslutat att dyra original, som har billigare kopior, inte längre ska subventioneras.



Vi har vidare beslutat att det högsta priset för en tablett inom SSRI-gruppen ska vara 3 kronor i den mest försålda styrkan i förpackningsstorleken 100 tabletter. Inför detta valde flertalet företag att sänka priset på sitt original för att det även fortsättningsvis skulle vara subventionerat.

Besluten börjar gälla den 1 april 2009.

### **Dyrare läkemedel kan vara mer kostnadseffektiva**

Eftersom depression och ångest orsakar både lidande och minskad livskvalitet för de drabbade samt omfattande samhällskostnader, kan ganska små skillnader i effekt motivera de prisskillnader som finns. I relativa tal kan prisskillnaderna framstå som stora, men i absoluta tal, det vill säga i kronor och ören, är de små. Antidepressiva läkemedel tillhör med andra ord inte de dyrare läkemedlen.

Både våra och andras genomgångar tyder på att vissa nya, dyrare läkemedel kan ha en något bättre effekt och kostnadseffektivitet än äldre läkemedel.

### **Vården saknar beslutsunderlag för kostnadseffektiv behandling**

Depressionssjukdomarna är så vanliga att de bör betraktas som folkhälsoproblem. Läkemedelsbehandling kan bidra till att lindra följderna av depressionssjukdomarna men förutsättningen är väl genomtänkta val av antidepressiva läkemedel vid behandling av patienterna. En annan förutsättning för bästa läkemedelsanvändning är ett väl fungerande samarbete mellan vårdgivaren och patienten. Kostnaden för att fatta fel beslut kan bli hög, både i mänskliga och ekonomiska termer.

Vi konstaterar att det finns brister i det underlag som vården har för att fatta beslut om behandling – inte minst för att ställa läkemedel i relation till andra behandlingsformer.

Vår genomgång ger ansvariga inom vården mer kunskap om antidepressiva läkemedel. Men vi inser också att det finns mycket utforskat inom området depression och ångest och att mer kunskap om dessa läkemedel behövs för att patienter ska få en effektiv behandling.

## 3 Depression

Depression är ett ord som används i många olika sammanhang och som kan ha många olika betydelser. I medicinskt sammanhang används ordet för att beteckna ett syndrom, det vill säga en samling symtom som tenderar att förekomma tillsammans, men där orsaken till symtomen kan vara olika.

Nedstämdhet är en central komponent i det depressiva syndromet men även andra symtom ingår. Ångest förekommer hos flertalet deprimerade, vanligt är en ständig upplevelse av inre oro och vända. Dessutom tillkommer ofta ett minskat emotionellt engagemang.

Depressionssjukdomar är en av de vanligaste orsakerna till ohälsa, produktivitsbortfall och arbetsförmåga i världen. Sverige är inget undantag och depression orsakar stora kostnader såväl direkta (sjukvård, läkemedel) som indirekta (produktionsförluster, förtida död). Dessutom medför sjukdomen stora livskvalitetsförluster, både för den som är drabbad av sjukdomen och för de närstående.

### 3.1.1 Depression

Allt genomsyrande, långdragna perioder med nedstämdhet, känslor av meningslöshet och hopplöshet kännetecknar depressionssjukdomen. För det som kommit att kallas egentlig depression krävs också att den orsakar svårigheter i arbetslivet och privatlivet ([1], s 15).

Det finns flera olika system för att diagnostisera depression. Flera former av skalor och intervjuinstrument används för att fastställa förekomsten av depression. De vanligaste skalorna är Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) och Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Den vanligaste självskattningsskalan är Beck Depression Inventory (BDI) ([1], s 48 ff).

Man räknar med att vid en viss tidpunkt uppfyller mellan 4 och 10 procent av den vuxna befolkningen kriterierna för depression. Andelen bland kvinnor är ungefär dubbelt så stor som bland män [1]. För bipolär depression (se vidare nedan) är förekomsten 1–2 procent. Här finns ingen uttalad skillnad mellan män och kvinnor. Livstidsrisken för att drabbas av en egentlig (unipolär, se vidare nedan) depression anges ofta till 17–18 procent [1]. Det finns studier som talar för att depression under senare år blivit vanligare och att debuten inträffar i lägre åldrar ([1], s 74).

De flesta som drabbas av depression får minst ytterligare en sjukdomsepisod senare i livet [1], [2]. Många personer med depression har också andra psykiska störningar, speciellt olika ångestillstånd, missbruk och personlighetsstörningar. Oftast debuterar ångestillstånden tidsmässigt före depressionen. Patienter med depression har ofta även kroppsliga sjukdomar, exempelvis diabetes, hjärt-kärlsjukdom, multipel skleros och andra neurologiska sjukdomar.

Depressionssjukdomar kan delas in i olika undergrupper med avseende på sjukdomens karaktär. En huvudindelning kan göras mellan unipolär och bipolär sjukdom. Patienter med unipolär sjukdom har endast en typ av sjukdomsepisod, som kännetecknas av nedstämdhet. De med bipolär sjukdom har även en manisk sjukdomsepisod, som kännetecknas av förhöjd sinnesstämning, expansiva planer, snabba associationer, försämrat omdöme och gränslöshet i nya kontakter. I svårare former förekommer även vanföreställningar och aggressivitet. Patienter i manisk episod har begränsad eller obefintlig sjukdomsinsikt.

### 3.1.2 Ångest

Följande beskrivning av ångest är hämtad från SBU [3]. Inom psykiatrin betecknar ångest en grupp ospecifika, obehagliga symtom som liknar upplevelserna av och reaktionerna på skräck och fruktan. I den svenska översättningen av de diagnostiska kriterierna i Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, DSM-IV, definieras ångest som olustkänslor eller somatiska spänningssymtom inför förväntad fara eller olycka. Det upplevda hotet kan vara såväl yttre som inre. Till ångestområdet räknas även fobier som definieras som bestående irrationell rädsla för en särskild företeelse, aktivitet eller situation vilket resulterar i en stark önskan att undvika den fruktade företeelsen, aktiviteten eller situationen.

Till ångestsyndromet räknas förutom ångest även:

- panikattacker – avgränsade hastigt påkommande attacker av intensiv rädsla, fruktan eller skräck som ofta förenas med undergångskänslor
- tvångstankar – återkommande envist påträngande meningslösa idéer, tankar, bilder eller impulser, som inte upplevs som medvetet framkallade utan snarare som idéer som tränger in i medvetandet
- tvångshandlingar – upprepat beteende som förefaller målinriktat och som utförs som svar på en tvångstanke eller i enlighet med vissa regler eller på ett stereotypt sätt.

Indelningen i syndrom baseras på observationer och inte på någon kunskap om bakomliggande mekanismer. Det finns heller inga kända biologiska markörer som kan användas för att ställa diagnosen.

Ångestsyndromen har i regel ett mycket långdraget spontanförlopp, oftast med

kvarstående symtom under många år. Långtidsutfallet av behandling är därför av stor betydelse. Patienter med ångest har ofta andra sjukdomar, såväl kroppsliga som neurologiska.

## 3.2 Stora förluster av livskvalitet

Depression är en sjukdom som på ett genomgripande sätt ingriper i patientens livssituation. Den kan därigenom ge upphov till mycket stora förluster i livskvalitet. En systematisk bedömning av vilka livskvalitetsförluster en sjukdom ger upphov till kräver bedömning och sammanvägning av flera olika faktorer, där de viktigaste är sjukdomens påverkan på dödlighet, funktion och autonomi. Kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) är, åtminstone i idealfallet, en sammanvägning av alla dessa faktorer från patientens perspektiv och därför särskilt intressant när vi vill studera livskvalitetsförluster.

### 3.2.1 Livskvalitet

Det finns en ganska omfattande litteratur om livskvalitet och social funktion vid depression, men få systematiska genomgångar. Förutom SBU:s rapport finns en systematisk litteraturöversikt om livskvalitet i egentlig depression av Papakostas och medarbetare [4] och en om social funktion och depression av Hirschfeld och medarbetare [5]. Pincus och Petit [6] har gjort en översikt av ”sjukdomsbelastning” (*burden of disease*) vid depression där livskvalitet är en komponent.

Den entydiga bilden är att depression för många är ett kraftigt invalidiserande tillstånd. Papakostas och medarbetare konstaterar att depression är den ledande orsaken till funktionsnedsättning i västvärlden i dag. Deprimerade har störningar vad gäller både funktion i arbetet, vilket bland annat leder till ökad sjukskrivning och utslagning från arbetsmarknaden, och på fritiden. Stigmatiseringen, det vill säga de negativa sociala konsekvenserna av att identifiera någon som psykiskt sjuk, antas spela en roll i sammanhanget [1].

Relationer, sexualitet, äktenskap och förhållande till barn påverkas negativt av depression, likaså den privata ekonomin. Deprimerade löper större risk att genomgå en skilsmässa än icke-deprimerade. Det är också mindre sannolikt att de fullföljer en utbildning. SBU påpekar att orsakssambanden dock inte kan fastställas säkert. Det kan vara samma bakomliggande orsak (till exempel svåra uppväxtförhållanden eller stress) som leder både till depression och till exempelvis skilsmässa.

SBU kommenterar att det skrivits anmärkningsvärt lite om anhörigbelastningen vid depression. För även de som lever med en deprimerad påverkas ofta kraftigt. En grupp som kanske är särskilt utsatt är barn till deprimerade. Att vara barn till en deprimerad förälder medför en kraftigt ökad risk för att själv drabbas av depression. Så många

som uppåt 40 procent av barnen till deprimerade kommer att drabbas av depression före 20 års ålder.

Livskvalitet och funktion påverkas ofta mer av depression än av många andra kroniska sjukdomar. Funktionsnedsättningen av depression är lika stor eller större än den av åtta andra studerade kroniska, somatiska, sjukdomar (bland annat diabetes och artros). Det är bara patienter med akut kranskärslssjukdom som är mer sängliggande än deprimerade patienter [5].

### 3.2.2 Dödlighet

Förutom nedsatt livskvalitet löper personer med depression en ökad risk för förtida död. De har upp till fördubblad dödlighet jämfört med den övriga befolkningen [7], även om den exakta nivån förefaller att vara långt ifrån klarlagd [8]. Denna överdödlighet är ett resultat av både självmord och påverkan på det allmänna hälsotillståndet framför allt i form av hjärt-kärlsjukdomar, vilket även SBU konstaterar i sin rapport.

SBU refererar i sin genomgång till en WHO-studie som konstaterar att mer än 800 000 människor dör av självmord varje år. Av dem har minst 90 procent haft en psykisk sjukdom, varav merparten haft depression, före frånfallet. I Sverige har antalet självmord under de senaste åren varit cirka 1 300–1 500 [9].

Antalet självmord i Sverige, liksom i hela västvärlden, är sjunkande. Den ökade användningen av antidepressiva läkemedel kan förmodas ha bidragit till detta. Tidig forskning visade att för dem som någon gång fått sjukhusvård för depression är självmordsrisken så hög som 15 procent, vid särskilt svår depression till och med ännu högre [10]. Nyare forskning tycks visa att den siffran är för hög, åtminstone för dagens öppenvårdspatienter. Livstidsrisken för denna grupp tycks snarare ligga mellan 2 och 6 procent [11].

### 3.2.3 Livskvalitet uttryckt i kvalitetsjusterade levnadsår (QALY)

Kvalitetsjusterade levnadsår är ett etablerat sätt att beskriva hälsans båda dimensioner, kvalitet och varaktighet, med ett enda mått. Ett år med bästa tänkbara hälsa får kvalitetsvikten ett, medan ett år med någon nedsättning i hälsan får en vikt som är mindre än ett. Vi har låtit genomföra en systematisk genomgång av litteraturen angående livskvalitetsvikter vid depression och ångest [12]. Tjugo studier med närmare 7 400 personer ingick. Artiklarna analyserades med avseende på studieupplägg, hälsotillstånd i studien, svårighetsgrad samt metod för livskvalitetsskattning. Resultaten är huvudsakligen baserade på svar från personer med självupplevda hälsotillstånd och till en mindre del på svar där den tillfrågade tar ställning till ett beskrivet hälsotillstånd.

För att skatta vikterna hade tolv olika metoder använts. De vanligaste var standard gamble och EQ-5D. Standard gamble är en så kallad *direkt* metod där nyttovikten mäts

direkt hos den tillfrågade personen. EQ-5D är en *indirekt* metod där man först skattar hälsotillståndets svårighetsgrad med hjälp av frågeformuläret EQ-5D och sedan hämtar nyttovikten för hälsotillståndet från en tabell. Genomgången visade att sjukdomens svårighetsgrad var positivt korrelerad med QALY-vikten, vilket stärker tilltron till mätningarna.

De teoretiskt sett bästa vikterna får man genom att använda standard gamble på en verklig patientpopulation. De två studier som därmed skulle ha högst validitet är den av Wells [13], som visar en vikt på 0,94 för mild depression, och den av Revicki och Wood [14] som visar en genomsnittlig vikt på 0,30 för obehandlad svår depression och 0,55–0,63 för måttlig depression. Från den senare studien kan noteras att en fjärdedel av patienterna ansåg att deras tillstånd var värre än att vara död. Bland patienter som nått remission och inte hade någon underhållsbehandling uppmätte Revicki och Wood en livskvalitetsvikt på i genomsnitt 0,86.

För ångest identifierades inte någon studie där denna metod använts.

Två viktiga svenska studier har tillkommit sedan genomgången gjordes. Sobocki och medarbetare [15] följde under sex månader patienter som behandlas för depression i svensk primärvård. Livskvalitetsvikter mättes med EQ-5D. När patienterna startade sin behandling hade de i genomsnitt en livskvalitetsvikt på 0,47. Efter sex månader var den genomsnittliga livskvalitetsvikten 0,81 för patienter som tillfrisknat och 0,57 för dem som inte tillfrisknat. Antalet patienter i studien var 447, samtliga 18 år och äldre.

von Knorring och medarbetare [16] följde drygt 1 000 svenska patienter under behandling för egentlig depression. Patienterna var över 18 år (genomsnittsalder 48,4 år). Livskvalitetsvikterna fastställdes med hjälp av EQ-5D. Patienterna hade en genomsnittlig livskvalitetsvikt på 0,61 när de började sin behandling. Efter två år hade de patienter som svarat på behandlingen (50 procent sänkning av MADRS-poäng) en genomsnittlig livskvalitetsvikt på 0,81 jämfört med 0,70 för dem som inte svarat.

Vi bedömer att Sobocki och medarbetare och von Knorring och medarbetare är de studier som har högst validitet för våra syften. Det stärks också av samstämmigheten med resultaten från Revicki och Wood.

### 3.3 Stora kostnader

Depression och ångest är sjukdomar som förutom lidande ger upphov till stora kostnader och ekonomiska förluster för såväl individ som samhälle. En beskrivning av den samhällsekonomiska kostnaden är relevant ur en beslutsfattarens synvinkel genom att den visar hur stora resursförluster en sjukdom förorsakar samhället.

De kostnader en sjukdom ger upphov till brukar delas in i *direkta* och *indirekta*. Direkta

kostnader är de som har att göra med sjukdomens behandling, som sjukvårdsbesök och läkemedel. Indirekta kostnader är de resursförluster som uppkommer genom att patienten inte kan arbeta (morbidityskostnader) eller dör i förtid (mortalitetskostnader).

SBU redovisar i sina rapporter om depression och ångest de samhällsekonomiska kostnaderna. Redovisningarna byggde på systematiska sökningar av litteraturen fram till januari 2002 respektive februari 2005. Vi har kompletterat SBU:s material med sökningar fram till den 31 mars 2008. Här ges en kort sammanfattning av resultatet. Hela underlaget redovisas i en separat bilaga som är tillgänglig på [www.tlv.se/depression](http://www.tlv.se/depression), men som även går att beställa från TLV.

### 3.3.1 Depression

Det är obestridligt att depression leder till stora samhällsekonomiska kostnader. Den senast publicerade svenska studien redovisar en total kostnad om 32,5 miljarder kronor [17]. Läkemedel stod för tre procent av denna kostnad. De studier som har gjorts i jämförbara länder kommer överlag fram till likartade kostnader. I dessa studier har nationella register använts som underlag för kostnadsberäkningarna. Två nya, välgjorda svenska studier som i stället prospektivt följt en grupp patienter har visat på kostnader som i det ena fallet uppgår till drygt 360 000 under två år, respektive drygt 50 000 kronor under sex månader. De indirekta kostnaderna stod för 87 respektive 74 procent och läkemedel för 5 procent.

Två gemensamma nämnare i samtliga studier är att de indirekta kostnaderna är betydligt högre än de direkta och att kostnaden för läkemedel är en liten del av de totala kostnaderna.

### 3.3.2 Ångest

I SBU:s rapport om behandling av ångestsyndrom refererades till studier som beräknade de samhällsekonomiska kostnaderna för ångestsyndromen i Sverige 1996 till cirka 20 miljarder kronor.

Man hänvisade också till en rad studier som pekade på att ångestsyndromen är förknippade med avsevärda vårdkostnader, varav en stor andel avser somatisk vård. Man identifierade färre studier av indirekta kostnader för ångestsyndrom, men de få studier som fanns pekade på stora ekonomiska effekter på grund av nedsatt arbetsförmåga. Efter SBU:s rapport har endast en studie tillkommit som beräknar kostnaden för ångest i Sverige. Andlin-Sobocki och medarbetare [18] beräknade i en modellstudie den samhällsekonomiska kostnaden för ångest i de 25 EU-länderna samt Island, Norge och Schweiz 2004 till 375 miljarder kronor. För Sverige uppgick kostnaden till 12 miljarder kronor. Det ångestsyndrom som var dyrast per patient var generaliserat ångestsyndrom.

### 3.4 Antidepressiva läkemedel

De läkemedel som omfattas av vår genomgång är de i Sverige godkända läkemedel som ingår i ATC-systemets grupp antidepressiva medel (ATC-kod N06A). Samtliga läkemedel i gruppen är avsedda för behandling av depression, men många används även för behandling av olika ångesttillstånd. Dessutom används några av medlen för behandling av bulimia nervosa och några för behandling av smärta. När vi ska ta ställning till fortsatt subvention för de enskilda läkemedlen måste vi även ta hänsyn till eventuell behandling av olika typer av ångestsyndrom.

Läkemedlen utövar sin effekt genom att påverka omsättningen av signalsubstanser i centrala nervsystemet – noradrenalin, serotonin och dopamin. Mycket förenklat kan man säga att hur ett läkemedel påverkar de olika signalsubstanserna verkar ha mindre betydelse för vilken effekt det har på sjukdomen, men större betydelse för vilka bief effekter det ger upphov till. Även om man på populationsbasis inte ser skillnad mellan två läkemedel med olika biverkningsprofil i andel botade patienter, kan biverkningsprofilen ha betydelse för vilket läkemedel som är mest lämpat för en enskild patient. Patienter kan ha olika sätt att värdera läkemedlens effekter och bief effekter.

Gruppen antidepressiva innehåller 17 substanser vilka kan delas upp i undergrupper, bland annat med hänsyn till verkningsmekanism. ATC-systemet innehåller fyra sådana undergrupper. I den fjärde undergruppen kan man göra en vidare uppdelning med hänsyn till verkningsmekanism. Läkemedlen som ingår i genomgången och den indelning av dem som vi använder oss av visas i Tabell 1.

**Tabell 1.** Läkemedel i genomgången av antidepressiva läkemedel

#### TCA – tricykliska antidepressiva

ATC-kod	substansnamn	Läkemedelsnamn
N06AA04	klomipramin	Anafranil – Novartis + generika
N06AA06	trimipramin	Surmontil – Sanofi Aventis
N06AA09	amitriptylin	Saroten – Lundbeck Tryptizol – MSD
N06AA10	nortriptylin	Sensaval – Lundbeck
N06AA21	maprotilin	Ludiomil – Novartis + generika

#### SSRI – selektiva serotoninåterupptagshämmare

ATC-kod	substansnamn	Läkemedelsnamn
N06AB03	fluoxetin	Fontex – Lilly + generika
N06AB04	citalopram	Cipramil – Lundbeck + generika
N06AB05	paroxetin	Seroxat – GlaxoSK + generika
N06AB06	sertralín	Zoloft – Pfizer + generika
N06AB08	fluvoxamin	Fevarin – Solvay Pharma
N06AB10	escitalopram	Ciprallex – Lundbeck

#### MAO-hämmare – monoaminoxidashämmare

ATC-kod	substansnamn	Läkemedelsnamn
N06AG02	moklobemid	Aurorix – Roche + generika



**Alfa2-antagonister**

ATC-kod	Substansnamn	Läkemedelsnamn
N06AX03	mianserin	Tolvon – Organon + generika
N06AX11	mirtazapin	Remeron – Organon + generika

**SNRI – serotonin noradrenalinåterupptagshämmare**

ATC-kod	Substansnamn	Läkemedelsnamn
N06AX16	venlafaxin	Efexor – Wyeth
N06AX21	duloxetin	Cymbalta – Lilly

**NRI – noradrenalinåterupptagshämmare**

ATC-kod	Substansnamn	Läkemedelsnamn
N06AX18	reboxetin	Edronax – Pfizer

**3.4.1 Antidepressiva används inte bara mot depression**

Som tidigare redovisats är samtliga läkemedel i den grupp vi går igenom godkända för behandling av depression, men några av dem är även godkända för behandling av olika ångesttillstånd, vilket framgår av Tabell 2. I tabellen redovisas förutom godkända indikationer, även användningsområden som dokumenterats i välgjorda, publicerade studier.

**Tabell 2. Godkända och väldokumenterade indikationer för läkemedlen i gruppen antidepressiva (N06A)**

		Depression	Profylax	Tvångs-syndrom	Panik-syndrom	Social fobi	Generaliserat ångestsyndrom (GAD)	Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)	Bulimi
N06AA04	klomipramin	X		X	X			X	
N06AA06	trimipramin	X							
N06AA09	amitriptylin	X	O						
N06AA10	nortriptylin	X							
N06AA21	maprotilin	X							
N06AB03	fluoxetin	X	O	X					X
N06AB04	citalopram	X	X	X	X				
N06AB05	paroxetin	X	O	X	X	X	X	X	
N06AB06	sertralin	X	X	X	X	X		X	
N06AB08	fluvoxamin	X		X					
N06AB10	escitalopram	X	O		X	X	X		
N06AG02	moklobemid	X				X			
N06AX03	mianserin	X							
N06AX11	mirtazapin	X	O						
N06AX16	venlafaxin	X	X	O	X	X	X		
N06AX18	reboxetin	X	O						
N06AX21	duloxetin	X	O				X		

X = godkänd indikation

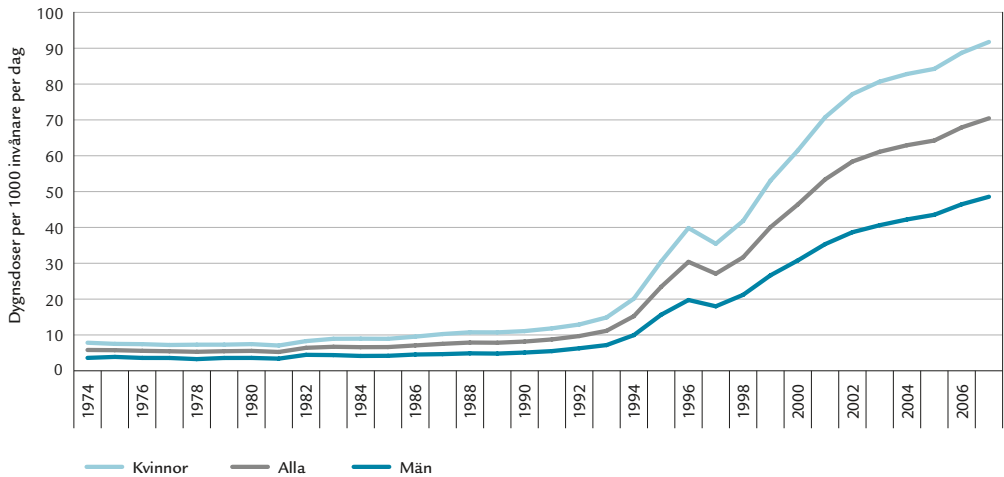
O = användning för vilket det finns stöd i publicerade välgjorda studier

Vi har i sammanställningen inte tagit med indikationer rörande smärta

### 3.4.2 Kraftigt ökad användning

Ser man på försäljningen av läkemedel mot depression i ett längre perspektiv kan man för ett antal år notera en begränsad och förhållandevis stabil försäljningsvolym (Figur 1). Försäljningsvolymen ökar långsamt under 1980-talet för att under 1990-talet övergå i en snabb tillväxt i och med att SSRI-läkemedlen blir tillgängliga. Försäljningen har sedan fortsatt att öka, även om takten avtagit under de senaste åren.

Figur 1. Försäljningsutvecklingen för antidepressiva läkemedel 1974–2006



Källa: Socialstyrelsen – Antidepressiva läkemedel vid psykisk ohälsa. Studier av praxis i primärvården [19]

Försäljningen under 2000-talet fortsätter att öka. Den domineras kraftigt av SSRI-läkemedlen som 2007 svarade för två tredjedelar av försäljningsvolymen i DDD (Tabell 3). De nyare medlen visar en snabbare försäljningsökning än de äldre. Mellan 2000 och 2007 har försäljningen av mirtazapin tredubblats, för venlafaxin i det närmaste fördubblats och försäljningen av det senast introducerade läkemedlet duloxetin ökar snabbt.

Tabell 3. Försäljning av antidepressiva läkemedel inom läkemedelsförmånerna – miljoner DDD under åren 2000–2007.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
N06AA - tricykliska	12,5	12,3	12,4	12,4	12,3	12,4	12,2	11,9
N06AB - SSRI	114,3	131,6	143,8	150,1	154,4	156,3	163,8	169,5
N06AX11 - mirtazapin	7,5	10,2	13,2	15,7	17,3	18,7	20,8	22,8
N06AX16 - venlafaxin	10,9	14,2	15,9	17,2	18,1	19,0	19,9	20,9
N06AX21 - duloxetin					0,0	1,0	3,7	5,7
N06A - övriga	5,0	4,7	4,6	4,1	4,1	4,0	3,8	3,7
	150,0	173,1	189,9	199,4	206,2	211,3	224,2	234,3

Det bör påpekas att försäljningsstatistiken speglar den totala användningen av läkemedlen, det vill säga inte bara depression och ångest utan även smärta. Några uppgifter om hur försäljningen är fördelad på olika diagnoser har vi inte tillgång till.

Socialstyrelsen har undersökt användningen av antidepressiva i primärvården [19]. Man bedömer att den totala förskrivningen av läkemedel inte kan anses vara orimligt stor i förhållande till förekomsten av de psykiatriska tillstånd de är avsedda att behandla. Det finns däremot brister när det gäller hur psykiatriska tillstånd diagnostiseras och dokumenteras, vilket kan bidra till både överbehandling av vissa patientgrupper och underbehandling av andra, ett mönster som återfinns också i internationella studier av vårdkonsumtion [20].

Vi har själva undersökt försäljningen av antidepressiva läkemedel till personer över 80 år inom öppenvården under ett år (oktober 2005–oktober 2006). Försäljningen kan uttryckas i antalet definierade dygnsdoser per tusen invånare och dag (DDD/TIND). Försäljningen i olika kommuner varierade från 82 till 282 DDD/TIND att jämföras med genomsnittet för riket 165 DDD/TIND.

Försäljning kan även jämföras med ”normal” förekomst av depression hos äldre. I Sverige har två studier utförts på senare tid för individer över 80 år. Bergdahl och medarbetare [21] har gjort en studie bland 319 individer i Umeå i åldern 85, 90 och 95 år. Pålsson och medarbetare vid Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg har gjort en studie med 392 individer i åldern 70–85 år [22]. Bergdahls studie redovisar en depressionsförekomst på 168/1 000 vid 85 år, 341/1 000 vid 90 år och 323/1 000 vid 95 år, Pålssons studie redovisar en förekomst på 130/1 000 vid 85 år. Utifrån antagandet att den andel individer som blir äldre än 80 år snarare blir 85 än 90 år antar vi att prevalensen för depression bör ligga runt 150/1 000 för individer över 80 år.

Försäljningssiffrorna står alltså av allt att döma inte i något motsatsförhållande till de bedömningar Socialstyrelsen kommit fram till rörande användningen av antidepressiva i primärvården. Den är för stor i vissa kommuner och för liten i andra, men i genomsnitt ganska rimlig, sett till förekomsten av depression.

### 3.5 Behandlingsrekommendationer för läkemedel vid depression

Läkemedelsverket har utarbetat en behandlingsrekommendation för depression baserad på en workshop som hölls i januari 2004 [23]. I behandlingen av lindriga och måttliga depressioner fann Läkemedelsverket att på gruppnivå förelåg inga säkerställda skillnader i effekt mellan olika antidepressiva. På individnivå förekommer emellertid att patienter som inte svarat på ett preparat svarar på andra, såväl inom som utom samma läkemedelsklass. I behandlingen av svårare depressioner ansåg Läkemedelsverket att klomipramin och amitriptylin är effektivare än SSRI-preparat.

Vid måttlig och lindrig depression rekommenderas i första hand SSRI-läkemedel. Mirtazapin och mianserin framhålls som alternativ för patienter som har svårt att tolerera biverkningarna hos SSRI-läkemedlen. Klomipramin och amitriptylin bör förbehållas patienter med svårare depressioner. Hos dem har troligtvis även venlafaxin bättre effekt än SSRI-läkemedel.

Läkemedelsverket framhåller att läkemedel bör väljas med hänsyn till depressionens karaktär och vilka biverkningar patienten kan vara känslig för.

I de behandlingsrekommendationer som NICE utarbetat kan vi notera bland annat att i rutinsjukvård är SSRI förstahandsvalet då de är lika effektiva som tricykliska. Risker för att patienten ska avbryta behandlingen är också mindre. För patienter som inte svarar på eller inte tolererar behandling med ett första SSRI-läkemedel rekommenderas byte till ett annat läkemedel i monoterapi. Lämpliga alternativ vid byte är annat SSRI-läkemedel, eller mirtazapin, men man kan överväga även andra alternativ som moklobemid, reboxetin och lofepramin. För svårare depressioner kan man även överväga tricykliska antidepressiva och venlafaxin [24].

I behandlingsrekommendationerna påtalar NICE vikten av att inför förskrivningen ta ställning till riskerna för biverkningar. Vid förskrivning av tricykliska ska man vara observant på eventuella biverkningar. Rekommendationerna ger uttryck för att en påtaglig försiktighet ska iakttas vid förskrivning av venlafaxin. Skälet är den engelska läkemedelsmyndighetens inställning till riskerna vid en överdosering av läkemedlet och den blodtrycksökning som venlafaxin kan ge upphov till.

### 3.6 Andra behandlingar

Depression och ångest kan, förutom med läkemedel, behandlas med flera olika slags psykologiska behandlingar, som har väl dokumenterad effekt. Vid akutbehandling av lindriga och måttliga depressioner är psykologisk behandling minst lika effektiv som läkemedelsbehandling [1, 24, 25]. Effekten uppträder visserligen senare, men sitter i längre. En gles, fortsatt psykoterapeutisk behandling minskar risken för återfall [1, 24].

En majoritet av patienterna verkar föredra någon form av samtalsterapi (enskilt eller i grupp) framför läkemedelsbehandling [26].

Vid svåra depressioner och vid psykotiska depressioner är läkemedel och elektrokonvulsiv behandling (ECT) effektivare än psykologisk behandling [1].

Effekten av johannesört är vetenskapligt bevisad vid kortvariga och lindriga depressioner. Biverkningarna tycks vara mildare än hos antidepressiva läkemedel, men

behandlingen är inte riskfri, framför allt på grund av risken för interaktion med andra läkemedel [1, 24]. Också fysisk träning har visats ha effekt på depression [24].

Även hur vården organiseras är en mycket viktig faktor. Framför allt utländska studier har visat att behandlingsresultaten kan förbättras med till exempel patientundervisning, telefonstöd till patienter och en god tillgång till psykologer och psykiatriker med utbildning i korttidspsykoterapi [1].

## 4 Behandlingseffekt vid depression

Det har gjorts ett mycket stort antal kliniska studier för att belysa effekten eller effektiviteten hos antidepressiva läkemedel. Många av dem är publicerade i vetenskapliga tidskrifter. Resultaten från studierna har blivit föremål för ett antal systematiska genomgångar, bland annat den som SBU har gjort.

Det samlade faktamaterialet framstår som mycket omfattande, om man ser till antalet studier. Det verkar svårtolkat och motsägelsefullt när man söker svar på frågor om vilka effektskillnader som eventuellt finns mellan olika undergrupper eller enskilda läkemedel av antidepressiva.

En bidragande orsak till det är att man använder olika utfallsmått i studierna. Man kan mäta genomsnittlig grad av förbättring i en patientgrupp, andel patienter som uppnått viss grad av förbättring, eller andel patienter som tillfrisknat. Ett annat skäl till att studierna inte ger tydliga svar på frågan om effektskillnader mellan läkemedlen är att de ofta varit för få patienter i studierna.

### 4.1 Skattningsskalor och utfallsmått

Den psykiatriska diagnostiken är kriteriebaserad. Eftersom det inte finns biologiska markörer att lägga till grund för diagnostiken har man definierat ett antal kriterier, som ska vara uppfyllda för att en viss diagnos ska kunna ställas [1]. Utifrån de kriterier som fastställts har man som stöd i diagnostiken tagit fram olika typer av diagnostiska instrument, exempelvis intervjuformulär.

De diagnostiska instrumenten mäter emellertid inte sjukdomens svårighetsgrad. När man vill värdera resultat av en behandling är det förändringar i svårighetsgraden man önskar följa. Det gör man med hjälp av olika skattningsskalor. De två mest använda är Hamilton Depression Rating Scale (HDRS eller HAMD) och Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) [1].

I framför allt tidigare studier av antidepressiva läkemedel har utfallsmåtten varit förändringar i svårighetsgrad, alternativt hur stor andel av patienterna som efter en viss tid uppnått en 50-procentig minskning av symtampoängen. Andel patienter som uppnått en 50-procentig minskning är ett ofta använt mått på hur stor andel patienter som svarat på en behandling (respons). I senare studier används allt oftare ett utfallsmått definierat som andel patienter som i behandlingen lyckats komma under ett visst tröskelvärde. Tröskelvärdet är satt så att patienten kan sägas ha tillfrisknat (nått remission). För HAMD-skalan sätts detta numera vanligen till mindre än eller lika

med 7 poäng och för MADRS-skalan till mindre än eller lika med 12 poäng [27], [28]. Tidigare har också andra värden använts.

Skälen till varför man i ökad utsträckning använder andel tillfrisknade patienter som utfallsmått är flera [2]. Det främsta är att man med behandlingen önskar och faktiskt kan få patienten att tillfriskna. Vidare är det av mycket stort värde för patienten och närstående att patienten blir återställd. Detta ger dessutom ökad livskvalitet för såväl patienten som för patientens närstående. Detta är även av stort ekonomiskt värde för både den enskilda människan och samhället [29]. Vidare har man noterat att om man i behandlingen av en depressionsepisod kan få patienten att tillfriskna minskar risken för att patienten ska drabbas av återfall eller återinsjuknande [2].

## 4.2 Effekt i ”akut fas”

Kliniska studier i syfte att fastställa effekten av antidepressiva läkemedel är huvudsakligen studier där studieläkemedlet är den första behandlingsinsatsen i en sjukdomsepisod. För många patienter är depression en sjukdom som man drabbas av en gång i livet. För ännu fler är det emellertid en sjukdom med flera sjukdomsepisoder över en längre, i vissa fall livslång, tidsperiod. För merparten patienter som ingår i de kliniska studierna är det därför ofta inte den första sjukdomsepisoden som behandlingen avser. Det är dock den inledande behandlingen och kan därför sägas vara en behandling i en akut fas av sjukdomen.

## 4.3 Systematiska litteraturgenomgångar – depression

SBU har gjort en omfattande genomgång av litteraturen rörande behandlingen av depressionssjukdomar. Vi har kompletterat SBU:s genomgång med fyra andra systematiska översikter inom depressionsområdet.

- *Behandling av depressionssjukdomar* – SBU [1]
- *Management of depression in primary and secondary care* – National Institute of Health and Clinical Excellence – NICE [24]
- *Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression* – prepared for Agency for Health Care Research and Quality by RTI International-University of North Carolina Evidence-based Practice Center – UNC [30], [31]
- *Effekt og sikkerhet for SSRI og andre nyere antidepressive legemidler ved depresjon hos voksne* – Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten – Norge [32]

Härutöver har vi noterat bland annat en systematisk genomgång från Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment – CCOHTA [33].

### 4.3.1 SBU – alla antidepressiva har effekt men svårt dokumentera skillnader i effekt

SBU finner att alla i Sverige godkända antidepressiva har en effekt som skiljer sig från effekten av placebo. Trots att SBU gått igenom närmare 500 studier är det endast ett

fåtal som visar skillnader i antidepressiv effekt mellan läkemedlen. SBU noterar att de studier som redovisar skillnader i flera fall är behäftade med metodologiska svagheter. Som en förklaring till att studierna sällan visar några skillnader i effekt mellan antidepressiva läkemedel, trots olikheter i verkningsmekanism, pekar SBU på att studierna alltför ofta är för små för att skillnaderna mellan läkemedlen ska framträda.

Minskningen i depressionsgrad mätt med en skattningsskala, vanligen HDRS eller MADRS, är det mått som legat till grund för SBU:s effektjämförelser. Resultatet av jämförelserna redovisas bland annat i ett betydande antal tabeller som vi försökt sammanfatta i en tabell (Tabell 4).

Siffrorna i tabellen anger inte antalet studier utan antalet jämförelser som är gjorda för respektive läkemedelssubstans. I den vänstra delen av tabellen visas antalet jämförelser som inte visat någon statistiskt signifikant skillnad i effekt. I mittkolumnerna visas jämförelser mot placebo. I den högra delen av tabellen visas jämförelser där man funnit skillnader i effekt.

För fluoextin finns till exempel sju jämförelser med imipramin och fem med klomipramin som inte visat någon skillnad i effekt. I 69 av totalt 73 jämförelser mellan fluoxetin och en aktiv substans (ett annat antidepressivum) har man inte kunna fastslå någon statistiskt signifikant skillnad i effekt. Resultaten av resterande fyra jämförelser är följande: sämre än imipramin, bättre än imipramin, sämre än paroxetin, sämre än venlafaxin. I jämförelserna med placebo har man i fem fall inte kunna fastslå någon statistiskt signifikant skillnad, i 13 fall är effekten av fluoxetin statistiskt signifikant bättre än placebo.

Ser man till resultaten i sin helhet har man till allra största del (414 jämförelser) kommit till resultatet att det inte finns någon statistiskt signifikant skillnad i effekt för två jämförda substanser, i endast ett mindre antal fall (29 jämförelser) ser man en statistiskt signifikant skillnad.

#### 4.3.2 NICE – svårt finna effektskillnader mellan läkemedlen

Inom ramen för uppdraget att utarbeta behandlingsriktlinjer för omhändertagande och vård av personer med depression i primärvård och specialistvård i Storbritannien gjordes en genomgång av publicerade studier rörande effekt och tolerabilitet hos antidepressiva läkemedel. Över 300 studier ingår i underlaget till genomgången. Antalet studier som ligger till grund för värderingen av enskilda läkemedel eller klasser av läkemedel är i vissa fall begränsat.

De effektmått NICE huvudsakligen använder sig av är andel patienter som når en 50-procentig sänkning av symtomen skattade enligt HRSD alternativt MADRS, eller hur stor sänkning som uppnåtts vid sluttidpunkten för uppföljningen av patienterna.



**Tabell 4. Antal och resultatet av de jämförelser som redovisas mellan två antidepressiva eller ett antidepressivum och placebo från de studier som ingår i SBU:s genomgång**

Resultat av jämförelsen																										
	=	>	<	><		=	>	<	><		=	>	<	><		=	>	<	><		=	>	<	><		
	N06AA02 imipramin	N06AA04 klomipramin	N06AA06 trimipramin	N06AA07 lofepramin	N06AA09 amitriptylin	N06AA10 nortriptylin	N06AA21 maprotilin	N06AB03 fluoxetin	N06AB04 citalopram	N06AB05 paroxetin	N06AB06 sertralinalin	N06AB08 fluvoxamin	N06AC02 moklobemid	N06AX03 mianserin	N06AX11 mirtazapin	N06AX16 venlafaxin	N06AX18 reboxetin									
	=	>	<	><		=	>	<	><		=	>	<	><		=	>	<	><		=	>	<	><		
N06AA02 imipramin																										
N06AA04 klomipramin	6				5	5	5																			
N06AA06 trimipramin	5				5	1	1																			
N06AA09 amitriptylin	7																									
N06AA10 nortriptylin	1				3			1	1	1																
N06AA21 maprotilin	19	5	1		17			4	2	2		1	5	5												
N06AB03 fluoxetin	7	5	1	1	15	1	4		2	7	6	1	8	2	1	6	2									
N06AB04 citalopram	1				3	2	2				2	1		2	1											
N06AB05 paroxetin	4	4		1	13	1	2	7			2	2		3	1	1										
N06AB06 sertralinalin	3	2			5	1		6	2	1		1	1			1										
N06AB08 fluvoxamin	6	5			3	1	1	1	2			2	3		1											
N06AB10 escitalopram																										
N06AG02 moklobemid	4	9			4	5	8				1	2		2												
N06AX03 mianserin	6	8			13	1	5	2	2	3		3	2													
N06AX11 mirtazapin	1				3			1	1	1						1										
N06AX16 venlafaxin	2	2			1			6	1	1	1			1												

Teckenförklaring till Resultat av jämförelsen

= man har inte funnit någon statistiskt signifikant skillnad gentemot jämförelsesubstansen

> substansen har ett statistiskt signifikant bättre resultat än jämförelsesubstansen

< substansen har ett statistiskt signifikant sämre resultat än jämförelsesubstansen

>< motsägande resultat i studien

I några fall redovisas även utfallet med avseende på andel tillfrisknade patienter.

Genomgående är att NICE finner få skillnader mellan läkemedelsgrupper och enskilda läkemedel. Vidare kan noteras att NICE i jämförelserna gör skillnad mellan statistiskt och kliniskt signifikanta skillnader. Att ett läkemedel i jämförelse med övriga har en statistiskt högre andel patienter med en symtomförbättring på 50 procent eller mer innebär således inte att NICE ser detta som tillräckligt för att i klinisk praxis sätta läkemedlet före andra. Inte heller en statistiskt signifikant högre andel *tillfrisknade* patienter ses som tillräckligt, vilket för oss inte är en uppenbart korrekt utgångspunkt.

NICE finner att amitriptylin är lika effektivt som andra antidepressiva läkemedel, oavsett om man ser till andra antidepressiva i sin helhet eller klass för klass. TCA som grupp har en effekt jämförbar med effekten av antidepressiva av annan typ. De tolereras emellertid inte lika väl och detta gäller särskilt patienter i öppen vård.

SSRI, exklusive escitalopram, skiljer sig effektmässigt inte från TCA eller MAO-hämmare. I jämförelse med tredje generationens antidepressiva, vilket i NICES genomgång innebär mirtazapin, venlafaxin och reboxetin, föreligger en statistiskt signifikant, men inte kliniskt betydelsefull skillnad till fördel för dessa tre läkemedel.

För escitalopram har NICE gjort en separat analys som visar att escitalopram med avseende på symtomlindring har en fördel i förhållande till övriga antidepressiva, däremot inte när det gäller patienter som tillfrisknat.

Det finns enligt NICE inte någon kliniskt betydelsefull skillnad i effekt mellan morklobemid och TCA eller SSRI, inte heller mellan mirtazapin och TCA, SSRI eller venlafaxin. De noterar en statistiskt men inte kliniskt signifikant skillnad till mirtazapins fördel beträffande andel patienter som har tillfrisknat vid behandlingstidens slut.

Reboxetin har en effekt som är likvärdig med TCA och SSRI.

Venlafaxin kan blockera återupptaget av både serotonin och noradrenalin. Enligt NICE är effekten dosberoende och i dosen 75 mg fungerar venlafaxin som ett SSRI, den dubbla effekten uppträder i dosen 150 mg och högre. NICE har därför gjort separata analyser för olika doser av venlafaxin. De finner inte någon effektskillnad mellan venlafaxin och andra antidepressiva läkemedel, men noterar att venlafaxin i några fall sänker symtompöangen mer än jämförelseläkemedlen. NICE anser emellertid att skillnaden inte är kliniskt betydelsefull. De tycker sig finna stöd för att patienter som behandlas med venlafaxin, särskilt i lägre doser, är mer benägna att avbryta behandlingen till följd av biverkningar än patienter som behandlas med fluoxetin.

### 4.3.3 University of North Carolina (UNC) – escitalopram bättre än citalopram, sertralin och venlafaxin bättre än fluoxetin

UNC har undersökt om det finns effektskillnader mellan andra generationens antidepressiva. I deras fall innebar det följande läkemedel: fluoxetin, citalopram, paroxetin, sertralin, escitalopram, moklobemid, mianserin, mirtazepin, venlafaxin och reboxetin. UNC hämtade uppgifter från litteraturen om i vilken grad patienterna förbättrades av behandlingen och i vilken utsträckning de svarade på behandling. Graden av förbättring mättes som förändringen i de skattningsskalor som användes, vanligen HDRS eller MADRS.

UNC kunde lägga data från direkt jämförande studier till grund för metaanalyser av fyra läkemedelsjämförelser. Enligt dessa var behandlingseffekten för escitalopram bättre än för citalopram beträffande både hur mycket patienterna förbättrades och hur stor andel patienter som svarade på behandling. Mellan fluoxetin och paroxetin fanns inga skillnader i effekt. Sertralin gav bättre effekt än fluoxetin – med avseende på förändring i antal skalpoäng var skillnaden numeriskt större, med avseende på andel patienter som svarade på behandlingen var skillnaden statistiskt signifikant. Venlafaxin gav i jämförelse med fluoxetin en numeriskt större effekt beträffande förbättring och en signifikant större andel patienter som svarade på behandlingen.

Rapporten redovisar även indirekta jämförelser. Precisionen i skattningarna är i vissa fall dålig, men resultaten stämmer med resultaten från de direkt jämförande studierna. Resultaten pekar på inga eller små skillnader i effekt mellan jämförda läkemedel.

**Tabell 5.** Antalet direkt jämförande studier i underlaget i UNC:s genomgång

	fluoxetin	citalopram	paroxetin	sertralin	fluvoxamin	escitalopram	moklobemid	mianserin	mirtazapin	venlafaxin	reboxetin	duloxetin
fluoxetin												
citalopram	1											
paroxetin	10											
sertralin	8	1	4									
fluvoxamin	2	1	1	2								
escitalopram	1	4										
moklobemid												
mianserin												
mirtazapin	3	1	2	1								
venlafaxin	9	1	2	2		2			1			
reboxetin												
duloxetin	1	1										

UNC:s genomgång visade att av de patienter som behandlats med andra generationens antidepressiva under 6–12 veckor hade 38 procent som inte svarat på behandling och 54 procent inte tillfrisknat. UNC kunde inte finna faktorer som på ett tillförlitligt sätt kan förutsäga hur enskilda patienter kommer att svara på en behandling.

Underlaget för UNC:s genomgång var 293 av inledningsvis dryga 2 000 identifierade studier. Sjuttiotvå direkt jämförande studier gav underlag för 35 av totalt 66 möjliga jämförelser mellan de 12 andra generationens antidepressiva läkemedel som ingår i rapporten (Tabell 5). Fem studier avsåg jämförelser mellan icke-SSRI-läkemedel. Endast en jämförelse ingick i mer än en studie. Många studier var för små för att på ett tillfredsställande sätt kunna klarlägga statistiskt signifikanta eller kliniskt betydelsefulla skillnader.

#### 4.3.4 Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) – omfattande genomgång, inga skillnader mellan preparatgrupper

Den genomgång som gjorts av CCOHTA var enligt SBU en av de mest omfattande och genomarbetade som publicerats, vid tiden för SBU:s genomgång. Genomgången bygger på studier publicerade till och med april 1996, men endast sådana avseende medel som då fanns på den kanadensiska marknaden. Av den anledningen kom citalopram inte att ingå bland de läkemedel som studerades.

Baserat på 117 studier, varav 96 avser jämförelse mellan SSRI och TCA och publicerade till och med april 1996, finner CCOHTA ingen statistisk signifikant skillnad i effekt mellan preparatgrupperna. De har gjort separata analyser baserade på olika doser för både SSRI och TCA utan att finna några skillnader. De har inte heller funnit någon skillnad i effekt när man gjort en uppdelning av användningen på öppenvårds- och slutenvårdspatienter.

#### 4.3.5 Norge – sällan skillnader mellan läkemedlen, escitalopram ett av undantagen

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten har på uppdrag av Statens legemiddelverk gått igenom den kliniska dokumentationen för SSRI-läkemedlen och andra nya antidepressiva läkemedel. Underlaget visade mestadels inte på några signifikanta skillnader mellan läkemedlen. De skillnader som noterades var följande:

- escitalopram visade signifikant bättre effekt (respons och remission) än citalopram
- escitalopram visade signifikant lägre andel behandlingsavbrott än citalopram
- citalopram visade signifikant lägre frekvens biverkningar än venlafaxin
- mirtazapin visade signifikant bättre effekt (remission) än paroxetin
- fluoxetin visade signifikant lägre andel behandlingsavbrott på grund av biverkningar än venlafaxin.

Kunskapscenter använde mycket strikta urvalskriterier för de publikationer som skulle ingå i underlaget. Från en lista på över 5 000 artiklar gick man igenom 226 i fulltext. Underlaget för den rapport som sammanställts är 23 artiklar. Samtliga avser randomiserade dubbel-blinda studier där ett av de aktuella läkemedlen jämförs med något av de övriga i behandlingen av depression hos vuxna. Artiklarna redovisar 12 olika läkemedelsjämförelser av totalt 66 möjliga (Tabell 6). För de flesta jämförelserna bedöms underlaget vara av dålig kvalitet.

**Tabell 6.** Antal direkt jämförande studier i Nasjonalt kunnskapssenters genomgång

	fluoxetin	citalopram	paroxetin	sertralin	fluvoxamin	escitalopram	moklobemid	mianserin	mirtazapin	venlafaxin	reboxetin	duloxetin
fluoxetin												
citalopram	1											
paroxetin	3											
sertralin												
fluvoxamin	1											
escitalopram		4		1								
moklobemid	1											
mianserin												
mirtazapin			1									
venlafaxin	5	1	1	1		1						
reboxetin												
duloxetin												

## 4.4 Effekt efter byte av läkemedel

De läkemedel som i första hand rekommenderas och används i den inledande behandlingen av patienter med depression är SSRI-läkemedel [23]. I de fall behandlingen med det första läkemedlet inte leder till avsett resultat byter man ofta till ett annat läkemedel. Effekten av att byta behandling har varit föremål för ett antal enskilda studier, men även för systematiska genomgångar där syftet varit att klarlägga vilken kunskap som kan läggas till grund för hur man ska göra ett byte av läkemedel.

### 4.4.1 Genomgång konstaterade få väljorda studier och inga entydiga svar

Det finns av allt att döma få studier som på ett tillfredställande sätt redovisar effekten av att byta läkemedel när patienten inte svarat på den inledande behandlingen [34]. Endast åtta randomiserade kliniska studier och 23 öppna studier uppfyllde kraven för att få ingå i underlaget till en nyligen publicerad systematisk litteraturgenomgång av Ruhe och medarbetare. Författarna hade redan i förberedelserna av studien konsta-

terat att en begränsning till enbart randomiserade kliniska prövningar skulle ge ett alltför begränsat underlag, varför även öppna studier accepterades.

Genomgången var inriktad på patienter som inte svarat på behandling med ett SSRI-läkemedel. I vilken utsträckning och av vilket skäl patienterna inte svarade på behandlingen varierade mellan de olika studiepopulationerna. Studierna kunde inkludera såväl patienter hos vilka läkemedlet inte hade effekt som patienter som inte tolererade läkemedlet, exempelvis på grund av biverkningar. Vidare fanns skillnader mellan studierna i hur man definierat behandlings svar (respons) och tillfrisknande (remission).

Ruhe och medarbetare identifierade sju öppna och tre blindade studier där patienter efter ett första misslyckande med ett SSRI-läkemedel behandlades med ett andra SSRI-läkemedel. Andel patienter som svarade på behandlingen med det andra SSRI-läkemedlet varierade inom vida gränser (27–71 procent av patienterna). Även i de sex studier där man bytte till ett TCA-läkemedel eller mianserin var variationen i andel patienter som svarade på behandlingen stor (17–49 procent).

Författarna identifierade 13 studier där patienterna gick över till behandling med mirtazapin, nefazodon eller venlafaxin. Studiernas kvalitet varierade och så även resultaten. För patienter med mindre uttalad terapiresistens var andelen patienter som svarade på behandlingen 28–50 procent, för patienter med mer uttalad terapiresistens var den lägre.

Fyra studier i genomgången redovisar resultaten för patienter som efter behandling med fluoxetin byter till bupropion (3 studier) eller reboxetin (1 studie). Andelen patienter som svarade på behandlingen var för bupropion 26–35 procent, i studien med reboxetin var andelen 45 procent.

Författarnas slutsats från genomgången blev att dagens samlade kunskap inte kan läggas till grund för en tydlig behandlingsstrategi för patienter som inte svarar på en första behandling med ett SSRI-läkemedel. Det går endast att ge allmänna rekommendationer om att man kan byta till alla studerade klasser av antidepressiva läkemedel och att man får välja mellan dem på samma grunder som man väljer läkemedel för den inledande behandlingen.

Författarna påpekar ett antal begränsningar hos de studier som ingår i genomgången. Exempelvis hade endast få tydliga kriterier för vilka patienter som skulle tas med i studien och i många fall inledde patienter inte den andra behandlingen omedelbart efter att den första behandlingen hade avbrutits. Behovet av nya och välgjorda studier är stort. Författarna konstaterar att den genomgång man gjort är behäftad med många begränsningar. En genomgång liknande den man gjort kan inte komma till rätta med det problem som bristen på studier av hög kvalitet utgör.

Slutsatsen i översikten är att resultaten från STAR\*D-studien (se nedan) i hög grad ökat omfattningen av och kvaliteten i den kunskapsbas vi i dag har. Men dagens kunskap, som skulle läggas till grund för tydliga rekommendationer om läkemedelsval, klarlägger inga skillnader i effekt mellan olika klasser av antidepressiva läkemedel. Alla läkemedelsklasser är således tänkbara alternativ när patienten i den inledande behandlingen inte blivit hjälpt av ett SSRI-läkemedel.

#### 4.4.2 Vad visar Star\*D

Star\*D, *Sequenced treatment alternatives to relieve depression*, är en stor studie sponsrad av National Institute of Mental Health i USA. Den avsåg att visa behandlingsresultat som är representativa för patienter omhändertagna i reguljär öppen vård. Studien består av en serie randomiserade kliniska prövningar där man undersöker på varandra följande behandlingssteg hos patienter som inte förbättrats av eller inte kunnat tolerera tidigare behandling.

Inom ramen för studien utvecklade och använde man sig av enkel metodik för att förbättra kvaliteten i behandlingen. Metodiken skulle kunna användas oberoende av om behandlingen gavs i reguljär daglig praxis eller inom ramen för en klinisk prövning. Metodiken byggde på att med hjälp av enkla instrument (papper och penna) vid varje besök mäta patientens symtom och biverkningar. Patientens behandling anpassades utifrån resultaten av dessa mätningar i överensstämmelse med fastlagda behandlingsriktlinjer. Sannolikt förklarar användandet av denna metodik att patienter som behandlades i allmän primärvård och vid psykiatriska mottagningar nådde likvärdiga behandlingsresultat.

I det första behandlingssteget behandlades alla patienter (n = 2 876) med citalopram. Andelen patienter som tillfrisknat (nått remission) var 28 procent (HAMD). Patienter som inte svarade på behandling kunde välja mellan tilläggsbehandling eller byte av läkemedel. I det senare fallet randomiserades patienterna till behandling med bupropion (n = 239), sertralin (n = 238) eller venlafaxin XR (n = 250). Andelen tillfrisknade patienter blev nu 21,3, 17,6 respektive 24,8 procent (HAMD). Skillnaderna mellan resultaten är inte statistiskt signifikanta.

Även i det tredje behandlingssteget kunde patienter som inte svarade på behandlingen i föregående steg välja mellan tilläggsbehandling eller byte av läkemedel. I det senare fallet randomiserades patienter till behandling med mirtazapin eller nortriptylin. Andelen tillfrisknade patienter blev här 12,3 respektive 19,8 procent (HAMD).

I det fjärde behandlingssteget randomiserades patienter till behandling med tranylcypromin eller venlafaxin i kombination med mirtazapin. Andelen tillfrisknade patienter blev 6,9 respektive 13,7 procent (HAMD). Inte heller i dessa två behandlingssteg är skillnaderna mellan resultaten statistiskt signifikanta.

Sammantaget för hela studien hade 67 procent av de patienter som inte lämnade studien tillfrisknat. Andelen patienter som lämnade studien var dock betydande. Patienter som nått behandlingsmålet kunde delta i en 12 månader lång uppföljningsstudie. För dessa patienter noterade man följande återfallsfrekvenser: 40,1 procent, 55,3 procent, 64,6 procent och 71,1 procent för dem som nått behandlingsmålet (remission) i steg 1, 2, 3 och 4. I samtliga behandlingssteg gällde att patienter som nått behandlingsmålet löpte lägre risk för återfall än de som inte gjort det.

#### 4.5 Effekt av fortsatt behandling och långtidsbehandling

SBU tar i sin genomgång av antidepressiva upp effekterna av långtidsbehandling. Praktiskt och forskningsmässigt finner SBU det ändamålsenligt att dela in behandlingen av depression i tre faser:

- akut behandling, som avser behandling från det att den påbörjas till dess att man uppnått symtomfrihet eller stark symtomminskning
- fortsättningsbehandling, behandling som ges efter framgångsrik akutbehandling under den period som den underliggande depressionen antas pågå
- profylaktisk behandling, sådan behandling som syftar till att förebygga nya depressionsepisoder

Andra har ifrågasatt om den här uppdelningen är kliniskt relevant eftersom det är svårt att veta om det är samma depressionsepisod som visar sig igen eller om det är en ny episod [35].

SBU:s underlag för genomgången av fortsättningsbehandling och profylaktisk behandling utgörs av studier publicerade till och med maj 2003. Totalt påträffades mer än 1 000 studier varav 123 inkluderades i granskningen. SBU finner att det finns gott stöd för att imipramin, amitriptylin, fluoxetin, sertralin, paroxetin, citalopram och mirtazapin har effekt under fortsättningsbehandling. Man finner också ett visst stöd för att även nortriptylin, maprotilin, fluvoxamin och reboxetin har det. Däremot saknas det enligt SBU stöd från publicerade studier för att klomipramin, trimipramin, venlafaxin, mianserin och moklobemid har det.

Beträffande effekten av långtidsbehandling finner SBU att om man godtar antagandet att alla antidepressiva har samma förebyggande effekt visar en metaanalys av god kvalitet att behandling med aktiv substans minskar återfallsrisken från 41 till 18 procent.

SBU påpekar att tolkningen av många studier försvåras på grund av olika metodologiska skillnader eller brister i deras genomförande. Den kliniskt viktiga frågan ”hur ska man behandla patienter som under en pågående behandling återinsjuknar” saknar enligt SBU nästan helt svar i den vetenskapliga litteraturen.



I en översikt från BMJ Clinical Evidence [36] drar författarna slutsatsen att det är fördelaktigt att fortsätta behandlingen med antidepressiva läkemedel under ett till tre år efter det att patienten tillfrisknat, eftersom detta förebygger återfall. I översikten konstateras att effekten av behandling med antidepressiva läkemedel var bättre än för placebo, och oberoende av risken för återfall och hur länge behandlingen hade pågått före tillfrisknandet.

Enligt kanadensiska riktlinjer för behandling av depression ska alla patienter behandlas i minst nio månader – åtta till tolv veckors akut behandling följt av sex månaders underhållsbehandling. Patienter med förhöjd risk för återfall ska i vissa fall behandlas ännu längre [35].

I översikten från BMJ Clinical Evidence [36] framhåller författarna inte något enskilt läkemedel som bättre än andra, men noterar att i en studie över två år visade sertralina inte någon bättre effekt på återfallsprevention än med placebo [37]. Patienterna i denna studie var i genomsnitt drygt 76 år gamla.

I en ledare i New England Journal of Medicine [38] diskuteras återfallsprevention bland äldre deprimerade. Där drar man bland annat slutsatserna att det för effekten troligen inte spelar någon roll vilket antidepressiva läkemedel man använder och att depression sannolikt behandlas under för kort tid.

Paroxetin i kombination med månatlig kontakt med en vårdgivare (antingen för psykologisk behandling eller reguljärt kliniskt omhändertagande) var i en studie över två år signifikant bättre än placebo i kombination med månatlig kontakt. Liksom i sertralinstudien var patienterna i studien äldre, i genomsnitt drygt 77 år [39].

I en senare tillkommen studie behandlades patienter med antingen venlafaxin eller fluoxetin under en akut behandling som omfattade tio veckor och därefter sex månaders underhållsbehandling utan någon placebokontroll [37]. Patienter som blivit friska fortsatte sedan i två tolv månaders underhållsbehandlingsfaser. Där fördelades slumpmässigt de som haft venlafaxin i de första två faserna till venlafaxin eller placebo, medan fluoxetinpatienterna fortsatte med fluoxetin. Efter de två första faserna (tio veckor + sex månader) var venlafaxin inte bättre än fluoxetin. Under den tvååriga underhållsbehandlingen hade venlafaxin signifikant bättre effekt än placebo beträffande återfall (cirka 28 procent återfall mot cirka 47 procent). Någon jämförelse med fluoxetin gjordes inte. Patienterna i denna studie var i genomsnitt omkring 40 år gamla.

Det finns sammanfattningsvis god evidens för att ett antal antidepressiva läkemedel är effektiva i underhållsbehandling upp till ett år, medan venlafaxin är det enda läkemedel som visat förebyggande effekt under två år. I ljuset av den samlade litteraturen finner vi det dock sannolikt att även andra, men inte nödvändigtvis alla, antidepressiva

läkemedel har en liknande effekt, eftersom venlafaxin inte var bättre än fluoxetin vid sista mättillfället i studien och data för fluoxetin efter två år inte rapporterades.

## 4.6 Biverkningsprofiler

Läkemedelsverket anger i sina behandlingsriktlinjer att en individualisering av läkemedelsval kan göras utifrån vilka biverkningar patienten kan förväntas vara mer eller mindre känslig för. SBU konstaterar i sin rapport att det finns skillnader i biverkningsprofil mellan olika grupper av antidepressiva medel, och även mellan olika medel inom en grupp, och att dessa skillnader är mindre svårfångade än effektskillnader. Samtidigt pekar Läkemedelsverket på svårigheterna att jämföra olika läkemedel, bland annat till följd av att det saknas direkt jämförande studier och att sättet att mäta förekomsten av biverkningar varierar.

SBU noterar skillnaden i biverkningsprofil mellan SSRI och TCA. De förra ger oftare upphov till illamående, matleda, diarré, ångest, agitation och sömnsvårigheter, de senare till muntorrhet, förstoppning, ackommodationssvårigheter, svettningar och yrsel. I flera jämförelser tycks illamående vara vanligare hos venlafaxin än hos SSRI. Venlafaxin kan vidare ge upphov till blodtryckshöjning. SBU konstaterar att ökad aptit och viktuppgång är vanligare hos patienter som får mirtazapin. SSRI-medlen ger i hög utsträckning upphov till sexuella problem. Några större skillnader mellan SSRI-medlen är inte att förvänta.

Den sammanställning som SBU gjort av de vanligast förekommande biverkningarna för de olika läkemedelsklasserna återges i Tabell 7.

**Tabell 7.** Vanliga biverkningar för de olika grupperna eller typerna av antidepressiva medel

Biverkningar	TCA	SSRI	moklobemid	mirtazapin/ mianserin	venlafaxin	reboxetin
Ackommodationssvårigheter	X					
Diarré		X				
Förstoppning	X					X
Hjärtklappning						X
Huvudvärk		X	X		X	
Illamående		X	X	X	X	
Muntorrhet	X		X	X	X	X
Sexuella dysfunktioner		X				
Sömnbesvär			X			X
Trötthet/dåsighet		X		X		
Yrsel	X		X	X		
Ångest/agitation		X				
Ångest/nervositet					X	
Ökad aptit/viktökning				X		
Ökad svettning	X				X	X

I den rapport från University of North Carolina (UNC) som nämnts tidigare konstateras att det är en påtaglig variation i hur man i studier fastställer förekomsten av biverkningar. Få studier använder sig av objektiva mätinstrument, inte heller använder man den terminologi som fastställts av WHO. De flesta studier kombinerar biverkningar rapporterade av patienter med sådana som upptäckts då läkaren undersökt patienten.

Illamående, huvudvärk, diarré, trötthet, yrsel, svettningar, sexuell dysfunktion, tremor, muntorrhet och viktökning var ofta rapporterade biverkningar. UNC ser i stort ingen skillnad mellan läkemedlen med avseende på vilka typer av biverkningar de ger upphov till, däremot en skillnad beträffande vilken frekvens enskilda biverkningar uppträder.

Venlafaxin hade i jämförelse med SSRI-läkemedel som grupp en högre frekvens illamående och kräkningar. Även behandlingsavbrott på grund av biverkningar förekom i högre frekvens.

Sertralin hade i jämförelse med ett antal andra antidepressiva en högre frekvens diarréer.

Mirtazapin gav generellt högre viktuppgång än andra läkemedel. Samma gällde för paroxetin i jämförelse med fluoxetin och sertralin.

UNC noterar vidare att utsättningen av antidepressiva läkemedel ofta var förenat med symtom som huvudvärk, yrsel och illamående. För paroxetin och venlafaxin var dessa problem jämförelsevis vanligare, medan de var minst vanligt förekommande för fluoxetin.

Sexuella biverkningar var jämförelsevis vanligare med citalopram, paroxetin och venlafaxin men mindre vanligt med mirtazapin.

#### 4.7 Sammanfattningsvis – inte sämre än, men bättre än?

Sammantaget konstaterar vi att antidepressiva läkemedel har effekt i behandlingen av depression. Det finns dock ett betydande antal studier som inte kunnat visa att antidepressiva har bättre effekt än placebo [40]. Det finns vidare ett stort antal studier som inte visar på några skillnader i effekt mellan olika antidepressiva. Hittar man studier som visar att ett visst antidepressivt läkemedel har en bättre effekt än ett visst jämförelsepreparat hittar man oftast studier som visar på en motsatt effektskillnad.

Det effektmått som vanligtvis används i studierna är minskning i depressionsgrad mätt med någon av skattningsskalorna för depression. Den behandlingstid under vilken man i studien följt patienterna är, inte minst i äldre studier, förhållandevis kort, sex veckor eller mindre. Som underlag för beslut om subvention är det önskvärt att ha studier med längre uppföljningstider, och där läkemedlen jämförs med avseende på andel patienter som tillfrisknat.

## 4.8 Egen metaanalys av effekt

Efter att ha granskat de befintliga systematiska översikterna, och annan litteratur som vi redovisat, ansåg vi att det fanns anledning att analysera tillgängliga data ytterligare. Vi är i vårt beslutsfattande tvungna att ta hänsyn till alla tillgängliga läkemedelsbehandlingar. Därför behöver vi jämföra dem med varandra med avseende på ett eller flera relevanta behandlingsutfall. Vi saknade en heltäckande systematisk genomgång och metaanalys med andel tillfrisknade patienter, *remission*, som mått på behandlingseffekt och därför bestämde vi oss för att genomföra en sådan.

Den genomgång av litteraturen som ska läggas till grund för metaanalysen bör med hänsyn till våra syften

- vara så heltäckande som möjligt med avseende på vilka läkemedel som inkluderats, eftersom vi ska bedöma subventionsstatusen för samtliga läkemedel inom gruppen
- vara så ny att även de senast tillkomna läkemedlen är adekvat studerade
- vara så fri från publikations- och selektionsbias som möjligt
- redovisa andel tillfrisknade patienter.

Det finns ett antal genomgångar för enskilda läkemedel men de motsvarar inte ovanstående krav och är därmed inte lämpliga för vårt syfte. De enda studier som uppfyller våra krav förefaller vara den som är gjord av Machado och medarbetare [41] och den systematiska översikten som är gjord av norska Nasjonalt kunnskapssenter for helse-tjenesten [32].

Det finns dock uppenbara metodbrister i den statistiska analysen i Machados studie, framför allt för att randomiseringen brutits. Den är vidare inte helt ny, tar inte hänsyn till opublicerat material och har inte med alla läkemedel som är aktuella i vår genomgång. Den norska studien tar inte hänsyn till opublicerat material och man har, enligt vår bedömning, varit alltför sträng när man uteslutit studier på grund av att patienter lämnat studien i förtid. Sammantaget har detta lett till beslutet att göra en egen systematisk genomgång och metaanalys av litteraturen. Vi ville dessutom använda en statistisk metod som till fullo utnyttjar tillgängliga data.

Det primära kliniska utfallet i metaanalysen är andelen patienter som tillfrisknar (uppnår remission). Som visas nedan används några olika definitioner på remission i de ingående studierna.

Kriterierna för att inkludera eller exkludera en studie i den inledande systematiska genomgången var följande:

- endast direkt jämförande, randomiserade studier (det vill säga studier med aktiv kontroll, men en placeboarm kunde också finnas)
- moderat till svår egentlig depression (*moderate to severe major depressive disorder*) MADRS 18 eller HAMD 15

- ingen psykiatrisk samsjuklighet (framför allt psykosor och bipolär sjukdom)
- patienter 18 år eller äldre
- studielängd mer än sex veckor
- terapeutiska doser av de studerade läkemedlen
- patienterna fick inte ta läkemedel som kunde störa tolkningen av studiedata (till exempel litium)
- studien måste rapportera remission som en HAMD-poäng  $\leq 7$  eller 8 eller som en MADRS-poäng  $\leq 12$ .

I de slutgiltiga metaanalyserna har även mer begränsande kriterier tillämpats, vilket diskuteras närmare i avsnitt 3.8.2.

En granskare registrerade data från studierna och en annan kontrollerade varje uppgift. Eventuell oenighet löstes med konsensusbeslut.

Från studierna tog vi ut information om den studerade behandlingen, den behandling man jämfört med, doseringen av läkemedlen, vem som finansierat studien, studiens längd, land samt patienternas ålder, vikt, kön, HAMD- och MADRS-poäng för patienterna när de gick in i studien och om behandlingen skedde i sluten- eller öppenvård. De data om effekt- och tolerabilitet som vi registrerade var definition av remission, antal patienter i remission, hur många som fullföljde studien, avhopp från studien på grund av biverkningar samt avhopp på grund av brist på effekt.

Förutom egna sökningar har vi bett företagen att skicka oss framför allt opublicerat material. Vi har även gått igenom de webbsidor där företagen kan lägga ut opublicerat material samt webbsidorna [www.clinicalstudyresults.org](http://www.clinicalstudyresults.org) och <http://www.centerwatch.com/patient/trials.html>.

Vi identifierade ganska få helt opublicerade studier, men ett stort antal studier som publicerats som sammanfattningar till presentationer vid vetenskapliga kongresser. Företagen skickade oss ett antal studier och vi inkluderade 34 av dem i vår analys.

#### 4.8.1 Metoder för metaanalys

I en metaanalys använder man statistiska metoder för att väga samman resultat från flera olika studier. Med mer data minskas slumpens inflytande på resultaten och till exempel kan behandlingseffekter skattas med större precision. Därmed minskar man risken för felaktiga slutsatser om behandlingens effekter.

Det är viktigt att metaanalysen baseras på en systematisk genomgång av litteraturen med objektiva urvalskriterier för att undvika en snedvridning i urvalet av studier. Av den anledningen bör litteratursökningen, så långt det går, inkludera opublicerade studier och studier som endast finns i sammanfattningar från vetenskapliga konferenser.

Det finns olika statistiska modeller att använda i en metaanalys. När en så kallad *fixed-effect-modell* används behandlas de ingående studierna som om de vore hela populationen av studier och att skattningen av effekt är homogen (all data behandlas som om den kom från en och samma studie). Men även om behandlingarna är *likartade* kan det finnas skillnader i till exempel patienturval, sjukdomens svårighetsgrad, mätmetoder, följsamhet med behandling och annan samtidig behandling. Att använda en så kallad *random-effects-modell* är ett sätt att försöka hantera sådan heterogenitet i data. I en *random-effects-modell* antas urvalet av studier vara ett urval från populationen av studier. Man kan dock argumentera för att det är mer lämpligt att göra flera olika *fixed-effect-analys* än att lägga samman studier som man vet är heterogena.

De statistiska metoderna för att väga samman resultaten från olika studier fokuserar främst på att jämföra två behandlingar. Det vill säga i de fall där ett läkemedel A har jämförts med läkemedel B i flera studier, alternativt ett läkemedel A har jämförts mot placebo i ett antal studier.

Emellertid är sådana analysmetoder aningen begränsade när fler än två behandlingar ska jämföras och när två behandlingar inte har ingått i direkt jämförande studier. *Mixed treatment comparison (MTC)* är en utvidgning av metaanalysen som gör det möjligt att jämföra fler än två behandlingar och behandlingar som inte har ingått i direkt jämförande studier. Anta att vi är intresserade av att jämföra tre behandlingar: A, B och C. Anta vidare att det finns studier som jämför behandlingarna A och B och därmed ger en direkt jämförande behandlingseffekt mellan behandlingarna A och B (kalla den för TAB). Om det finns studier som jämför behandlingarna A och C samt B och C kan man även göra en indirekt jämförelse mellan A och B eftersom  $TBC - TAC = TAB$ . En så kallad 'mixed treatment comparison' gör det således möjligt att väga samman studier som jämför AB, AC, BC och ABC (studie med 3 armar). Man kan alltså skatta varje parvis behandlingseffekt genom att beakta både direkta och indirekta jämförelser utan att bryta randomiseringen. Denna ansats gör det således möjligt att skatta effekten av alla relevanta behandlingar och att syntetisera all information från relevanta studier [42], [43].

#### 4.8.2 Resultat

Resultatet av litteratursökningen redovisas i Bilaga – metaanalys, där det finns en sammanfattning av samtliga använda studier. Sammanlagt inkluderades 85 studier med totalt närmare 20 000 patienter i analysen. Detaljerna i litteratursökningen redovisas i en bilaga som finns tillgänglig på [www.tlv.se/depression](http://www.tlv.se/depression). Den kan också beställas från TLV.

Evidensstrukturen, det vill säga de läkemedelsjämförelser som ingår i de 85 studier som ligger till grund för vår metaanalys, framgår av Tabell 8. Notera att vissa av läkemedlen som ingår i jämförelserna inte säljs i Sverige. Det finns dock ett syfte med att ha med dessa studier så länge *ett* av behandlingsalternativen är intressant eftersom det kan användas för en indirekt jämförelse.

**Tabell 8.** Strukturen på den tillgängliga evidensen i matrisform

	fluoxetin	venlafaxin	paroxetin	mirtazapin	escitalopram	duloxetin	imipramin	citalopram	sertralin	amitriptylin	fluvoxamin	klomipramin	dothiepin	lofepramin	milnicipran	maprotilin	nortriptylin	reboxetin	
fluoxetin		20	4	4	1	1	1	1											
venlafaxin			7	1	2	1		1	5	1	1								1
paroxetin				3	2	5	1		1	1		1	1	1	1	1			
mirtazapin									1										
escitalopram						4		3	1										
duloxetin																			
imipramin									1		1				1				
citalopram										1	1								
sertralin																		1	
amitriptylin																			
fluvoxamin																			
klomipramin																			
dothiepin																			
lofepramin																			
milnicipran																			
maprotilin																			
nortriptylin																			
reboxetin																			

Siffrorna anger antal studier för aktuell jämförelse. Tomma celler indikerar att ingen direkt jämförande studie återfunns i litteraturen.

Resultatet när vi utnyttjar hela datamängden samtidigt (multiple treatment comparison) redovisas i Tabell 9. Tabellen, tillsammans med de resultat som redovisas i Bilaga – metaanalys, är huvudresultatet av vår metaanalys. Notera att det är sannolikheten för tillfrisknande, remission, som redovisas. Metaanalysen skattar så kallade oddskvoter, men de har räknats om till sannolikheter. Fluoxetin är det gemensamma jämförelsealternativet, eftersom det förekommer i flest studier.

**Tabell 9.** Andel tillfrisknade patienter beräknad när data (85 studier) från alla studier lagts samman i en multiple treatment comparison.

Läkemedelssubstans	Sannolikhet		
	Tillfrisknad	Konfidensintervall	
fluoxetin	0,4021	0,3729	0,4301
venlafaxin	0,4568	0,4189	0,4931
paroxetin	0,4270	0,3834	0,4707
mirtazapin	0,4508	0,3949	0,5080
escitalopram	0,4756	0,4264	0,5251
duloxetin	0,4499	0,3988	0,5009
imipramin	0,4237	0,3470	0,4986
citalolopram	0,4050	0,3507	0,4614
sertralin	0,4302	0,3820	0,4772
amitriptylin	0,3840	0,3080	0,4638
fluvoxamin	0,2677	0,1776	0,3706
klomipramin	0,6673	0,4900	0,8166
dothiepin	0,4187	0,2642	0,5862
lofepramin	0,4245	0,2692	0,5949
milnicipran	0,3888	0,2682	0,5198
maprotilin	0,3976	0,1967	0,6274
nortriptylin	0,4691	0,2976	0,6446
reboxetin	0,4316	0,2771	0,5957

Oddsquoter för alla jämförelser där det finns två eller fler studier och där data lagts samman enligt klassisk metod redovisas i Tabell 10. Som jämförelse visas även oddsquoterna från den analys där vi utnyttjade hela datamängden samtidigt. Två saker är särskilt värda att notera i Tabell 10. För det första, att de båda metoderna överlag har mycket god överensstämmelse. För det andra, att precisionen ökar ju mer information vi tar med, det vill säga konfidensintervallen krymper när vi utnyttjar alla data.

**Tabell 10.** Jämförelse (odd ratios) mellan klassisk metod och multiple treatment comparison

Jämförelse	Klassisk metod enbart parvisa data			Multiple treatment comparison som utnyttjar alla data		
	Oddsquot	Konfidensintervall		Oddsquot	Konfidensintervall	
venlafaxin-fluoxetin	1,241	1,092	1,410	1,253	1,122	1,390
paroxetin-fluoxetin	1,142	0,780	1,673	1,111	0,947	1,287
mirtazapin-fluoxetin	1,067	0,752	1,514	1,227	0,985	1,508
paroxetin-venlafaxin	0,827	0,652	1,049	0,888	0,772	1,017
sertralin-venlafaxin	0,827	0,628	1,089	0,900	0,765	1,051
duloxetin-paroxetin	1,072	0,831	1,383	1,101	0,933	1,286
duloxetin-escitalopram	0,951	0,750	1,205	0,905	0,765	1,059
mirtazapin-paroxetin	1,352	0,977	1,871	1,108	0,894	1,361
citalopram-escitalopram	0,659	0,509	0,854	0,754	0,618	0,918
escitalopram-venlafaxin	1,098	0,748	1,610	1,082	0,917	1,266
escitalopram-paroxetin	1,152	0,586	2,263	1,222	1,039	1,429



Escitalopram är det preparat vars effekt har den högsta punktskattningen av alla, förutom klomipramin. Resultatet för klomipramin är emellertid tveksamt. Modellen skattar oddskvoter som sedan relateras till en gemensam, skattad baslinje. Klomipramin förekommer endast i en, liten, studie och har där en mycket hög oddskvot mot paroxetin. I det övriga datamaterialet har paroxetin god effekt, men i denna studie är effekten dålig. Resultatet för klomipramin är alltså en konsekvens av det oväntat dåliga resultatet för paroxetin i den studie där medlen jämförs. Studien borde möjligen uteslutas. Om den utesluts ändras inte resultaten för de andra behandlingarna.

Citalopram visar ett betydligt sämre resultat i vår analys än i Machados. Det beror på att de studier där citalopram ingår har haft generellt hög effekt, det vill säga även jämförelsealternativet har haft hög effekt, jämfört med effekten som visas i andra studier. Det illustrerar problemet med att bryta randomiseringen på det sätt som Machado och medarbetare gör i sin metaanalys, eftersom punktskattningen av citaloprams effekt då blir för hög.

I vår hälsoekonomiska modell är andel patienter som tillfrisknat efter tre månaders behandling i öppenvård en viktig parameter. Efter diskussioner med vår expertgrupp gör vi antagandet att studier med en längd på 8–16 veckor på ett rimligt sätt speglar effekten efter 12 veckor, ett antagande som naturligtvis kan ifrågasättas. Det finns dock inga studier med en längd på 13–16 veckor i vårt urval. Därför presenteras

**Tabell 11.** Andel tillfrisknade patienter vid tre olika scenarier; alla studier inkluderas, endast studier med en längd på 8–12 veckor inkluderas, endast studier med en längd på 8–12 veckor av patienter i öppenvård inkluderas

Läkemedelssubstans	Alla studier	8–12 veckor	8–12 veckor i öppenvård
fluoxetin	0,4021	0,42420	0,43430
venlafaxin	0,4568	0,46530	0,47800
paroxetin	0,4270	0,43470	0,44920
mirtazapin	0,4508	0,45730	0,47660
escitalopram	0,4756	0,49030	0,50660
duloxetin	0,4499	0,46650	0,48070
imipramin	0,4237	0,41550	0,43500
citalopram	0,4050	0,42440	0,44500
sertralín	0,4302	0,43360	0,45120
amitriptylin	0,3840	0,44170	0,45780
fluvoxamin	0,2677		
klomipramin	0,6673		
dothiepin	0,4187		
lofepramin	0,4245		
milnicipran	0,3888	0,37800	0,42170
maprotilin	0,3976		
nortriptylin	0,4691	0,46910	0,48110
reboxetin	0,4316	0,43000	

resultat för studier som är 8–12 veckor. Som väntat finns det en tendens att den genomsnittliga effekten blir något större när sexveckorsstudier exkluderas från metaanalysen, eftersom fler patienter har hunnit tillfriskna när studien pågått längre tid.

I tillägg till ovanstående analyser har vi gjort ett antal analyser där inklusionskriterierna varierats (se Tabell 1 i Bilaga – metaanalys). Vi har bland annat gjort separata analyser för patienter i öppen- och slutenvård. Det har tidigare konstaterats att det är av betydelse om patienten behandlats i öppen- eller slutenvård när man vill skatta effekten och tolerabiliteten av att behandla med olika antidepressiva läkemedel [44]. I vår analys är skillnaderna emellertid relativt små.

I fyra av de studier där duloxetin ingår har man använt något högre doser av duloxetin än indikationen tillåter. Vi har därför genomfört en analys där dessa studier exkluderas, men resultaten ändrades endast marginellt. Ytterligare analyser som vi genomfört rör fast kontra flexibel dosering och studier som genomförts i Europa kontra hela världen. Vi har även gjort en analys där vi uteslöt studier där mer än 30 procent av patienterna avbrutit studien i förtid (se Tabell 2 i Bilaga – metaanalys).

Resultaten visar att vår metaanalys inte är särskilt känslig för ändringar i inklusions- och exklusionskriterierna, förutom när vi bara tar med studier med flexibel dos. Då skiljer sig effekten mellan escitalopram, mirtazapin och venlafaxin först i tredje decimalen.

### 4.8.3 Studieavbrott på grund av biverkningar

Hur många som avbryter en studie används ofta som ett mått på tolerabilitet. Det är emellertid inte ett invändningsfritt mått, eftersom patienter kan avbryta behandlingen av många olika skäl. Ett bättre mått är studieavbrott på grund av biverkningar. Inte heller det är ett invändningsfritt mått eftersom patienterna i en studie kan fortsätta med en behandling som de inte tycker är tolerabel.

Studieavbrott på grund av biverkningar har studerats av Song och medarbetare [45]. De redovisar till exempel resultat från en metaanalys där 15,4 procent av patienterna på SSRI och 18,8 procent av patienterna på TCA avbröt studierna på grund av biverkningar. MacGillvray och medarbetare [44] fann i en senare metaanalys lägre siffror, 11,6 procent för SSRI mot 17 procent för TCA.

Vi har gjort en egen metaanalys av studieavbrott på grund av biverkningar (Tabell 12). Högst andel studieavbrott visar klomipramin, fluvoxamin, amitriptylin och duloxetin, alla med punktskattningar över 14 procent. Lägst andel studieavbrott visar maprotilin och sertralinn med punktskattningar under 6 procent. Samma gäller även milnicipran och dothiepin, men dessa läkemedel finns inte på den svenska marknaden.

**Tabell 12.** Studieavbrott på grund av biverkningar

Läkemedelssubstans	Frekvens avbrott*	Konfidensintervall	
flouxetin	0,0778	0,0633	0,0940
venlafaxin	0,1049	0,0807	0,1337
paroxetin	0,1046	0,0743	0,1404
mirtazapin	0,0779	0,0526	0,1104
escitalopram	0,0631	0,0426	0,0880
duloxetin	0,1493	0,1086	0,1985
imipramin	0,1063	0,0600	0,1705
citalopram	0,0904	0,0515	0,1455
sertralin	0,0550	0,0298	0,0898
amitriptylin	0,1446	0,0813	0,2333
fluvoxamin	0,1573	0,0676	0,3024
klomipramin	0,4013	0,1586	0,7126
dothiepin	0,0517	0,0089	0,1486
lofepramine	0,0955	0,0158	0,2715
milnicipran	0,0467	0,0133	0,1101
maprotilin	0,0007	0,0000	0,0063
reboxetin	0,1063	0,0312	0,2396

## 5 Behandlingseffekt vid ångest

Läkemedel i gruppen antidepressiva används också för behandling av olika ångesttillstånd. Även här kan vi utgå från en litteraturgenomgång gjord av SBU. Härutöver har vi använt oss av en sammanställning från BMJ Clinical Evidence där författarna gått igenom kunskapsunderlaget för behandling av generaliserad ångest, paniksyndrom, posttraumatiskt stressymtom (PTSD), tvångssyndrom och bulimi. Vi har också använt resultat från Cochranegenomgångar.

Att studera vilken effekt läkemedlen har i behandlingen av ångestsyndrom är en omfattande och komplicerad process, både med hänsyn till att det handlar om olika typer av ångestsyndrom och att man för de olika typerna av syndrom i många fall kan använda flera olika utfallsmått. Dessutom har man att ta hänsyn till att definitionerna av ångestsyndromen har förändrats över tid och i några fall skiljer sig åt mellan de två system, ICD och DSM, som man använder sig av för att diagnostisera och klassificera syndromen.

### 5.1 Paniksyndrom

SBU konstaterar i sin genomgång att antidepressiva läkemedel har visats ha en gynnsam effekt på paniksymtom, medan effekten på en eventuell fobisk komponent är osäker. Risken för återfall efter avslutad behandling är enligt SBU stor.

SSRI-läkemedel har inte visats vara mer effektiva eller tolereras bättre än tricykliska antidepressiva, men de senare är förknippade med mer biverkningar.

Behandlingen med läkemedel ger en snabbare insättande effekt än psykologisk behandling, men de senare har i studier visat en bibehållen effekt även efter avslutad behandling. Återfallsrisken för patienter som efter ett år avslutar behandling med antidepressiva är större än för dem som fortsätter behandlingen.

Patienter med paniksyndrom söker ofta hjälp i primärvården. Det ringa antalet studier genomförda i primärvården ser SBU därför som ett bekymmer.

I BMJ Clinical Evidence konstaterar författarna att både kognitiv beteendeterapi och antidepressiva läkemedel ur SSRI- och TCA-klasserna är effektiva för att behandla symtom av paniksyndrom [46]. Det finns kunskapsunderlag som talar för att kognitiv beteendeterapi har bättre och mer långvarig effekt än enbart behandling med läkemedel. Den behandling som, åtminstone på kort sikt, visats ha bäst effekt är den där kognitiv beteendeterapi kombineras med läkemedel.

Effekt på kort och lång sikt av en behandling där psykologisk behandling kombineras med antidepressiv medicinering vid behandling av paniksyndrom (med eller utan agorafobi) i jämförelse med endast en av behandlingarna finns redovisade i en Cochraneöversikt av Furukawa och medarbetare [47]. Översikten inkluderade 21 studier med sammanlagt 1 709 patienter.

Författarna drar slutsatsen att i akut behandlingsfas är en kombinerad behandling effektivare än behandling med enbart antidepressiva läkemedel. För långtidsbehandling är psykologisk behandling kombinerad med antidepressiva läkemedel effektivare än enbart behandling med läkemedel. Men behandling enbart med psykologisk behandling är lika effektiv som kombinationsbehandling. Behandling enbart med antidepressiva läkemedel rekommenderas därför inte som förstahandsalternativ. Författarna menar att patientens preferenser avgör om kombinerad behandling eller endast psykologisk behandling är det lämpligaste förstahandsvalet vid behandling av paniksyndrom. Faktum är dock att det råder stor brist på psykoterapeuter. Därför är antidepressiva i praktiken oftast det enda tillgängliga behandlingsalternativet.

## 5.2 Specifika fobier

Det saknas stöd för en gynnsam effekt av läkemedel på specifika fobier. SBU identifierade endast ett fåtal studier rörande behandlingen av dessa och endast en studie med ett antidepressivt läkemedel.

## 5.3 Social fobi

Bland de antidepressiva läkemedel som i Sverige är godkända för behandling av social fobi är det främst paroxetin, sertralin, fluvoxamin, escitalopram och venlafaxin som enligt SBU:s genomgång har en väl dokumenterad effekt.

En översikt av Ipser och medarbetare visar att läkemedel, framförallt SSRI och SNRI, är effektiva vid behandling av social fobi, utan att något enskilt läkemedel framstår som mer effektivt än andra [48]. Resultat från flera studier av underhållsbehandling och återfallsprevention stödjer samstämmigt att patienter bör behandlas under lång tid.

## 5.4 Tvångssyndrom

Enligt SBU:s genomgång hade cirka 60 procent av de patienter som behandlats med klomipramin effekt av behandlingen. För SSRI-läkemedlen fluvoxamin, paroxetin, citalopram, sertralin och fluoxetin var andelen 35–47 procent. Effekten kvarstår så länge behandlingen pågår åtminstone i upp till ett års tid.

Enligt författarna i BMJ Clinical Evidence [49] har SSRI-läkemedlena citalopram, fluoxetin, fluvoxamin och paroxetin bättre effekt än placebo och bättre effekt än TCA

och MAO-hämmare vid behandling av tvångssyndrom. Författarna konstaterar vidare att venlafaxin kan ha lika bra effekt som SSRI-preparaten, men att sertralin inte konsekvent har lyckats visa en positiv effekt. Det är enligt BMJ Clinical Evidence inte känt vilket läkemedel som har bäst effekt eller hur länge behandlingen ska pågå.

## 5.5 Posttraumatiskt stressyndrom, PTSD

Det finns enligt SBU starkt stöd för att SSRI-läkemedlen fluoxetin, sertralin och paroxetin har effekt vid behandling av PTSD och för sertralin finns även stöd för effekt vid fortsatt behandling i upp till ett år.

Författarna i BMJ Clinical Evidence [50] drar slutsatsen att det finns ett visst stöd för att fluoxetin och paroxetin är effektiva i behandlingen av PTSD, medan det är oklart om mirtazapin, sertralin och TCA är det. De skriver vidare att det finns hållbara underlag för att venlafaxin inte är bättre än placebo för att behandla PTSD.

En Cochraneöversikt av Stein och medarbetare [51] visar att läkemedelsbehandling ger effektiv lindring av huvudsymtomen vid PTSD. När läkemedelsbehandling jämförts med placebo var andelen patienter som svarade på behandlingen 59,1 procent respektive 38,5 procent för placebo. Läkemedelsbehandlingen tolererades emellertid mindre väl. Kunskapsunderlaget medger inga slutsatser om att en viss läkemedelsgrupp skulle ha bättre effekt eller tolereras bättre än någon annan. Men författarna anser det osannolikt att alla studerade läkemedel skulle vara lika effektiva. SSRI-läkemedlen är de mest väldokumenterade både vad gäller antal och storlek på studier. Därför är resultaten rörande effekt mer robusta för dem än för amitryptilin och mirtazapin. Författarna finner att SSRI-läkemedlens status som förstahandsalternativ vid läkemedelsbehandling av PTSD är rimlig och motiverad.

## 5.6 Generaliserat ångestsyndrom, GAD

SBU finner att det finns starkt stöd för att venlafaxin och paroxetin har effekt i behandlingen av generaliserat ångestsyndrom. Det finns stöd för att även sertralin och escitalopram har effekt.

Enligt författarna i BMJ Clinical Evidence [52] minskar de antidepressiva läkemedlen imipramin, paroxetin, sertralin, escitalopram och venlafaxin symtomen av GAD jämfört med placebo, men det har även visats för benzodiapiner, buspiron och hydroxyzin. Författarna skriver att jämförelser mellan olika antidepressiva läkemedel överlag har visat på liknande effekt av de olika behandlingarna, men att i en studie skulle escitalopram kunna ha bättre effekt än paroxetin.

I en Cochraneöversikt av Kapczinski och medarbetare [53] kunde författarna inte dra

några slutsatser om vilket antidepressiva läkemedel som hade bäst effekt. Författarnas slutsats blev att imipramine, venlafaxine och paroxetine har bättre effekt än placebo och tolereras väl vid behandling av GAD bland vuxna. Sertraline visade bättre effekt än placebo vid behandling av barn och ungdomar med GAD.

## 5.7 Bulimia nervosa

I BMJ Clinical Evidence [54] konstaterar författarna att fluoxetin, citalopram, desipramin och imipramin är mer effektiva än placebo vid behandling av bulimia nervosa. Evidensen för MAO-hämmare anses vara svag, men författarna drar slutsatsen att det är effektivt att behandla med dem. De skriver att vi inte vet om mirtazapin, reboxetin och venlafaxin är effektiva och inte heller om effekten av att fortsätta behandla patienter som tillfrisknat är positiv.

Bacaltchuk och Hay har i en Cochraneöversikt också undersökt om antidepressiva läkemedel är effektiva vid behandling av bulimia nervosa [55]. De skriver att antidepressiva läkemedel troligen har en direkt påverkan på ätbeteendet men även en effekt på depression som sedan indirekt påverkar ätbeteendet.

Författarna hittar inte någon statistiskt signifikant skillnad vad gäller effektivitet mellan de olika läkemedelsklasserna som undersökts (TCA, SSRI och MAO-hämmare) eller mellan de olika preparaten inom klasserna. Fluoxetin förefaller dock accepteras av patienterna i en större utsträckning än andra läkemedel och är även det mest väldokumenterade preparatet. Det är enligt författarna en motivering till varför fluoxetin är lämpligt att använda som första behandling av sjukdomen. Enbart behandling med antidepressiva läkemedel är emellertid inte tillräcklig. I slutet av studierna var fortfarande flertalet av patienterna sjuka. Författarnas slutsats är dock att de studerade läkemedlen har en effekt som är större än den för placebo.

## 6 Är läkemedelsbehandlingen av depression kostnadseffektiv – litteraturgenomgång

SBU:s systematiska genomgång av den hälsoekonomiska litteraturen på depressionsområdet fick bli utgångspunkten för vår litteraturgenomgång [1]. SBU sökte litteratur från 1975 fram till och med 2001. Vi har kompletterat sökningen för tiden till och med oktober 2006.

I SBU:s systematiska genomgång av den hälsoekonomiska litteraturen fram till och med 2001 identifierades 150 artiklar. Ett stort, men inte angivet, antal bedömdes dock som irrelevanta efter genomläsning av sammanfattningarna. I vår kompletterande sökning identifierades omkring 400 artiklar. Efter genomläsning av sammanfattningarna kunde ett stort antal irrelevanta artiklar sorteras bort. Därefter återstod 32 artiklar för genomläsning. Företagens inskickade material gav ytterligare 15 artiklar för genomläsning. Efter genomläsning återstod totalt 35 artiklar.

Studierna är inriktade på att klarlägga skillnader i kostnadseffektivitet dels mellan, dels inom olika klasser av antidepressiva läkemedel. Vidare syftar studierna till att klarlägga vilken strategi för läkemedelsanvändning som är mest kostnadseffektiv, det vill säga om läkemedel är kostnadseffektivt jämfört med annan behandling, vilket läkemedel som ska användas i första hand, i andra hand et cetera.

En allmän slutsats som kan dras är att högre initiala kostnader kan balanseras av lägre kostnader på längre sikt. Överlag förefaller läkemedelskostnaderna som enskild post vara av underordnad betydelse och även relativt modesta förbättringar i klinisk effekt kan väga upp stora relativa skillnader i läkemedelspris. Det beror även på att kostnaderna i absoluta tal inte är särskilt höga, från någon upp till några tiotal kronor om dagen.

Nedan följer en kort sammanfattning av vår litteraturgenomgång. En mer uttömmande beskrivning och diskussion om enskilda studier återfinns i Bilaga – genomgång av hälsoekonomisk litteratur och på [www.tlv.se/depression](http://www.tlv.se/depression).



## 6.1 Kostnadseffektivitetsjämförelser mellan läkemedel från olika klasser

SBU konstaterade att det fanns flera modellstudier som visade att SSRI var mer kostnadseffektivt än TCA, men att prospektiva studier, vilka SBU ansåg ha högre bevisvärde, inte gav stöd åt detta. SBU fann ett par modellstudier som visade att mirtazapin var kostnadseffektivt i jämförelse med både amitriptylin och fluoxetin, samt en studie som visade att moklobemid var kostnadseffektivt jämfört med fluoxetin. SBU redovisar även två modellstudier som visade att venlafaxin var kostnadseffektivt jämfört med SSRI och TCA.

SBU noterade att hälsoekonomiska data från svensk primärvård saknades nästan helt och att flertalet studier gällde amerikanska förhållanden. TCA visade i allmänhet sämre resultat i företagssponsrade studier än både SNRI- och SSRI-läkemedel om man såg till kostnader men framför allt till effektivitet. TCA är i studierna i högre utsträckning förknippad med biverkningar och har dessutom sämre klinisk effekt.

Efter SBU:s genomgång har det tillkommit flera studier som inte sponsrats av företag och som delvis ger en annan bild vid jämförelser mellan SNRI-, SSRI- och TCA-läkemedel. Studierna sammanfattas i Tabell 2 i Bilaga – genomgång av hälsoekonomisk litteratur.

En studie, sponsrad av den katalanska HTA-myndigheten [56], jämför fluoxetin med imipramin. Kostnaderna för imipramin var lägre, samtidigt som den kliniska effekten var bättre för patienter med egentlig depression och dystymi. Det var endast de indirekta kostnaderna som skilde mellan läkemedlen, medan de direkta kostnaderna var desamma.

En australiensisk myndighetssponsrad studie fann att TCA var den mest kostnadseffektiva läkemedelsbehandlingen [57]. En studie från den brittiska HTA-myndigheten [58] fann däremot att lofepramin dominerade TCA och att om man i stället för lofepramin använde ett SSRI blev den kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår under 100 000 kronor.

En studie där mirtazapin jämförs med paroxetin finner att mirtazapin är dominant det vill säga har både bättre effekt och lägre kostnader. Skillnaderna i effekt och kostnader är emellertid ganska små och inte statistiskt signifikanta [59]. Resultatet har stöd av de studier som SBU redovisade. Samtliga studier är finansierade av Organon.

Venlafaxin har jämförts med både TCA- och SSRI-läkemedel i tre kostnadseffektivitetsstudier sponsrade av Wyeth [60-62]. Venlafaxins högre läkemedelskostnad vägs i studierna upp av lägre övriga kostnader.

En svensk studie där man bland annat jämför escitalopram med venlafaxin pekar på

en mindre fördel för escitalopram [63]. I övriga studier där escitalopram jämförts med venlafaxin har man inte funnit några signifikanta skillnader mellan preparaten, varken effekt- eller kostnadsmässigt [64-67]. Effektmässigt är preparaten mycket lika varandra, kostnadsmässigt finns en mycket svag trend till escitaloprams fördel. Läkemedelspriserna i artiklarna är ungefär desamma som dagens svenska priser.

## 6.2 Finns det någon skillnad i kostnadseffektivitet inom de olika klasserna av läkemedel?

SBU identifierade en studie som visade att sertralin var mindre kostsamt än fluoxetin och en retrospektiv studie som visade att fluoxetin var det minst kostsamma av tre SSRI-preparat. Men i stort sett diskuterar inte SBU frågan om det finns någon skillnad i kostnadseffektivitet mellan läkemedel inom samma klass.

I vår kompletterande sökning har det tillkommit ett antal analyser av läkemedel inom samma klass. Det finns i flera publicerade studier stöd för att escitalopram 10–20 mg är ett kostnadseffektivt alternativ till den dubbla dosen citalopram [64, 66, 68–73]. Studierna är med ett undantag finansierade av Lundbeck. I den som inte är finansierad av Lundbeck [71] utgår författarna från ett antagande att det inte är någon skillnad i effekt mellan escitalopram och citalopram, vilket naturligtvis styr resultatet av studien.

En studie där sertralin jämförs med citalopram visade att patienter behandlade med sertralin hade signifikant lägre halvårskostnader. En kanadensisk studie där duloxetin jämförs med venlafaxin fann att venlafaxin dominerade [74].

## 6.3 Vilken strategi för läkemedelsanvändning är mest kostnadseffektiv

SBU konstaterade i sin rapport att läkemedelsbehandling sällan värderats i förhållande till icke-farmakologisk behandling eller ingen behandling alls. I de få värderingar som gjorts av läkemedelsbehandling i förhållande till framför allt psykologisk behandling, har man kommit fram till olika slutsatser. Även här har vi i vår kompletterande sökning funnit ytterligare studier utöver dem som SBU identifierat.

### 6.3.1 Är läkemedelsbehandling kostnadseffektiv jämfört med ingen behandling?

Det finns mycket få studier som analyserar läkemedelsbehandling i jämförelse med att inte behandla och SBU kommenterar inte detta.

En studie där sertralin ställdes mot placebo visade att det var kostnadseffektivt att behandla med sertralin. Studien gällde emellertid specifikt hjärtsjuka patienter och

var gjord i USA, varför vi bedömer relevansen som låg [75]. Men eftersom läkemedelskostnaderna endast är en liten del av kostnaderna för depression håller vi för sannolikt att samtliga läkemedelsgrupper är kostnadseffektiva jämfört med ingen behandling, åtminstone för patienter med medelsvår till svår depression. Även behandling med kognitiv beteendeterapi eller annan psykologisk behandling förefaller kostnadseffektiv jämfört med att inte behandla. Denna slutsats stöds bland annat av en studie från Australien [57].

### 6.3.2 Är långtidsbehandling kostnadseffektiv?

Långtidsbehandling med läkemedel i syfte att förebygga återinsjuknande i depression har i några studier ställts mot ingen behandling. I en svensk studie analyserades venlafaxin som förebyggande behandling under två år i jämförelse med ingen förebyggande behandling. Med ett samhällsekonomiskt perspektiv blev kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår 18 500 USD [76].

Tidigare studier har visat att tre års underhållsbehandling med imipramin är kostnadseffektivt jämfört med både placebo och psykologisk behandling [77] och att milnacipran är kostnadseffektivt jämfört med klinisk uppföljning utan läkemedel [78]. En studie har visat att underhållsbehandling med fluvoxamin [79] är kostnadseffektivt jämfört med underhållsbehandling med TCA och en annan att underhållsbehandling i ett år med citalopram var kostnadseffektivt jämfört med enbart akut behandling med TCA [80]. Vidare visade en äldre studie att återfallsförebyggande underhållsbehandling med sertralin var kostnadseffektivt, jämfört med episodisk behandling med dothiepin för patienter med hög risk för återfall [81]. En holländsk modellstudie visade att behandling enligt gällande riktlinjer – akut behandling och därefter sex månaders fortsättningsbehandling – inte är kostnadseffektivt, men att underhållsbehandling upp till en sammanlagd behandlingstid på 21 månader kan vara det [82].

Sammantaget anser vi att det finns gott stöd i litteraturen för att det är kostnadseffektivt att behandla med ett antidepressiva läkemedel under lång tid för att förebygga återfall jämfört med att inte göra det. Det är dock okänt vilket läkemedel som är mest kostnadseffektivt och hur länge en sådan behandling optimalt ska pågå.

### 6.3.3 Är läkemedelsbehandling kostnadseffektivt jämfört med annan behandling?

Två studier av medelhög relevans och en av låg relevans antyder att psykologisk behandling är kostnadseffektivt jämfört med läkemedelsbehandling, framför allt för att förebygga återfall [57, 83, 84]. Tre studier av låg relevans kommer fram till det motsatta resultatet [85-87].

NICE finner i sin modellanalys att kostnaden för att behandla med enbart kognitiv

beteendeterapi troligen inte är rimlig sett till effekten [24], men att kognitiv beteendeterapi i kombination med läkemedelsbehandling är kostnadseffektivt jämfört med enbart läkemedelsbehandling. Även Browne kommer fram till att en kombinationsbehandling med kognitiv beteendeterapi och sertralin är kostnadseffektivt jämfört med endast var och en av behandlingarna [88].

## 6.4 Ger studierna underlag för våra ställningstaganden?

Den befintliga hälsoekonomiska litteraturen inom depressionsområdet utgör dessvärre ett ganska dåligt underlag för att fatta beslut om subvention av läkemedel i Sverige. Av flera olika skäl bedömer vi att den sammantagna användbarheten av materialet är liten.

En överväldigande majoritet av studierna är finansierade av något företag. Detta är i sig inget problem, men troligen relaterat till den kanske allvarligaste bristen i studierna; att så få är baserade på bästa tillgängliga data om klinisk effekt. Analyserna baseras i många fall på en enda klinisk prövning eller ett litet urval av prövningar, vilket medför risk för selektionsbias, det vill säga att man genom urvalet påverkar resultatet.

När analysen baseras på en enda studie bortser man från relevant information. Detta är i sig ett problem, men härutöver finns också risken att den studie man valt är uppbyggd så att den gynnar det sponsrande företagets läkemedel. Det faktum att merparten av studierna är företagssponsrade innebär vidare att det sannolikt finns en snedfördelning när det gäller vilka resultat som publicerats. Båda dessa problem har dokumenterats i litteraturen. Baker och medarbetare [89] har undersökt sambandet mellan företagsfinansiering och publicerade resultat och funnit att företagsfinansierade studier i större utsträckning än studier utan sådan kom fram till resultat som ansågs gynna sponsorn. En påtaglig publikations- och rapporteringsbias inom depressionsområdet har dokumenterats av Melander och medarbetare [90] och av Hansen och medarbetare [31]. De senare har i en metaanalys undersökt hur företagsfinansiering av en studie relaterade till hur stor andel patienter i studien som tillfrisknar. Författarna fann att andelen var cirka fem procentenheter högre i studier finansierade av företag som marknadsförde läkemedlet i studien.

Att för den hälsoekonomiska analysen hämta kostnadsdata direkt från en enskild klinisk prövning kan vara problematiskt. De kliniska studierna är vanligen uppbyggda och dimensionerade för att visa signifikanta skillnader i klinisk effekt mellan olika alternativ, men inte för att visa skillnader i kostnad mellan behandlingsalternativen. Det senare kräver vanligen mycket större antal patienter i studien, eftersom fördelningen av kostnader oftast är ojämn med många patienter med mycket låga eller inga kostnader och några få med mycket höga.

Det är välkänt att även för en mycket välgjord klinisk prövning kan den externa validiteten, det vill säga hur väl studien och dess resultat speglar verkligheten, vara tvivelaktig. Det finns ofta en skillnad mellan den effekt ett läkemedel visar i den kontrollerade miljön i en prövning jämfört med den effektivitet det uppvisar i en verklig miljö. Patienternas ålder, andra samtidiga sjukdomar, följsamhet med behandlingen och hur läkemedlet fungerar tillsammans med andra läkemedel är exempel på vad som kan skilja den verkliga behandlingssituationen från den kontrollerade prövningen och som kan påverka resultatet av behandlingen.

Som väntat har endast få studier ett svenskt perspektiv och en majoritet av artiklarna inkluderar dessutom endast direkta kostnader som exempelvis kostnader för läkemedel och läkarbesök. Vi vill ha ett samhällsekonomiskt perspektiv och ta hänsyn till även indirekta kostnader. Eftersom deras andel kan vara 75 procent eller mer av de totala kostnaderna [se exempelvis 91, 92] blir detta ett betydande problem. Att i en hälsoekonomisk analys utesluta de indirekta kostnaderna kan till exempel leda till en underskattning av kostnadseffektiviteten för ett dyrt preparat som har bättre effekt än ett billigt.

Internationella, ibland flera år gamla, priser kan skilja sig mycket från dagens priser i Sverige. Framför allt gäller detta läkemedel vars patent gått ut sedan studierna genomfördes. Den relativa prissänkningen kan vara mycket stor och den generellt största prisskillnaden mellan priset i studierna och det faktiska svenska priset ser man för citalopram, som kan vara upp till 95 procent billigare i Sverige. Den minsta prisskillnaden ser man framför allt för venlafaxin, där priset i studierna i vissa fall till och med är högre.

Förutom kostnader för de studerade läkemedlen innehåller studierna många andra kostnader. Kostnaderna kan inte alla gånger antas gälla i Sverige och därmed inte heller resultaten. Att priserna på olika sjukvårdsresurser skiljer sig åt mellan olika länder är uppenbart, men även indirekta kostnader som exempelvis sjukfrånvaro är många gånger landsspecifika. I en artikel av Patel och medarbetare [85] baserad på indiska kostnadsförhållanden antas till exempel en dagslön vara motsvarande maximalt fyra US-dollar. Som nämnts ovan är de indirekta kostnaderna den huvudsakliga kostnadsdrivaren ur ett samhällligt perspektiv. Med en lönenivå som är långt under vad som är fallet i Sverige, blir resultaten här av högst begränsat värde för vårt syfte.

Det finns ett mindre antal databasstudier i urvalet. De är oftast retrospektiva genomgångar av försäkringsdatabaser i USA. Man följer under ett eller ett par år patienter som under ett tidsintervall för första gången behandlas med en viss typ av läkemedel och jämför sedan med en grupp som under samma tidsperiod fått en annan behandling. En svaghet med denna typ av studier är att effektsidan ofta är dåligt undersökt, många gånger är kostnaderna det enda som redovisas. Om den grupp som fått det ena

läkemedlet har lägre totala kostnader än den andra gruppen antas det bero på att läkemedlet leder till lägre kostnader. Orsakssambandet är dock sällan fastställt [93].

Andra problem med databasstudier är att populationen i vissa databaser inte är representativ för befolkningen och det kan saknas information om viktiga kostnader. Databaserna är dessutom så gott som uteslutande från USA med de kostnadsförhållanden som rådde där under studieperioden, vilket gör relevansen för svenska förhållanden lägre.

## 7 Är läkemedelsbehandlingen av ångest kostnadseffektiv?

SBU har publicerat en systematisk litteraturgenomgång gällande hälsoekonomiska aspekter av ångest. Underlaget utgörs av artiklar publicerade från och med 1996 till och med januari 2005. SBU konstaterade att det i stor utsträckning saknades studier som belyser olika behandlingars kostnadseffektivitet.

Vi har kompletterat SBU:s genomgång med en litteratursökning för tiden februari 2005–april 2007 och en genomgång av de referenslistor som ingick i det underlag företagen skickat in till denna genomgång. Granskningen resulterade i endast sex artiklar.

Resultaten från SBU:s genomgång och vår egen sökning redovisas nedan.

### 7.1 Panik

SBU identifierade sju hälsoekonomiska utvärderingar för behandling av panik, varav sex inkluderade något läkemedel. Kognitiv beteendeterapi föreföll vara det mest kostnadseffektiva alternativet i de tre studier där det ingick som ett alternativ. I en av dessa var TCA näst mest kostnadseffektivt för panik och sämst var SSRI. En annan studie visade att underhållsbehandling med imipramin var kostnadseffektivt jämfört med enbart akut behandling med imipramin. En studie på amerikanska försäkringsdata jämförde behandling med sertralin, paroxetin och fluoxetin och visade att kostnaderna för akutsjukvård och laborietjänster var lägre under sexmånadersperioden efter det att SSRI-behandlingen inletts än under de sex föregående månaderna. När kostnader för läkemedlet räknades in hade endast sertralin en absolut kostnadsbesparing. En spansk studie visade att både direkta och indirekta kostnader var väsentligt lägre året efter att behandling med läkemedel och psykologiskt stöd inletts än året före. De totala kostnaderna minskade från drygt 100 000 USD till cirka 60 000 USD.

Efter SBU:s genomgång har två studier tillkommit. I en kanadensisk studie [94] jämfördes enbart kognitiv beteendeterapi med kognitiv beteendeterapi i kombination med läkemedelsbehandling. Patienterna, som hade panikångest med agorafobi, följdes i två år i en prospektiv kohortstudie. Patienterna randomiserades inte och de inkluderade kostnaderna är bara kortfattat beskrivna. Dock förefaller kostnaderna inkludera direkta sjukvårdskostnader samt patienternas egna utlägg. Man fann att båda behandlingarna var lika effektiva. Men eftersom enbart kognitiv beteendeterapi är billigare än kombinationen med läkemedel, är enbart kognitiv beteendeterapi det mest kostnads-

effektiva alternativet. Studien bedöms ha låg relevans och resultaten bör dessutom tolkas med försiktighet.

Katon och medarbetare [95] jämförde gängse behandling av panik med kognitiv beteendeterapi i kombination med läkemedel, i första hand ett SSRI. Om patienten tidigare inte nått önskat behandlingsresultat med två SSRI-behandlingar valdes ett alternativt antidepressivt läkemedel. Standardvård innebar ofta behandling med SSRI. Studien utfördes i USA och inkluderade endast direkta sjukvårdskostnader. Kombinationsbehandlingen var något dyrare över en tolv månadersperiod, cirka 500 USD, men gav i genomsnitt 60 fler ångestfria dagar. Kostnaden per QALY beräknades till 14 000–24 000 USD. Studien sponsrades av National Institute of Mental Health. Vi bedömer att studien har låg relevans.

## 7.2 Tvångssyndrom

Inga studier för tvångssyndrom identifierades av SBU, medan vi i vår sökning identifierade en kostnadseffektivitetsanalys, utförd av NICE, där man jämför kognitiv beteendeterapi med SSRI och en kombination av SSRI och kognitiv beteendeterapi [96]. Effektdata kommer från NICES egna metaanalyser och systematiska genomgång. En metaanalys baserad på tio studier visade att cirka 43 procent av patienterna svarade på en tolv månadersbehandling med SSRI, i jämförelse med 27 procent i placebogruppen. Det skulle innebära en behandlingseffekt på 16 procent för SSRI. Effektdata för kognitiv beteendeterapi baserades på två publicerade studier och visade att den genomsnittliga effekten av kognitiv beteendeterapi var 53 procent. Effekten av kombinationsbehandlingen uppskattades som något större än för behandlingsalternativen var för sig och antogs vara 63 procent.

Behandlingskostnaderna för kognitiv beteendeterapi är större än för SSRI, åtminstone på kort sikt. NICE fann att en behandling där samtliga patienter enbart får kognitiv beteendeterapi kostar mer och ger mindre effekt än en behandling där en andel av patienterna behandlas med SSRI och resterande med kombinationen kognitiv beteendeterapi och läkemedel. Det innebär att den relevanta jämförelsen är mellan SSRI och kognitiv beteendeterapi i kombination med SSRI. Kostnaden för att återställa ytterligare en patient blir här 2 247 brittiska pund. NICE konstaterar att om man vinner åtminstone 0,07 QALY för varje ytterligare tillfrisknad patient är kombinationsbehandlingen kostnadseffektiv jämfört med SSRI som enda terapi.

Den modell NICE använder har ett tolv månadersperspektiv. NICE konstaterar att om kognitiv beteendeterapi har en långvarigare effekt än SSRI så förändrar det kostnadseffektiviteten. NICE drar också slutsatsen att det ger mer värde för pengarna att behandla ett tvångssyndrom med kostnadseffektiva metoder så fort det är identifierat, än att vänta med att behandla tills personen har blivit svårare sjuk längre fram.



### 7.3 Social fobi

SBU identifierade en studie från Storbritannien som visade att sjukdomsördån för social fobi kunde minska betydligt efter det att man ställt diagnos och inlett en behandling.

Inga ytterligare studier har identifierats för social fobi.

### 7.4 Generaliserat ångestsyndrom

SBU redovisar två studier där analyserna gjorts ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv. Kognitiv beteendeterapi, tillhandahållet i den offentliga sektorn, var den mest kostnadseffektiva behandlingen, medan venlafaxin var lika kostnadseffektivt som kognitiv beteendeterapi tillhandahållet privat.

Vi har i vår uppföljning identifierat fyra studier. Guest och medarbetare [97] gjorde i en studie finansierad av Wyeth en hälsoekonomisk analys av venlafaxin jämfört med diazepam för behandling av generaliserat ångestsyndrom i Storbritannien. Analysen baseras på en multinationell klinisk prövning där man visar att sannolikheten att nå remission vid generaliserat ångestsyndrom var cirka 30 procent för venlafaxin mot närmare 17 procent för diazepam, risken för återfall 3,5 procent respektive 17 procent. Endast direkta kostnader inkluderas och dessa ökade något med venlafaxin, omkring 500 kronor på sex månader, vilket innebär att kostnad för ytterligare en tillfrisknad patient blev drygt 5 000 kronor. Studien har medelhög relevans.

Panzer och medarbetare [98] undersöker de ekonomiska implikationerna av antingen förskrivning av generika (*generic step therapy*) eller fri förskrivning (open formulary) av patenterade produkter inom SSRI-klassen för patienter med ångest. Analysen gällde en hypotetisk hälsoplan i USA med en miljon medlemmar. Endast direkta kostnader räknades med. I den generiska trappan ingick fluoxetin, paroxetin (tablett) och citalopram. I gruppen med fri förskrivning ingick sertralin, paroxetin (depåtablett) och escitalopram. Effekt- och kostnadsdata hämtades från litteraturen. Utfallsmåttet var hur många patienter som behandlades i 180 dagar och antal behandlingsbyten. Förskrivning av generika resulterade i lägre läkemedelskostnader, men fler terapibyten och högre totala sjukvårdskostnader. Studien har låg relevans. Vem som sponsrat studien uppges inte.

Shehan och medarbetare [99] undersökte skillnader i direkta sjukvårdskostnader under sex månader mellan patienter behandlade med paroxetin som depåtablett och SSRI i form av konventionella tabletter (sertralin, paroxetin, citalopram, fluoxetin och escitalopram). Studien, som avsåg patienter med någon depressions- eller ångestdiagnos, var en retrospektiv databasanalys från USA och omfattade mer än 140 000 patienter, varav 7 procent fick paroxetin depåtabletter. SSRI i form av konventionella

tabletter, både sammantaget och individuellt, hade högre kostnader än paroxetin depåtabletter oberoende av diagnos. Vi bedömer att studien har låg relevans. Vem som sponsrat uppges inte.

Jörgensen och medarbetare [100] visade i en studie sponsrad av Lundbeck att escitalopram dominerar paroxetin vid behandling av generaliserat ångestsyndrom i Storbritannien. Studien hade en niomånaders tidshorisont och anlade ett samhällsperspektiv. Effektdata kom huvudsakligen från en direkt jämförande klinisk prövning där patienter behandlade med escitalopram hade drygt 14 procentenheter större sannolikhet att få en lyckad behandling än patienter behandlade med paroxetin. De viktigaste kostnaderna var produktionsbortfall och andra indirekta kostnader, vilka stod för 95 procent av de totala kostnaderna. Med ett samhällsperspektiv leder escitalopram i jämförelse med paroxetin till en kostnadsbesparing på 1 400 brittiska pund över nio månader. Med ett sjukvårdsperspektiv blir besparingen 39 brittiska pund. Eftersom escitalopram i studien även har bättre effekt är det ett dominant alternativ. En styrka med studien är att den följer NICEs behandlingsrekommendationer för generaliserat ångestsyndrom. Effektdata baserat på en enda studie är inte tillfredställande. Studien har medelhög till hög relevans.

## 7.5 Posttraumatiskt stressyndrom, PTSD

Inga studier har identifierats för PTSD.

## 7.6 Bulimia nervosa

Bulimi nervosa ingick inte i SBU:s genomgång av depressionsläkemedlen.

NICE utvecklade en egen hälsoekonomisk modell för att analysera kostnadseffektiviteten av kognitiv beteendeterapi jämfört med behandling med ett antidepressivt läkemedel (i första hand fluoxetin) [101]. Analysen visade att kognitiv beteendeterapi är mer effektivt, men kostar mer. I analysen antar man att 1 000 personer vardera behandlas med kognitiv beteendeterapi och ett antidepressivt läkemedel. Baserat på en systematisk genomgång av den kliniska litteraturen beräknas antalet tillfrisknade patienter bli 370 för kognitiv beteendeterapi och 192 för behandling med ett antidepressivt läkemedel. Kostnaden för kognitiv beteendeterapi blev 967 000 brittiska pund mot 118 000–238 000 brittiska pund för behandling med ett antidepressivt läkemedel, beroende på förskrivare. Skattningen av kostnaden för varje ytterligare framgångsrikt behandlat fall av bulimia nervosa varierade mellan 4 807, 4 942 och 4 126 brittiska pund beroende på om det antidepressiva läkemedlet förskrevs i primärvården, eller i specialistvården av en junior respektive mer senior psykiatriker. NICE anser dock att det troligen är en överskattning av kostnaden för vunnen effekt, eftersom potentiella besparingar i vården inte alls räknats med. NICE ansåg vidare att det var mycket osannolikt att en

kombinationsbehandling av bulimi med kognitiv beteendeterapi och ett antidepressivt läkemedel skulle vara kostnadseffektivt för den engelska hälso- och sjukvården. NICE använder i första hand ett hälso- och sjukvårdsperspektiv i sina utvärderingar. I det här fallet var inte ens besparingar inom den sektorn medräknade.

## 7.7 Brist på hälsoekonomiska studier och effektdata

Slutsatsen från SBU:s genomgång, att det saknas hälsoekonomiska utvärderingar inom ångestområdet, är fortfarande i stort sett giltig. De studier som finns har vi generellt bedömt har låg relevans för TLV:s beslut.

En slutsats som verkar ha stöd i litteraturen är dock att kognitiv beteendeterapi är en kostnadseffektiv behandling jämfört med läkemedelsbehandling, åtminstone vid paniksyndrom, generaliserat ångestsyndrom och bulimia nervosa. Vid tvångssyndrom föreföll en kombinationsbehandling med SSRI och kognitiv beteendeterapi mest kostnadseffektivt.

Två företagssponsrade studier har visat att venlafaxin och escitalopram är kostnadseffektiva jämfört med diazepam respektive paroxetin vid behandling av generaliserat ångestsyndrom.

Det finns behov av ytterligare hälsoekonomiska utvärderingar inom de olika ångestindikationerna. Den främsta bristen inom området gäller dock avsaknaden av relevanta och pålitliga data om den kliniska effekten. TLV gör bedömningen att vi inte behöver konstruera någon egen hälsoekonomisk modell på ångestområdet för att kunna fatta beslut om läkemedlenas subventionsstatus.

## 8 Egen hälsoekonomisk modell

Det är enkelt att konstatera att det i många fall finns skillnader i behandlingstkostnad mellan de antidepressiva läkemedlen. Om de dyrare läkemedlen ska kunna vara kvar i förmänen måste skillnaden i behandlingstkostnad kunna motiveras av skillnader i effekt.

Vår genomgång av den hälsoekonomiska litteraturen har inte gett oss ett underlag som är tillräckligt för vår värdering av läkemedlens kostnadseffektivitet. Vi har av den anledningen valt att för analysen utveckla en egen hälsoekonomisk modell. Vi har funnit att förhållandet mellan läkemedlens effekter på depression och kostnader därför bör analyseras i en hälsoekonomisk modell, som rimligt väl avspeglar hur vi i Sverige organiserat omhändertagandet av patienter med depression.

Primärvården svarar för de första behandlingsinsatserna och en stor andel patienter får hela sin behandling inom primärvården. Specialistvården tar hand om dels patienter för vilka man inom primärvården inte når behandlingsmålet, dels patienter med svårare och komplexa symtombilder.

### 8.1 Några utgångspunkter

En heltäckande hälsoekonomisk analys av behandling av depression skulle behöva innehålla oerhört många steg och belysa bland annat den akuta behandlingsfasen för patienter med olika typer av depression (unipolär, bipolär, med eller utan ångest et cetera), underhållsbehandling, behandling av återfall, behandling av patienter i olika ålder samt ett flertal faktorer till. Men även en analys som inte är heltäckande kan vara av stort värde för en beslutsfattare som TLV, särskilt som TLV:s huvudsakliga uppdrag är begränsat till att se över subventionsstatusen för de antidepressiva läkemedlen.

Vi har identifierat en patientgrupp som framstår som central att analysera och där vi anser att den tillgängliga hälsoekonomiska dokumentationen är otillräcklig – svenska patienter med depression som behandlas i öppenvården. Patienterna antas ha samtidig ångest i många fall, men många andra samsjukligheter utesluts, till exempel missbruk, psykotiska tillstånd och personlighetsstörningar. Likaså inkluderas inte bipolär depression eftersom den i stor utsträckning behandlas med läkemedel som inte ingår i den här genomgången.

Andra utgångspunkter har varit att vår hälsoekonomiska modell ska ha ett sam-

hällsekoniskt perspektiv och använda QALY som utfallsmått samt att målet med behandlingen av depression är att patienten tillfrisknar.

Man måste vara medveten om begränsningarna för generella slutsatser baserade på resultaten av en sådan analys. Framför allt att om vår analys visar att ett läkemedel inte är kostnadseffektivt så betyder det inte att det inte finns någon kostnadseffektiv användning för det läkemedlet.

Den hälsoekonomiska modellen ger möjlighet att skatta vad ett visst kliniskt utfall, till exempel andel tillfrisknade patienter vid den första behandlingen av patienter med egentlig depression, innebär i termer av kostnader och hälsa. Modellen syftar till att, på ett stiliserat sätt, beskriva behandlingen i svensk primärvård under de första tolv månaderna efter det att patienten insjuknat. Det gör att inte alla antidepressiva läkemedel finns med som alternativ, eftersom de av till exempel säkerhetsskäl inte används som förstahandsbehandlingar. Det gäller TCA och MAO.

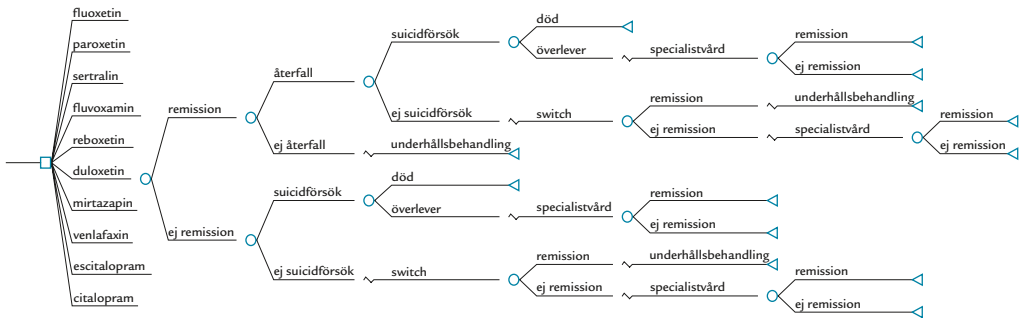
SNRI-läkemedel anses ofta av kostnadsskäl inte vara lämpliga som förstahandsalternativ när det finns SSRI-läkemedel till låga priser. Det anser vi dock inte vara ett tillräckligt skäl för att utesluta läkemedel från analysen, det är ju tvärtom den frågan som ska belysas: är det kostnadseffektivt att använda ett något bättre men dyrare antidepressivt läkemedel som förstahandsbehandling i öppenvården?

För att analysera kostnadseffektiviteten av de nu aktuella läkemedlen har vi konstruerat två olika hälsoekonomiska modeller: En tolv månadersmodell för den första behandlingsinsatsen vid en depressionsepisod samt en tretton månadersmodell för de fall när den första behandlingsinsatsen inte gett ett adekvat behandlingsresultat.

## 8.2 Kostnader och effekter av behandling under tolv månader

Vi har jämfört kostnader och effekter av första linjens behandling av måttlig till svår egentlig depression med fluoxetin, citalopram, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, escitalopram, mirtazapin, venlafaxin, reboxetin och duloxetin i en hälsoekonomisk modell över tolv månadersbehandling i Sverige. I modellen finns fler behandlingssteg med, men det är inte de som ska utvärderas och de är följaktligen samma för alla behandlingsalternativ. Det är enbart sannolikheten att behöva ytterligare behandling som skiljer sig åt.

Vissa behandlingssteg och -resultat är baserade på den amerikanska STAR\*D-studien. STAR\*D diskuteras närmare i avsnitt 3.4.2. Trots en del brister var STAR\*D ändå den studie som hade högst validitet vad gäller behandlingsinsatser efter det att en första behandlingsinsats inte gett önskat resultat.



Figur 2. Struktur på modellen för 12 månaders behandling av depression

### 8.2.1 Förutsättningar för modellen

Modellstrukturen redovisas i Figur 2. Patienterna i modellen behandlas med något av de antidepressiva läkemedel som ska utvärderas i tre månader. Behandlingsmålet är att nå remission, mätt som sju poäng eller lägre på HAMD-skalan. Patienter som når remission i första behandlingssteget i modellen gör det efter en månads behandling. I STAR\*D-studien tog det i genomsnitt drygt sex veckor till remission så det kan vara en överskattning.

Väl i remission finns det en risk för återfall i depression. En systematisk översikt av observationsstudier i primärvården [102] refererar till två studier med återfallsfrekvenser på 11 respektive 30 procent, men den senare studien var mycket liten. Keller [103] rapporterar 13 procent återfall efter sex månader medan STAR\*D hade 33,5 procent återfall hos dem som nått remission i första steget. De som fick återfall fick det i genomsnitt 4,4 månader efter remission. NICE använder i sin hälsoekonomiska modell en tolv månadersrisk för återfall på 0,55, men siffran kommer från en enda studie från 1986 och gäller som sagt tolv månader. Vi antar i huvudanalysen att risken för återfall är 11 procent och att återfall inträffar efter fyra månader. Risken för återfall varierar i en känslighetsanalys.

Om patienten inte får något återfall sätts han eller hon på underhållsbehandling i sex månader efter uppnådd remission, enligt svenska behandlingsriktlinjer.

Patienter som får återfall, liksom patienter som inte nått remission i första linjens behandling, har en viss sannolikhet att göra ett självmordsförsök. Enligt vad som redovisats i avsnitt 2.2 finns det olika skattningar av risken för självmord. Enligt en översiktsartikel var risken över 1 procent endast i en av 31 olika studier [8]. Vi följer här Löthgren [63] och baserar vår risk på Khan [104] och sätter risken för försök till självmord till 0,031 och risken att dö givet ett försök till 0,1. Om patienten överlever självmordsförsöket flyttas han eller hon till specialistvården.

Patienter som får återfall efter en initialt lyckad behandling men som inte gör något suicidförsök byter behandling ("switch-armen" i modellen) till venlafaxin. Detta baseras på data från STAR\*D. De som efter tre månader på andra linjens behandling i primärvården inte nått remission flyttas till specialistvården, vilket vi, i samråd med våra kliniska experter, kommit fram till rimligt väl speglar svensk behandlingstradition. De som når remission antas göra det efter en månads behandling, vilket stämmer överens med data från STAR\*D, och de underhållsbehandlas sedan i sex månader.

Specialistvården, för dem som flyttats dit, pågår tills sammanlagt tolv månader förflutit. I vår analys använder vi den sammanlagda genomsnittliga behandlingseffekten för de tredje och fjärde stegen i STAR\*D och de som når remission antas göra det efter en månads behandling, vilket stämmer överens med data från STAR\*D. Vi är som nämnts inte intresserade av att utvärdera dessa steg i sig.

### 8.2.2 Effektdata till modellen

Behandlingseffekter efter tre månader kommer från vår egen metaanalys som redovisats i avsnitt 3.8 och visas i Tabell 13. Effekten av att byta till venlafaxin i det andra behandlingssteget kommer från STAR\*D och är satt till 24,9 procent. Vi har antagit att effekten av specialistvården är lika med den sammanlagda genomsnittliga behandlingseffekten för de tredje och fjärde stegen i STAR\*D. Likaså kommer genomsnittlig tid till återfall och till att patienten har tillfrisknat vid de olika stegen från STAR\*D.

**Tabell 13.** Behandlingseffekt och månadskostnad efter tre månader samt för behandlingsbyte och specialistvård

Behandling	Kostnad i kronor per månad	Effekt
mirtazapin	104	0.4503
escitalopram	433	0.4744
sertraline	49	0.4289
paroxetin	58	0.4259
duloxetin	367	0.4484
reboxetin	306	0.4313
venlafaxine	626	0.4561
citalopram	22	0.4040
fluoxetin	32	0.4017
fluvoxamine	231	0.2670
venlafaxin som andra steg	626	0,249
specialistvård	-	0,249

Behandlingseffekter har uttryckts som kvalitetsjusterade levnadsår med hjälp av data från Sobocki och medarbetare där livskvalitetsvikten för en patient som tillfrisknat och en som inte gjort det uppmätts till 0,81 respektive 0,57. Det innebär att antalet QALY av att få en månad mer som tillfrisknad är 0,0675 medan det är 0,0475 av en månad utan att vara det.

### 8.2.3 Kostnader i modellen

Kostnader för primärvårdsdelen av modellen kommer från Sobocki och medarbetare [29] och patienter kategoriseras efter om de är tillfrisknade (remission) eller inte. Kostnaderna redovisas i Tabell 14. Vi har dragit ifrån kostnader för antidepressiv läkemedelsbehandling i Sobockis och medarbetares siffror. Till dessa adderas läkemedelskostnader för de tio olika läkemedel som ska utvärderas. Månadskostnader för dem redovisas i Tabell 13. Kostnader för specialistarmen i modellen är hämtad från Löthgren och medarbetare [63]. Vi har antagit att samma relation för kostnader mellan tillfrisknade och inte tillfrisknade patienter gäller för Löthgren och medarbetare som för Sobocki och medarbetare och von Knorring och medarbetare [16], det vill säga kostnaderna är 39 procent lägre för tillfrisknade patienter. Även kostnader för självmord är hämtade från Löthgren och medarbetare.

**Tabell 14.** Kostnader i SEK för olika händelser i modellen.

Händelse	Kostnad i kronor per patient och månad
- Remission	6 285
- Ej remission	10 410
Patient i specialistvård	
- Remission	9 637
- Ej remission	15 964
<b>Kostnad i kronor</b>	
Byte av behandling ("switch")	1 000
Självmord - försök	42 275
Självmord - dödsfall	4 950

### 8.2.4 Resultat

Escitalopram är den behandling som ger flest antal QALY. Det är också en behandling som är förknippad med lägre totalkostnader än alla alternativ förutom mirtazapin. Alla övriga behandlingar är alltså dyrare och har sämre effekt än escitalopram, det vill säga de är vad som kallas dominerade.

Kostnadseffektkvoten för escitalopram jämfört med mirtazapin är drygt 61 000 kronor vilket vanligen anses som en låg kostnad per QALY. Detaljerade resultat redovisas i Tabell 15. Där framgår att skillnaden i absoluta tal är liten både vad gäller kostnader och antalet kvalitetsjusterade levnadsår för de flesta av behandlingarna.



**Tabell 15.** Resultat av kostnadseffektivitetsmodellering över tolv månader med alla alternativ, baserat på samtliga studier i metaanalysen

Behandling	Kostnad	Effekt (QALY)	Inkrementell kostnadseffektkvot
mirtazapin	162 753	0,6952	
escitalopram	162 978	0,6988	61 257
sertraline	163 699	0,6919	Dominerad
paroxetin	163 909	0,6914	Dominerad
duloxetin	164 094	0,6949	Dominerad
reboxetin	164 754	0,6923	Dominerad
venlafaxine	164 893	0,6960	Dominerad
citalopram	164 979	0,6881	Dominerad
fluoxetin	165 154	0,6877	Dominerad
fluvoxamine	173 544	0,6672	Dominerad

I resultatet ovan använde vi samtliga studier i vår metaanalys för att beräkna remisjonsfrekvenser vid tre månader. Om vi i stället använder enbart studier med en uppföljningstid på 8–12 veckor (se Tabell 11) ändras resultaten något, vilket kan ses i Tabell 16. Escitalopram ger fortfarande flest QALY och dominerar nu samtliga alternativ, även mirtazapin.

**Tabell 16.** Resultat av kostnadseffektivitetsmodellering över tolv månader med alla alternativ, baserat på studier med 8–12 veckors uppföljningstid

Läkemedel	Kostnad	Effekt (QALY)	Inkrementell kostnadseffektkvot
fluoxetin	117578	0.6770	Dominerad
venlafaxin	118030	0.6838	Dominerad
paroxetin	117093	0.6787	Dominerad
mirtazapin	116014	0.6825	Dominerad
escitalopram	115709	0.6879	Dominant
duloxetin	116731	0.6839	Dominerad
citalopram	117518	0.6770	Dominerad
sertralin	117115	0.6785	Dominerad
reboxetin	118517	0.6781	Dominerad

Mirtazapin kan ses som ett andrahandsalternativ. Om det tas bort från jämförelsen har escitalopram bättre effekt och lägre kostnader än alla de övriga alternativen. Andra jämförelser som kan vara av intresse för beslutsfattare är att studera enbart SSRI-preparaten utan escitalopram, som ju är dominant. Resultatet redovisas i Tabell 17 där det framgår att paroxetin har både bättre effekt och lägre totalkostnader än övriga läkemedel i jämförelsen även om skillnaderna är så små att de är i det närmaste obefintliga.

**Tabell 17.** Resultat av kostnadseffektivitetsmodellering över tolv månader med enbart SSRI exklusive escitalopram, 8–12-veckors studier

Behandling	Kostnad	Effekt (QALY)	Inkrementell kostnadseffektkvot
paroxetin	117093	0,6787	Dominant
sertraline	117115	0,6785	Dominerad
citalopram	117518	0,6770	Dominerad
fluoxetin	117578	0,6770	Dominerad

Om vi analyserar enbart SNRI/NRI-preparaten så har duloxetin både lägre kostnad och bättre effekt än de övriga om vi enbart använder 8–12-veckorsstudier. Venlafaxin har däremot bättre effekt och högre kostnad än duloxetin om vi använder samtliga studier (Tabell 18). Skillnaderna är små, men kostnadseffektkvoten blir över 600 000 kronor vilket vanligen anses som ganska högt.

**Tabell 18.** Resultat av kostnadseffektivitetsmodellering över tolv månader med enbart SNRI/NRI. Samtliga studier

Behandling	Kostnad	Effekt (QALY)	Inkrementell kostnadseffektkvot
duloxetin	117 600	0,6800	
venlafaxine	118 400	0,6813	615 385
reboxetin	118 200	0,6774	Dominerad

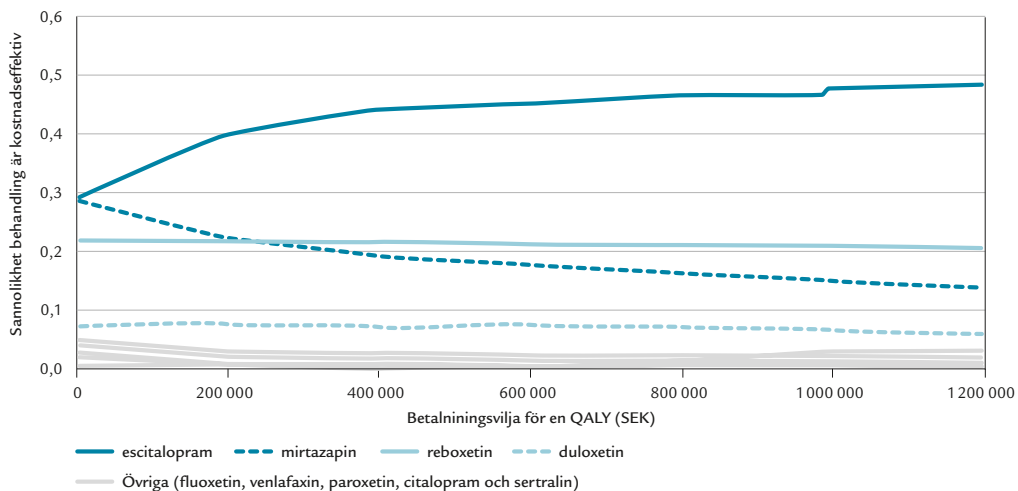
Som en känslighetsanalys har vi låtit återfallsfrekvensen stiga från 11 till 33,5 procent men det påverkar inte resultatet.

Figur 3 visar en så kallad *cost-effectiveness acceptabilitykurva* (CEAC). En CEAC visar sannolikheten (på y-axeln) att ett utvärderat behandlingsalternativ är kostnadseffektivt (givet observerade data) för olika nivåer på maximal betalningsvilja (på x-axeln) för att få ytterligare en enhet av det aktuella utfallet, det vill säga i vårt fall QALY. För alla nivåer av betalningsvilja har escitalopram störst sannolikhet att vara kostnadseffektivt, men osäkerheten är relativt stor.

### 8.3 Kostnader och effekter när första behandlingsinsatsen inte lyckats

Vi har jämfört kostnader och effekter av andrahandsbehandling av depression med bupropion, venlafaxin och sertralin i en enkel modell baserad på behandlingssteg och -resultat från STAR\*D studien (se avsnitt 3.4.2). Trots en del brister var STAR\*D ändå den studie som har högst validitet vad gäller behandlingsinsatser efter det att en första behandlingsinsats inte gett önskat resultat.

Eftersom vi endast inkluderar tre olika läkemedel ger analysen endast ett delsvar på



Figur 3. CEAC-kurvor för analysen med alla studier med 8–12-veckors uppföljning

frågan om vilket läkemedel som ska användas i andra hand. Vårt huvudsyfte med analysen är att bestämma vilket läkemedel som ska utgöra den andra behandlingsinsatsen i våra egna hälsoekonomiska analyser av den första behandlingsinsatsen.

### 8.3.1 Förutsättningar för modellen

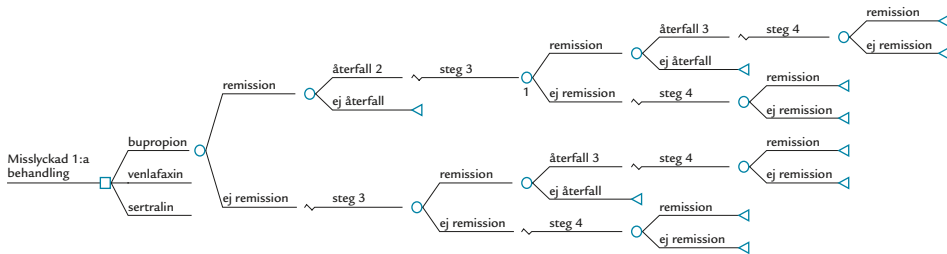
Modellstrukturen redovisas i Figur 4. Patienterna i modellen antas ha behandlats med något antidepressivt läkemedel i tre månader utan att bli återställd, det vill säga nått sju poäng eller lägre på HAMD-skalan. I STAR\*D-studien användes enbart läkemedlet citalopram i det första behandlingssteget, men vi anser, med stöd av vår kliniska expertgrupp, att resultaten med rimlig säkerhet gäller även om patienten inlett behandlingen med något annat antidepressivt läkemedel.

Efter det första steget behandlas patienten med något av läkemedlen bupropion, venlafaxin eller sertralin i tre månader.

Om patienten tillfrisknar fortsätter hon att behandlas med samma läkemedel till dess att hon eventuellt återfaller i depression. I sådant fall inleds behandling med någon av de behandlingar som gavs i det tredje steget i STAR\*D. I vår analys använder vi den genomsnittliga behandlingseffekten för det tredje steget eftersom vi inte vill utvärdera detta steg i sig. En patient som inte återfaller behandlas med det ursprungliga läkemedlet under hela den modellerade tidsperioden, vilken är 13 månader.

En patient som inte tillfrisknar går direkt till steg tre efter tre månader. Behandlingen varar i tre månader, eller hela den modellerade tidsperioden om patienten nu tillfrisknar och inte får något återfall. Om behandlingen i steg tre inte leder till att patienten

tillfrisknar, eller om patienten återinsjuknar finns det även ett steg fyra. Även för det steget används den genomsnittliga remissionsfrekvensen från STAR\*D. Efter det fjärde steget är den modellerade tidsperioden slut.



Figur 4. Modellstrukturen

### 8.3.2 Effektdata till modellen

Behandlingseffekter för bupropion, venlafaxin och sertraline efter tre månader samt för steg tre och fyra kommer från STAR\*D och redovisas i Tabell 19. Likaså kommer återfallsfrekvenser efter de olika behandlingarna från STAR\*D liksom genomsnittlig tid till återfall och till remission vid de olika stegen.

Behandlingseffekter har uttryckts som kvalitetsjusterade levnadsår med hjälp av data från Sobocki och medarbetare, där livskvalitetsvikten vid remission och ej remission uppmätts till 0,81 respektive 0,57 vilket innebär att antalet QALY av att få en månad med remission är 0,0675 medan det är 0,0475 av en månad utan remission.

Tabell 19. Behandlingseffekt, kostnad, återfallsfrekvens, tid till återfall och tid till remission för bupropion, venlafaxin och sertraline efter tre månader samt för steg tre och fyra behandlingar från STAR\*D.

	Effekt	Styckkostnad per månad	Återfallsfrekvens	Tid till återfall	Tid till remission
sertraline	17,6%	48	47,4%	4 månader	1 månad
bupropion	21,3%	345	47,4%	4 månader	1 månad
venlafaxin	24,8%	626	47,4%	4 månader	1 månad
Steg 3	13,7%	400	42,9%	3 månader	1 månad
Steg 4	13%	400	-	-	2 månader

### 8.3.3 Kostnader i modellen

Kostnader i modellen kommer från Sobocki och medarbetare [29]. Patienter kategoriseras efter om de nått remission eller inte. Kostnader redovisas i Tabell 14. Vi har dragit ifrån kostnader för antidepressiv läkemedelsbehandling i Sobockis och medarbetares siffror. Till dessa adderas läkemedelskostnader för bupropion, venlafaxin eller sertraline samt i förekommande fall kostnader för tredje och fjärde stegens behandling.

Styckkostnader för dem redovisas i Tabell 19. Steg tre och fyra antas kosta 4 procent av de totala kostnaderna som är förknippade med depression, det vill säga cirka 400 kronor per månad.

### 8.3.4 Resultat och en kommentar

Venlafaxin är den behandling som ger flest antal QALY, men det är också den behandling som är förknippad med störst kostnader. Kostnadseffektkvoten för venlafaxin jämfört med bupropion är drygt 51 000 kronor vilket vanligen anses som en låg kostnad per QALY. Mer detaljerade resultat redovisas i Tabell 20. Skillnaden i absoluta tal är dock liten både vad gäller kostnader och antalet kvalitetsjusterade levnadsår.

**Tabell 20.** Resultat av kostnadseffektivitetsmodellering över 13 månader

Behandling	Kostnad	Inkrementell kostnad	Effekt	Inkrementell effekt	Inkrementell kostnadseffektkvot
sertraline	126 400		0,6734		
bupropion	126 500	100	0,6787	0,0053	26 411
venlafaxine	126 800	300	0,6838	0,0051	51 309

Vi har valt att stoppa analysen efter 13 månader eftersom vi anser att detta fångar de huvudsakliga kostnaderna och effekterna av behandlingen som den beskrivits här. Ett större problem är troligen att STAR\*D-studien inte beskriver hur svenska patienter faktiskt behandlas i verklighetens sjukvård.

## 8.4 Slutsatser av egna hälsoekonomiska analyser

Skillnaderna i pris mellan olika antidepressiva läkemedel är ganska stor i relativa termer, men är liten i absoluta tal, särskilt i ljuset av de stora kostnader som är förknippade med de sjukdomar som behandlas. Liksom tidigare analyser pekar därför våra resultat på att även relativt modesta skillnader i effekt kan motivera de prisskillnader som finns. Våra egna metaanalyser, och tidigare genomgångar, tyder på att de nya dyrare läkemedlen kan ha en något bättre effekt än äldre läkemedel och därmed vara kostnadseffektiva.

Det bör noteras att eftersom de sjukdomar som behandlas är mycket vanliga, så vanliga att de bör betraktas som folkhälsoproblem, är användningen av läkemedlen omfattande. Det är därför viktigt med en stor grad av precision i beslutsfattandet. Kostnaden för att fatta fel beslut kan bli hög både i mänskliga och ekonomiska termer. Tyvärr måste vi konstatera att de data som finns om dessa läkemedel i stor utsträckning knappast är ägnad åt att skapa stor precision i beslutsfattandet.

Depression är i vardagssjukvård ett vidare och mer heterogent begrepp än i kliniska studier. Mycket är därför okänt om effekt och tolerabilitet av de antidepressiva

läkemedlen när de används på verkliga patienter. Det begränsar naturligtvis möjligheterna att dra allmänna slutsatser från våra resultat. Ett stort bekymmer är till exempel att uppgivna skillnader i effekt i många fall kommer från studier som endast är 6–8 veckor långa, vilket kan vara en alltför kort behandlingsperiod för att studera skillnader i remissionsfrekvenser.

## 9 Beslut

### 9.1 Förutsättningar

För att de antidepressiva läkemedel som sedan tidigare ingår i läkemedelsförmånerna ska beviljas fortsatt subvention måste de uppfylla kraven enligt den nu gällande lagstiftningen. Som underlag för beslut har vi dels gjort en egen metaanalys där vi sökt klarlägga om läkemedlen skiljer sig åt med avseende på andel patienter som tillfrisknar, dels utvecklat en hälsoekonomisk modell för att klarlägga läkemedlens kostnads-effektivitet i svensk primärvård. Både metaanalysen och den hälsoekonomiska modellen avser behandling av depression.

Det finns ett antal systematiska genomgångar som belyser effekter och biverkningar vid läkemedelsbehandling av depression och ångest. I tillägg till dem har vi gjort egna systematiska genomgångar av litteraturen, en metaanalys i syfte att belysa skillnader i effekt mellan läkemedlen och en egen hälsoekonomisk modell för att belysa de samhällsekonomiska effekterna av behandling av depression.

Läkemedlen mot depression har tillkommit under en lång tidsperiod, varför synen och kraven på kliniska prövningar och hälsoekonomiska analyser har hunnit förändras. Frånvaron av en viss typ av kliniska eller hälsoekonomiska data kan därför inte utgöra enda grund för att ställa ett läkemedel utanför förmånerna.

I besluten om vilka läkemedel som fortsatt ska omfattas av läkemedelsförmånerna måste vi ta betydande hänsyn till behovet av behandlingsalternativ. Som framgått tidigare är det mindre än hälften av patienterna som når behandlingsmålet tillfrisknad med det läkemedel med vilket man inleder behandlingen. Enligt gällande rekommendationer bör behandlingen, om inga särskilda skäl talar emot detta, inledas med ett SSRI-läkemedel. Andra läkemedel kan vara aktuella med hänsyn till hur patienten kan förväntas tolerera biverkningar, annan samtidig sjukdom eller till annan pågående behandling. Redan i valet för den inledande behandlingen finns således behov av läkemedelsalternativ.

Individualisering av läkemedelsval kan också göras utifrån depressionens karaktär och vilka biverkningar patienten kan förväntas vara mer eller mindre känslig för. Ett läkemedel med sederande effekt kan vara till fördel för patienter med agitation eller sömnbesvär, för andra patienter kan denna effekt vara till nackdel. Hur patienten värderar antidepressiv effekt i förhållande till sexuella biverkningar varierar sannolikt beroende på livssituation.

Inte minst för de patienter som inte svarar på den inledande behandlingen finns behov av läkemedelsalternativ. Patienter som inte svarat på behandling med ett SSRI-läkemedel kan, som visats i STAR\*D-studien, få effekt av ett annat SSRI. En begränsning inom gruppen SSRI-läkemedel till endast ett SSRI framstår därför inte som möjlig. Studien visar vidare att ett byte till ett läkemedel inom någon annan klass av anti-depressiva kan ge effekt.

I rapporten från North Carolina och i kommentarer till Star\*D-studien konstateras att det i dag inte är möjligt att utifrån kliniska, demografiska eller genetiska karakteristika förutsäga hur en enskild patient kommer att svara på behandlingen med ett visst läkemedel. På grund av en hög andel patienter som inte svarar på behandlingen med ett enskilt läkemedel är det många patienter som provar många läkemedel innan de hittar ett fungerande behandlingsalternativ.

Det finns således ett behov av behandlingsalternativ i form av en sortimentsbredd både över och inom grupper av antidepressiva läkemedel.

Läkemedelsbehandlingen av depression försiggår till helt övervägande del i öppenvården och framförallt då i primärvården. Utredningen av och besluten om fortsatt subvention av de antidepressiva läkemedlen görs därför utifrån ett uttalat öppenvårdsperspektiv, vilket bland annat avspeglas i den hälsoekonomiska modellen. Beslutsunderlaget för de läkemedel som främst används inom specialistvården blir av detta, men även av andra skäl, inte av samma omfattning som för primärvårdsläkemedlen.

## 9.2 Frågan om pristolerans

Inom en läkemedelsgrupp finns ibland ett antal läkemedel som har lika god klinisk effekt för genomsnittspatienten. Så är fallet för ett stort antal läkemedel mot depression. En snäv tillämpning av kostnadseffektivitetsprincipen skulle innebära att många läkemedel förlorar sin subvention till nuvarande priser. Vi ser dock att det finns skäl för att priserna ska få variera och det finns därför skäl att använda sig av en viss pristolerans.

Ett skäl är att det inom många terapiområden finns ett behov av en sortimentsbredd. Människor kan svara olika på ett läkemedel, med avseende både på effekt och på biverkningar.

Ett annat skäl kan vara att vissa läkemedel, som har väldigt lika egenskaper och helt likvärdiga behandlingseffekter, har vissa särskiljande egenskaper som kan vara av värde för en mindre grupp patienter. Sådana smärre skillnader i egenskaper är ofta svåra att mäta och göra en hälsoekonomisk kalkyl på. Vi kan därför inte förvänta oss att få in någon sådan dokumentation. En pristolerans kan ge utrymme för och uppmuntrar sådana mindre skillnader. Storleken på pristoleransen avspeglar det värde vi anser att sortimentsbredd har inom ett visst område.



### 9.2.1 Pristoleransen innebär inte ett absolut pristak

Även vid denna genomgång använder vi en pristolerans. Vi accepterar dock ett högre pris för ett läkemedel om det marknadsförande företaget kan visa att läkemedlet har en kostnadseffektiv användning till sitt högre pris. Ett läkemedel som är väsentligt bättre än övriga kan alltså tillåtas ett pris över toleransnivån.

Behovet av sortimentsbredd varierar avsevärt mellan olika läkemedelsgrupper, vilket gör att det finns anledning att låta storleken på pristoleransen variera. Det är dock inte möjligt att använda sig av någon bestämd formel eller beräkningsmetod för att bestämma hur stor toleransen ska vara inom de olika grupperna. Storleken bestäms efter en samlad bedömning utifrån

- 1) hur stor nytta är av att det finns mer än ett läkemedel tillgängligt inom den aktuella gruppen
- 2) hur viktiga skillnaderna är i de särskiljande egenskaper som läkemedlen uppvisar
- 3) hur stor pristolerans som behövs för att upprätthålla en priskonkurrens inom eventuella utbytesgrupper inom ramen för det generiska utbytet.

TLV har sedan tidigare presenterat resultatet från fyra genomgångar: läkemedel mot migrän och mot högt blodtryck och sjukdomar orsakade av magsyra samt astma, hosta och KOL. I genomgången av läkemedel mot sjukdomar orsakade av magsyra använde vi oss för första gången av en pristolerans.

### 9.2.2 Argument för en pristolerans för läkemedel mot depression

För antidepressiva läkemedel bedömer vi att behovet av sortimentsbredd är stort. Det gäller även i förhållande till andra terapiområden. Många patienter når inte behandlingsmålet med det första läkemedlet. På individnivå kan patienter svara mycket olika på behandling med samma läkemedel.

Vi bedömer att skillnaderna i bland annat biverkningar mellan de antidepressiva läkemedlen är stora. Även om slutsatsen är att effekten av de flesta av dessa läkemedel är likvärdig på gruppnivå, är det uppenbart att de är olika. Läkemedlen verkar enligt olika verkningsmekanismer, har sinsemellan skillnader i godkända indikationer et cetera.

För de läkemedelssubstanser där generika finns tillgängliga finns det emellertid inte skäl att bevilja fortsatt subvention för produkter vars priser ligger väsentligt över priserna för generiska produkter. Vi bedömer att det behövs minst två tillverkare av generika för att upprätthålla en priskonkurrens i det generiska utbytessystemet. Skälen för detta är att vi kunnat se att det sällan uppstår någon priskonkurrens inom utbytesgruppen om det bara är originaltillverkaren och en generikatillverkare som tillhandahåller läkemedel. För de läkemedelssubstanser som är aktuella finns det flera

produkter att tillgå under 3 kronor. Det är det högsta pris vi kunnat acceptera för de läkemedel som har generisk konkurrens.

Vi har ovan redovisat de tre kriterier vi har för att upprätta en pristolerans. När det gäller behandling av depression har vi konstaterat att det finns ett så stort behov av behandlingsalternativ att det, med ett undantag, vid nuvarande behandlingsrekommendationer inte finns anledning att ifrågasätta användningen av de befintliga alternativen.

## 9.3 Kunskapsunderlag

### 9.3.1 SSRI

SSRI-läkemedlen framstår, såväl nationellt som internationellt, som förstahandsval vid behandling av depression. Våra underlag – litteraturgenomgångar och egen metaanalys – pekar på att det inte finns några stora effektmässiga skillnader mellan vare sig SSRI-medlen eller antidepressiva i sin helhet. Fluvoxamin framstår dock i vår metaanalys som ett undantag, med en väsentlig lägre andel tillfrisknade patienter än för övriga antidepressiva läkemedel. Vårt resultat står i god överensstämmelse med en nyligen publicerad sammanställning, baserad på de underlag som legat till grund för registreringen av nyare antidepressiva läkemedel [105]. I en nyligen publicerade metaanalys finner författarna visserligen att fluvoxamin har en effekt som är likvärdig den hos andra antidepressiva läkemedel [106]. Den frekvens tillfrisknade patienter som beräknats för fluvoxamin – 29 procent – överensstämmer dock nära med den i vår metaanalys – 27 procent – vilket bland annat skulle kunna tyda på att frekvenserna i de ingående studierna har varit generellt låga.

Escitalopram var det läkemedel som i vår metaanalys hade den högsta andelen tillfrisknade patienter av samtliga antidepressiva läkemedel. Att escitalopram skulle kunna ha en effektmässig fördel var något man fann såväl i genomgången gjord vid University of North Carolina, UNC, och i Norge.

SSRI-läkemedlen uppvisar biverkningar i form av framför allt illamående, matleda, diarré, ångest, agitation och sömnsvårigheter och nedsatt sexuell förmåga. Sertralin har visat högre frekvens diarréer, paroxetin högre viktuppgång än övriga SSRI. I vår metaanalys av studieavbrott på grund av biverkningar var sertralin bland de med lägst andel avbrott med en punktskattning under 6 procent.

När vi i vår hälsoekonomiska analys använde oss av remissionfrekvenserna från vår metaanalys dominerar escitalopram samtliga övriga antidepressiva läkemedel. I en analys begränsad till de fyra SSRI för vilka generiska alternativ finns tillgängliga (fluoxetin, citalopram, paroxetin, sertralin) finns i praktiken ingen skillnad mellan behandlingarna.

### 9.3.2 SNRI

Venlafaxin och duloxetin är de två läkemedel som ingår i gruppen SNRI. Venlafaxin har funnits länge på marknaden och det finns en omfattande klinisk dokumentation av produkten. Duloxetin är ett tämligen nytt läkemedel och den kliniska dokumentationen är därför begränsad.

Venlafaxin hade i vår metaanalys en punktskattning för andel tillfrisknade patienter som var lägre än för escitalopram men högre än för övriga SSRI. SBU finner venlafaxin intressant, men de effektmässiga fördelarna jämfört med mer selektivt verkande medel har i flera studier framkommit först vid högre doser med en ökande biverkningspotential som följd. Ett resultat som vi dock inte ser i vår metaanalys. NICE finner ingen effektskillnad mellan venlafaxin och andra antidepressiva, medan UNC noterar en skillnad till venlafaxins fördel i jämförelse med fluoxetin.

Venlafaxin var ett av de tre behandlingsalternativen för patienter som inte får effekt av den första behandlingensatsen (citalopram) i STAR\*D-studien. Här gav venlafaxin ett numeriskt bättre behandlingsresultat än de två övriga (bupropion och sertralín).

Både SBU och UNC noterar att venlafaxin ger en högre frekvens illamående och kräkningar än SSRI-läkemedlen. Vidare noterar SBU och NICE att venlafaxin kan ge upphov till blodtryckshöjning. I vår metaanalys av andel patienter som avbröt sin behandling på grund av biverkningar blev punktskattningen för venlafaxin strax över 10 procent.

I svensk behandlingspraxis används venlafaxin framför allt när en första behandlingensats inte gett ett acceptabelt resultat. När vi i vår hälsoekonomiska modell analyserar denna användning är venlafaxin det läkemedel som ger den största effekten (kvalitetsjusterade levnadsår) men som även har den högsta behandlingenskostnaden. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, 51 000 kronor, får betraktas som låg.

Duloxetin är ett nytt läkemedel och finns därför inte med i de genomgångar som gjorts av SBU och NICE, men det finns med i den genomgång som gjorts av UNC. Några avgörande effektskillnader mellan duloxetin och övriga antidepressiva noteras inte. I vår metaanalys ligger punktskattningen för duloxetin av andel tillfrisknade patienter strax under den för venlafaxin om vi tittar på alla studielängder, men strax över om vi bara beaktar studier med 8–12 veckors uppföljningstid. Vi har således inga data som visar att den antidepressiva effekten hos produkterna skiljer sig åt.

Vad gäller biverkningar noterar UNC inte några avgörande skillnader mellan duloxetin och övriga andra generationens antidepressiva.

Det finns dock skillnader mellan venlafaxin och duloxetin som bör noteras. Venlafaxin är godkänt och bäst dokumenterat för långvarig återfallsförebyggande behandling.

Duloxetin är godkänt för behandling av smärtsam diabetesneuropati och har i några studier visat effekt även för smärta i anknytning till depression.

Duloxetin bör i svensk behandlingspraxis ses som ett alternativ till venlafaxin för patienter med depression som inte nått ett acceptabelt behandlingsresultat i den första behandlingsinsatsen. Det förefaller inte finnas några avgörande skillnader mellan venlafaxin och duloxetin vad gäller effekt och biverkningar, däremot finns en skillnad i behandlingskostnad. Behandlingskostnaden för venlafaxin är i dag väsentligt högre, men venlafaxin blir under nästa år tillgängligt i form av generika och vi kan därför förvänta oss att behandlingskostnaden blir lägre än för duloxetin.

### 9.3.3 MAO-hämmare

Moklobemid är det enda läkemedlet i gruppen MAO-hämmare och bör därför vara kvar i förmånerna. De studier som ingår i SBU:s underlag är små och visar mestadels inte på några effektskillnader vare sig i jämförelser med placebo eller med aktiv substans. Enligt NICE är dock effekten i behandlingen av depression likvärdig den hos andra antidepressiva läkemedel (SSRI och TCA).

SBU har inte redovisat något underlag eller kommenterat moklobemid med avseende på biverkningar. NICES redovisning är summarisk och man finner att patienterna tolererar behandlingen med moklobemid i samma utsträckning som SSRI. Sannolikheten för att patienterna ska avbryta behandlingen är lägre än för TCA.

### 9.3.4 NRI

Reboxetin är det enda läkemedlet i NRI-gruppen och bör därför vara kvar i förmånerna. SBU finner det svårt att bedöma reboxetin i förhållande till övriga antidepressiva läkemedel eftersom den publicerade dokumentationen är begränsad. Baserat på ett mindre antal studier finner NICE att reboxetin har samma effekt som andra antidepressiva läkemedel i behandlingen av depression. Reboxetin ingick inte i genomgången från UNC. I vår metaanalys ligger andelen tillfrisknade patienter för reboxetin i nivå med SSRI-läkemedlen.

Såväl SBU som NICE finner att man inte har underlag för att värdera reboxetin i förhållande till andra antidepressiva med avseende på biverkningar.

### 9.3.5 Alfa-2-antagonister

Två läkemedel ingår i gruppen alfa-2-antagonister, mianserin och mirtazapin. Mianserin, som kan ge upphov till en allvarlig biverkan, benmärgsdepression, ska enligt indikationstexten endast användas i de fall behandlingen med traditionella antidepressiva gett oacceptabla biverkningar.

Mirtazapin ingår visserligen i SBU:s genomgång men underlaget är begränsat och man tar inte ställning till effekten av mirtazapin i förhållande till andra antidepressiva.

NICE finner i sin genomgång att mirtazapin ger en högre andel tillfrisknade patienter och att det i högre grad minskar symtomen av depression. Slutsatsen blir trots detta att mirtazapin effektmässigt inte skiljer sig från andra antidepressiva. Men det kan ha en fördel i form av färre patienter som på grund av biverkningar avbryter sin behandling. UNC finner att mirtazapin har ett snabbare tillslag än övriga antidepressiva men att man då studierna avslutas inte ser någon skillnad i effekt. I vår metaanalys är punktskattningen av andelen patienter i remission bland de högsta.

Med avseende på biverkningar noterar UNC att jämförelsevis fler patienter som behandlas med mirtazapin ökar i vikt men att färre drabbas av sexuell funktionsnedsättning.

### 9.3.6 TCA

SBU konstaterar att klomipramin och amitriptylin har något större effekt än SSRI-preparaten vid svårare depressioner och depressioner som behandlas på sjukhus. Skillnaderna i biverkningsprofil talar dock för en större behandlingsföljksamhet med SSRI. NICE finner att amitriptylin kan ha en marginellt bättre effekt än andra antidepressiva men att denna fördel går förlorad till följd av en sämre biverkningsprofil som orsakar en större andel behandlingsavbrott. Det gäller även för övriga TCA. UNC har inte med TCA i sin genomgång

Den helt övervägande delen av användningen av TCA faller på klomipramin och amitriptylin. Endast en del av denna användning avser emellertid behandling av depression. Läkemedlen är etablerade i behandlingen av neuropatisk smärta. Användningen av övriga TCA är mycket begränsad.

## 9.4 Beslut

Samtliga läkemedelssubstanser – med undantag av fluvoxamin – inom gruppen antidepressiva kommer att finnas kvar inom förmånerna. Däremot kommer inte samtliga produkter eller samtliga styrkor och förpackningsstorlekar av en produkt att finnas kvar. (Se Tabell 21)

De antidepressiva läkemedlen erbjuder mestadels ett kostnadseffektivt alternativ i behandlingen av depression och ångestsyndrom.

Eftersom många patienter inte når ett tillfredställande resultat av behandlingen med ett enskilt läkemedel, finns ett ofrånkomligt behov av behandlingsalternativ. Behovet gäller såväl alternativ i form av olika klasser av läkemedel som alternativ i form av olika läkemedel inom en klass.

Läkemedel i andra grupper än SSRI är inte kostnadseffektiva som förstahandsbehandling annat än i specifika undantagsfall då till exempel en viss biverkningsprofil eftersträvas.

**Tabell 21:** TLV:s resultat av genomgången av läkemedel mot depression, i sammanfattning.

Typ av läkemedel	ATC-kod	Originalläkemedel + eventuell generika	Fortsatt subvention
TCA - tricykliska antidepressiva	N06AA04	Anafranil + generika	Samtliga
	N06AA06	Surmontil	Samtliga
	N06AA09	Saroten, Tryptizol	Samtliga
	N06AA10	Sensaval	Samtliga
	N06AA21	Ludiomil + generika	Samtliga
SSRI - selektiva serotoninåterupptagshämmare	N06AB03	Fontex + generika	Enbart generika
	N06AB04	Cipramil + generika	Samtliga
	N06AB05	Seroxat + generika	Enbart generika
	N06AB06	Zoloft+ generika	Samtliga
	N06AB08	Fevarin	<b>Inget preparat kvar</b>
	N06AB10	Ciprallex	Samtliga
MAO-hämmare - monoaminoxidashämmare	N06AG02	Aurorix + generika	Samtliga
Alfa-2-antagonister	N06AX03	Tolvon	Samtliga
	N06AX11	Remeron + generika	Enbart generika
SNRI - serotonin noradrenalinåterupptagshämmare	N06AX16	Efexor	Samtliga
	N06AX21	Cymbalta	Samtliga
NRI - noradrenalinåterupptagshämmare	N06AX18	Edronax	Samtliga

SSRI-läkemedlet fluvoxamin har en effekt som inte är bättre än effekten av övriga SSRI. Samtidigt är priset för fluvoxamin högre än de billigaste generiska alternativen av de SSRI-läkemedel som inte längre skyddas av patent. Fluvoxamin kan därigenom inte vara kostnadseffektivt för en genomsnittlig patient. Det finns visserligen ett behov av flera läkemedel inom gruppen SSRI, men behovet är väl tillgodosett genom de olika SSRI-läkemedel som fortsatt kommer att omfattas av förmånssystemet.

För de läkemedelssubstanser där generika finns tillgängliga finns inte skäl att fortsätta att subventionera produkter vars priser ligger väsentligt över priserna för generika, om dessa produkter har en omfattande försäljning inom förmånerna. De läkemedelssubstanser som är aktuella är följande:

- N06AB03 - fluoxetin
- N06AB04 - citalopram
- N06AB05 - paroxetin
- N06AB06 - sertralin
- N06AG02 - moklobemid
- N06AX11 - mirtazapin

För att fastställa en pristolerans har vi för dessa läkemedelssubstanser undersökt genomsnittspriserna för den mest försålda styrkan i förpackningsstorleken 100 tabletter eller motsvarande under perioden oktober 2007–mars 2008. Resultatet, som presenteras i Bilaga Underlag pristolerans, har lett fram till att det högsta pris per tablett som TLV accepterar är 3,00 kronor (AUP) i den styrka och förpackningsstorlek som vi angivit som referens.

Generika finns tillgängliga för ytterligare tre substanser:

- N06AA04 - klomipramin
- N06AA21 - maprotilin
- N06AX03 - mianserin

Skillnaden i pris mellan original och generika är emellertid liten och det saknas således grund för att med hänsyn till prisskillnader neka fortsatt subvention.

Några av de antidepressiva läkemedlen förskrivs inom förmånen i andra beredningsformer än tabletter och kapslar, såsom mixturer och injektionslösningar, och används som regel för att behandla patienter med särskilda vårdbehov. Användningen av dessa andra beredningsformer är mycket begränsad. Vi bedömer att behovet av att ha dessa alternativ tillgängliga för de patienter som det här rör sig om är så stort att dessa beredningsformer bör få finnas kvar inom förmånen utan närmare granskning.

#### 9.4.1 Styrkor och förpackningar

I överensstämmelse med vad som tillämpades i genomgången av de blodtryckssänkande läkemedlen gäller för övriga styrkor och förpackningsstorlekar följande:

- 1.1 samma styrka i större förpackning – högst samma pris AUP per tablett som referensen
- 1.2 samma styrka i mindre förpackningar – högst samma pris AUP per förpackning som referensen
- 2.1 högre styrka i samma förpackningsstorlek som referensen – högst samma pris AUP per mg aktiv substans som referensen
- 2.2 högre styrka i större förpackning än referensen – högst samma pris AUP per tablett som i 2.1
- 2.3 högre styrka i mindre förpackning än referensen – högst samma pris AUP per förpackning som i 2.1
- 3.1 lägre styrka i samma förpackningsstorlek eller i mindre förpackning än referensen – högst samma pris AUP per förpackning som referensen
- 3.2 lägre styrka i större förpackningsstorlek – högst samma pris AUP per tablett som referensen.

### 9.5 Flera företag sänkte priser inför beslut

När vi analyserat läkemedlen i den här genomgången stod det klart att många originalläkemedel skrevs ut till jämförelsevis höga priser, trots att det fanns billigare generiska produkter. Anledningen var att förskrivarna i hög utsträckning motsatte sig utbyte. Följden har blivit att den generiska konkurrensen inte slagit igenom i den utsträckning vi förväntat oss. Det är inte rimligt att dessa läkemedel även fortsättningsvis ska

ingå i förmånerna, med tanke på att det finns likvärdiga alternativ till lägre kostnad. Flera av företagen har nu sänkt priserna på sina läkemedel för att kunna behålla subventionen.

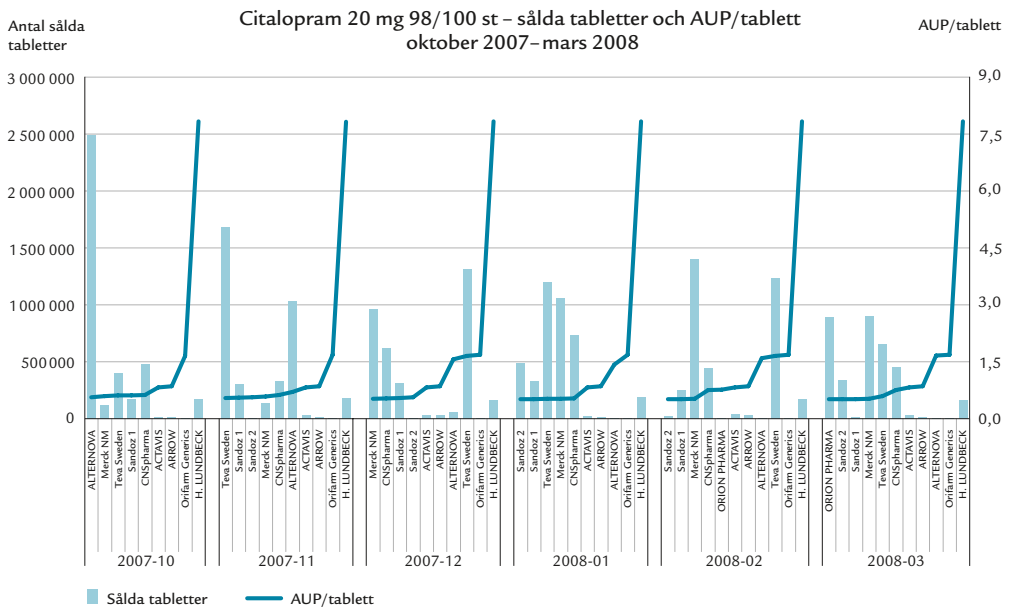
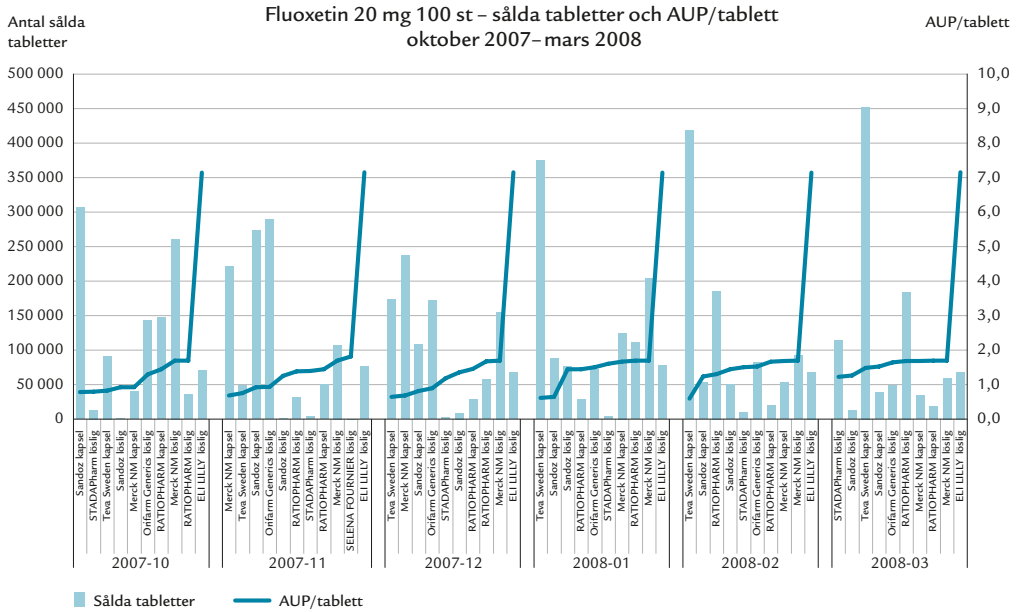
Det har kommit till stånd genom en fortlöpande kontakt med berörda företag. I ett sista skede skickade vi ut beslutspromemorior för de läkemedel där vi avsåg att ändra subventionsstatus. Om företaget önskade erbjöd vi dem tillfälle till överläggning med TLV:s beslutande nämnd. Många företag valde i stället att sänka sina priser.

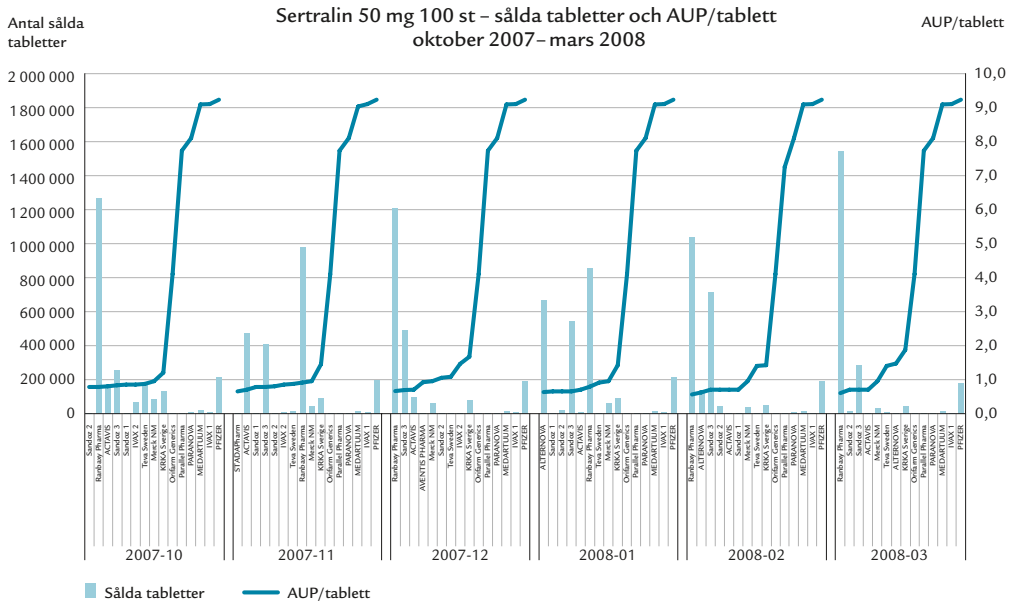
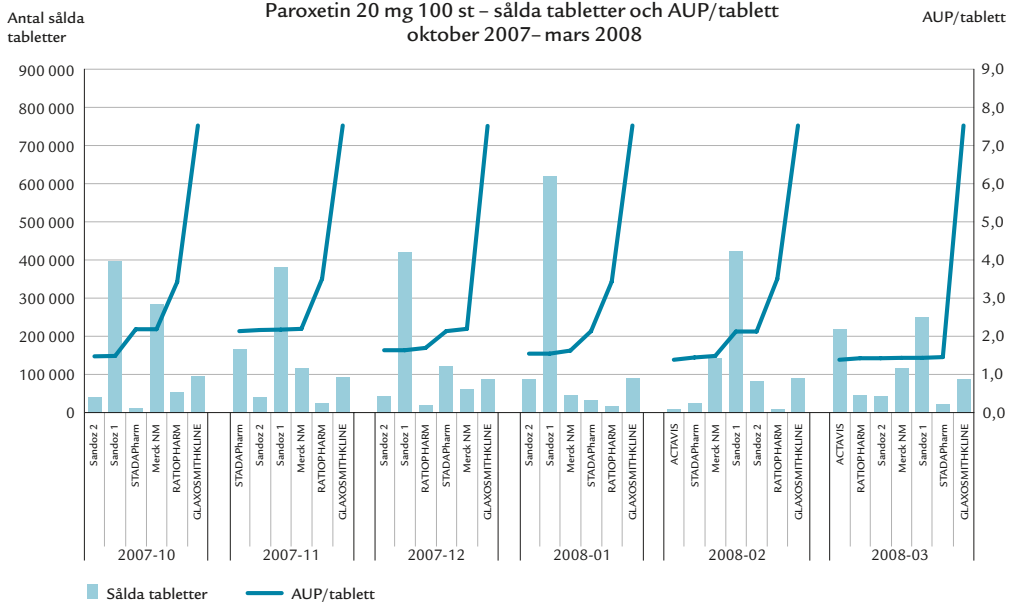
Prissänkningarna resulterar tillsammans i att 40 miljoner kronor per år frigörs. De har inneburit att flertalet läkemedel kan få vara kvar inom läkemedelsförmånerna.

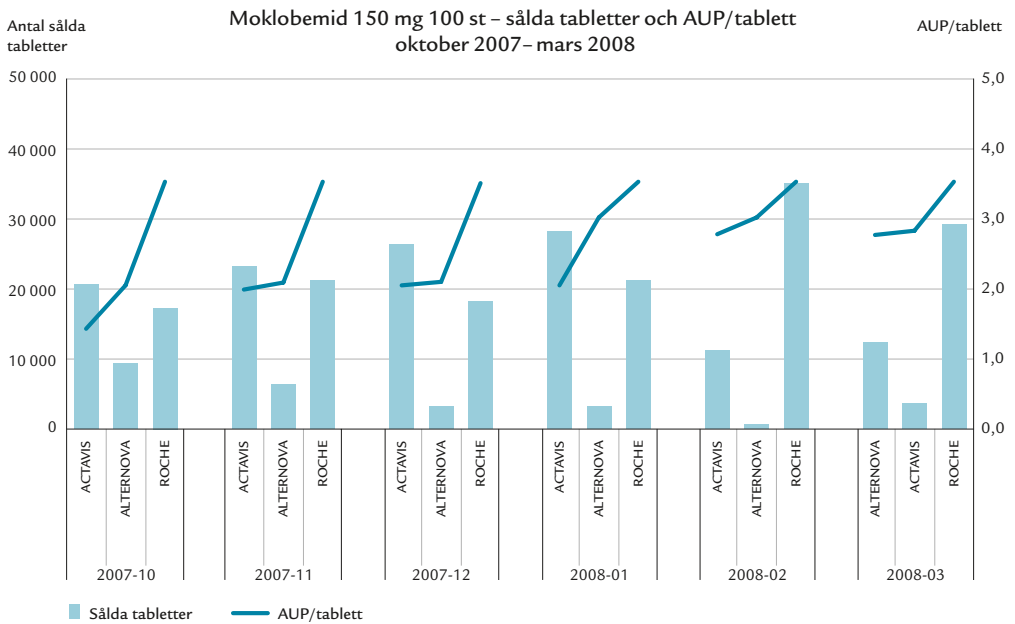
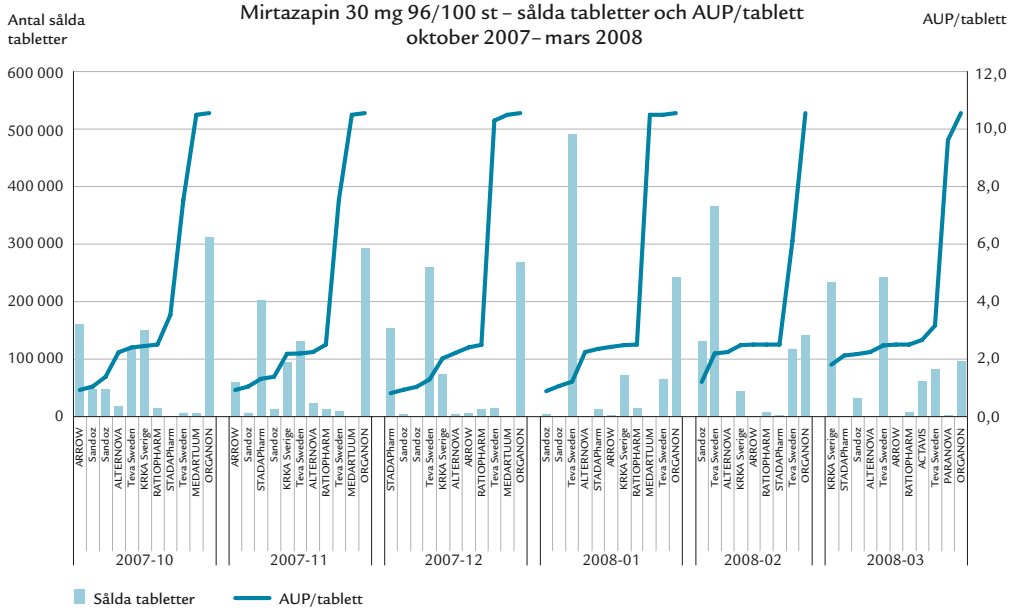




# Bilaga – underlag för pristolerans







# Bilaga – metaanalys

## Metaanalys – inkluderade studier

Tabell 1. Studier som inkluderats i den systematiska översikten.

Studie	Jämförda läkemedel		läkem. 1		läkem. 2		Setting
	läkemdel 1	läkemdel 2	N	rem.	N	rem.	
Schatzberg et al 2006	Flouxetine	Venlafaxine	99	20	93	25	Outpatient
Rudolph & Feiger 1999	Flouxetine	Venlafaxine	103	23	95	35	Outpatient
Tylee 1997	Flouxetine	Venlafaxine IR	170	58	171	60	Outpatient
Alves 1999	Flouxetine	Venlafaxine IR	47	19	40	20	Outpatient
Nemeroff 2007	Flouxetine	Venlafaxine IR	101	28	96	31	Outpatient
De Nayer 2002	Flouxetine	Venlafaxine IR	67	27	64	38	Outpatient
Costa e Silva 1998	Flouxetine	Venlafaxine IR	186	112	196	118	Outpatient
Kornaat 1998	Flouxetine	Venlafaxine	77	14	79	19	Outpatient
S332 (unpublished)	Flouxetine	Venlafaxine IR	23	10	24	9	Outpatient
Rudolph et al 1998	Flouxetine	Venlafaxine IR	146	49	144	62	Outpatient
S606 (unpublished)	Flouxetine	Venlafaxine ER	63	37	64	44	Outpatient
S102 (unpublished)	Flouxetine	Venlafaxine ER	26	12	28	14	Outpatient
Dierick et al 1996	Flouxetine	Venlafaxine IR	157	71	145	75	Outpatient
Keller et al 2007	Flouxetine	Venlafaxine ER	266	132	781	380	Outpatient
Mehtonen 2002	Flouxetine	Venlafaxine ER	50	28	50	30	Outpatient
Silverstone 1999	Flouxetine	Venlafaxine ER	119	33	122	37	Outpatient
Stevens 1997	Flouxetine	Venlafaxine IR	114	26	102	26	Outpatient
Tzanakaki 2000	Flouxetine	Venlafaxine IR	54	19	55	22	Inpatient
Cantillon and Daley 2000	Flouxetine	Venlafaxine IR	99	17	91	24	Inpatient
Clerc et al 1994	Flouxetine	Venlafaxine IR	34	9	33	19	Inpatient
Gagiano 1993	Flouxetine	Paroxetine	45	28	45	26	Outpatient
Tignol 1993	Flouxetine	Paroxetine	87	42	89	47	Inpatient
Geretsegger 1994	Flouxetine	Paroxetine	52	9	54	11	Both
deWilde 1993	Flouxetine	Paroxetine	50	19	49	22	
Hong et al 2003	Flouxetine	Mirtazapine	59	16	60	21	Outpatient
Versiani et al 2005	Flouxetine	Mirtazapine	147	61	145	58	Inpatient
Amini et al 2005	Flouxetine	Mirtazapine	18	4	18	7	Both
Wheatley et al 1998	Flouxetine	Mirtazapine	63	16	60	14	Both
Kasper et al 2005	Flouxetine	Escitalopram	164	49	170	68	Both
Goldstein et al 2002	Flouxetine	Duloxetine	33	10	66	28	Outpatient
Beasley 1993	Flouxetine	Imipramine	56	12	62	21	Inpatient
Patris 1996	Flouxetine	Citalopram	184	109	173	115	Outpatient
Ballus 2000	Venlafaxine IR	Paroxetine	41	23	43	14	Outpatient
McPartlin 1998	Venlafaxine XR	Paroxetine	183	98	178	93	Outpatient
S349	Venlafaxine IR	Paroxetine	75	25	80	26	Outpatient
Casabona et al 2002	Venlafaxine ER	Paroxetine	57	18	52	20	Outpatient
Salinas 1997	Venlafaxine ER	Paroxetine	161	82	80	30	Outpatient
Dufour 2001	Venlafaxine ER	Paroxetine	173	78	180	76	Outpatient
S632	Venlafaxine IR	Paroxetine	40	18	45	18	Inpatient
Shelton et al 2006	Venlafaxine	Sertraline	76	37	82	31	Outpatient
Sir 2005	Venlafaxine	Sertraline	79	43	79	47	Outpatient

Definition	Dur.	Dos		Land	Disk.	Severity	Sponsor
remission	stud.	läkem. 1	läkem. 2		> 30 %	inklusion	
HAMD<=7	8	20-60	75-225	USA	No	mod/sev	Wyeth
HAMD21<=7	8	20-60	75-225	USA	No	mod/sev	Wyeth
MADRS<=6	12	20	75	Europe	No	mod/sev	GSK
HAMD<=8	12	20-40	75-150	USA	No	mod/sev	Pfizer
HAMD-17<=7	6	20-60	75-225	USA	No	mod/sev	Wyeth
HAMD21<=8	12	20-40	75-150	Canada	No	mod/sev	Wyeth
HAMD17<=8	8	20-40	75-150	S Amer.	No	mod/sev	Wyeth
HAMD21<7	8	20-40	75-225			moderate	Whyet
HAMD17<=7	6	20-40	75-225				
HAMD17<=7	6	20-60	75-375				
HAMD17<=7	6	20	75				
HAMD17<=7	8	20	75				
HAMD17<=7	8	20	75-150	Europe	No	mod/sev	Wyeth
HAMD17<=7	10	20-60	75-399				
HAMD17<=7	10	20-40	75-150	Europe		mod/sev	Wyeth
HAMD17<=7	12	20-60	75-225	Europe	No	mod/sev	Wyeth
HAMD17<=7	12	20-40	75-150	Europe		mod/sev	Wyeth
HAMD21<7	6	20-60	75-225	Europe	No	MDD**	Wyeth
HAMD17<=7	6	20-80	75-375				
HAMD17<=7	6	40	200	Europe	No	mod/sev	Wyeth
MADRS<=12	6	20-60	20-40	S Africa	No	mod/sev	GSK
MADRS<=12	6	20	20	Europe	No	mod/sev	GSK
MADRS<=11	6	20-60	20-40	Europe	No	mod/sev	GSK
MADRS<=12	6	20-60	20-40	Europe	No	mod/sev	GSK
HAMD-17<=7	6	20-40	15-45	China	No	mod/sev	Organon
HAMD-17<=7	8	20-40	15-60	Europe	No	severe	Organon
HAMD-17<=7	6	20	30	Iran	No	mod/sev	NR
HAMD-17<=7	6	20-40	15-60	Europe	No	mod/sev	Organon
MADRS<=12	8	20	10	USA	No	mod/sev	Wyeth
HAMD<=7	8	20	40-120		No	mod/sev	Lilly
HAMD<=7	6	20-80	75-300		No	mod/sev	Lilly
MADRS<=12.	8	20	20	Europe	No	mod/sev	Lundbeck
HAMD21<=8	12	75-150	20-40	Austral.	No	mod/sev	Wyeth
HAMD<7*	12	75	20		No		Whyet
HAMD17<=7	8	75-150	20-40				
HAMD17<=7	8	75-150	20-40	Europe		mod/sev	Wyeth
HAMD17<=7	8	75/150	20	Europe	No		Wyeth
HAMD17<=7	12	75-150	20-40	Europe		severe	Lundbeck
HAMD17<=7	8	75-150	20-40	Europe		mod/sev	H.Lundbeck A/S
HAMD<=7	8	75-225	50-150	USA	No	mod/sev	Pfizer
HAMD<=7	8	75-225	50-150	Turk./Austral.	No	mod/sev	Pfizer

Studie	Jämförda läkemedel		läkem. 1		läkem. 2		Setting
	läkemdel 1	läkemdel 2	N	rem.	N	rem.	
Mehtonen 2000	Venlafaxine	Sertraline	75	40	72	27	Outpatient
S402	Venlafaxine ER	Sertraline	287	116	288	96	Inpatient
S414	Venlafaxine ER	Sertraline	288	89	294	95	Inpatient
Bielski et al 2004	Venlafaxine	Escitalopram	100	31	98	35	Outpatient
Montgomery et al 2004	Venlafaxine	Escitalopram	142	99	146	102	Outpatient
Lenox-Smith et al 2001	Venlafaxine ER	Citalopram	193	66	198	56	Inpatient
Guelfi et al 2001	Venlafaxine	Mirtazapine	75	21	77	29	Inpatient
Gentil 2000	Venlafaxine	Amitriptyline	57	33	59	32	Outpatient
Perahia et al 2008	Venlafaxine XR	Duloxetine	330	116	318	100	Outpatient
Hackett et al 1998	Venlafaxine IR	Fluvoxamine	77	38	34	12	Inpatient
HMAT study group A	Paroxetine	Duloxetine	87	31	81	23	Outpatient
Perahia et al 2006	Paroxetine	Duloxetine	97	42	93	41	Outpatient
Goldstein et al 2004	Paroxetine	Duloxetine	84	31	86	43	Outpatient
Detke et al 2004	Paroxetine	Duloxetine	85	37	93	47	Outpatient
Lee 2007	Paroxetine	Duloxetine	240	121	238	117	
Benkert 2000 et al	Paroxetine	Mirtazapine	123	42	127	52	Outpatient
Schatzberg et al 2002	Paroxetine	Mirtazapine	120	34	126	48	Outpatient
Wade et al 2003	Paroxetine	Mirtazapine	84	21	93	25	Outpatient
Boulenger et al 2006	Paroxetine	Escitalopram	223	114	228	143	Outpatient
Baldwin et al 2006	Paroxetine	Escitalopram	156	96	165	93	Both
Danish university 1990	Paroxetine	Clomipramine	62	12	56	26	Inpatient
Arminen 1994	Paroxetine	Imipramine	25	11	32	12	Inpatient
29060/056/uk gsk	Paroxetine	Dothiepin	59	33	62	32	
Moon & Vince 1996	Paroxetine	Lofepramine	60	33	62	32	Outpatient
not publ. SER-CHN-1	Paroxetine	Amitriptyline	113	54	118	40	
Åberg-Wistedt	Paroxetine	Sertraline	177	101	176	91	Outpatient
Yoshimura 2007	Paroxetine	Milnacipran	21	12	21	10	Both
Laurelle 1991	Paroxetine	Maprotilin	28	10	32	11	Inpatient
Nierenberg et al 2007	Escitalopram	Duloxetine	274	88	273	101	Outpatient
Jonas 2006	Escitalopram	Duloxetine	136	54	126	45	Outpatient
Wade et al 2007	Escitalopram	Duloxetine	141	74	146	70	Outpatient
Khan 2007	Escitalopram	Duloxetine	136	56	126	44	Outpatient
Colonna et al 2005	Escitalopram	Citalopram	165	91	174	78	Outpatient
Moore et al 2005	Escitalopram	Citalopram	138	75	142	61	Outpatient
Lepola et al 2003	Escitalopram	Citalopram	155	81	159	68	Outpatient
Ventura et al 2007	Escitalopram	Sertraline	104	51	107	57	Outpatient
Tignol et al 1998	Milnacipran	Imipramine	112	36	107	38	Both
Behnke et al 2003	Mirtazapine (OD)	Sertraline	171	76	168	73	Both
Wisner et al 2006	Sertraline	Nortriptylin	55	25	54	26	Outpatient
Keller 1998	Sertraline	Imipramine	426	175	209	82	Outpatient
Haffmans 1996	Citalopram	Fluvoxamine	108	15	109	9	Both
Kyle et al 1998	Citalopram	Amitriptyline	179	96	186	99	Outpatient
Birkenhäger 2004	Fluvoxamine	Imipramine	68	10	70	16	Inpatient
Schwartz (2002)	Venlafaxine	Reboxetine	87	21	80	20	

\*MADRS criteria also available

\*\* Melancholia

Definition	Dur.	Dos		Land	Disk.	Severity	
remission	stud.	läkem. 1	läkem. 2		> 30 %	inklusion	
HAMD<=10	8	75-150	50-100	Europe	No	mod/sev	Wyeth
HAMD17<=7	10	75-300	50-200	Europe		mod/sev	Wyeth
HAMD17<=7	10	75-300	50-200	Europe		mild/mod	Wyeth
	8	75-225	10-20	USA	No	mod/sev	Forest
MADRS<=12	8	75-150	10-20	Europa	No	mod/sev	
HAMD17<=7	12	75-300	20-60	Japan		mod/sev	n.r.
HAMD-17<=7	8	75-375	15-60		No		
HAMD21<=7	8	75-150	50-150	Brazil	No	mod/sev	Wyeth
HAMD<=7	6	60-120	150-225	Eur./US/Austral.	No	mod/sev	Lilly
HAMD17<=7	6	75/150	100/200	Europe	No	mod/sev	
HAMD<=7	8	20	80	USA	No	mod/sev	Lilly
HAMD<=7	8	20	80	Europe	No	mod/sev	Lilly
HAMD<=7	8	20	80	USA	No	mod/sev	Lilly
HAMD<=7	8	20	80		No	mod/sev	Lilly
HAMD17<=7	8	20	60				
HAMD-17<=7	6	20-40	30-45	Europe	No	mod/sev	Organon
HAMD-17<=7	8	30-40	30-45	USA	No	mod/sev	Organon
HAMD-17<=8	8	20-30	30-45	Europe	No	mod/sev	Organon
MADRS<=12	12	40	20	Europe		mod/sev	Wyeth
MADRS<=12	8	20-40	10-20	Eur./Canada	No	mod/sev	Organon
HAMD17<=7	6	30	150	Europe	No	mod/sev	DUAG
HAMD17<=7	12	20-40	100-200		No		Organon
MADRS<=12	6	20	75	Europe	No	mod/sev	GSK
MADRS<=12	6	20-30	140-210	Europe	No	mod/sev	GSK
HAMD decr	6	20-30	150	China	No	mod/sev	GSK
MADRS<7	8	20-40	50-150	Europe	No	mod/sev	Pfizer
HAMD<=7	8	10-40	25-150	Europe		mod/sev	Wyeth
MADRS<=12	6	20-40	50-150	Europe	No	mod/sev	GSK
HAMD<=7	8	10	60	USA	No	mod/sev	Lilly
HAMD<=7*	8	10-20	60		No	mod/sev	Forest
HAMD<=7*	8	20	60	Europe	No	mod/sev	Lundbeck
HAMD17<=7	8	10, 20	60	Eur./S Amer.	No	severe	Organon
MADRS<=12	8	10	20	Europe	No	mod/sev	Lundbeck
MADRS<12	8	20	40	Europe	No	severe	Lundbeck
MADRS<=12	8	10-20	20-40	Europe	No	mod/sev	H.Lundbeck A/S
HAMD<=7*	8	10	50-200	USA	No	mod/sev	Forest
HAMD<=7	8	100	100	Europe	No	mod/sev	Lundbeck
HAMD-17<=7	8	30-45	50-150	Europe	No	mod/sev	Pierre Fabre
HAMD-17<=7	8	50-200	25-150	USA	No	mod/sev	Pfizer
HAMD17<=7	12	50-200	100-300	Europe	No	mod/sev	Wyeth
HAMD17<=7	6	30-40	150-200	Europe	No	mod/sev	Lundbeck
MADRS<=12	8	20-40	50-100	Europe	No	mod/sev	Lundbeck
HAMD17<=7	6	150-1800	75-450	Europe	No	mod/sev	Solvay-Duphar
HAMD-17<=8	8	225-375	8-10			severe	



## Metaanalys – känslighetsanalys

Känslighetsanalyser i meta-analysen där i tur och ordning studier med klomipramin exkluderats, studier med kortare uppföljning än 8 veckor exkluderats, enbart studier längre än 8 veckor på öppenvårdspatienter inkluderats, 4 duloxetinstudier med felaktig dos exkluderats, studier genomförda utanför Europa exkluderats samt enbart studier med flexibel dos inkluderats.

**Tabell 2.** Känslighetsanalyser i meta-analysen

Läkemedel	Alla studier	Alla studier minus klomipramin	8-12 veckor	Outpatient 8-12 veckor	Alla studier minus 80 mg duloxetineX	Europeiska studier	Flexibel dos
fluoxetin	0,4021	0,4054	0,42420	0,43430	0,4015	0,40680	0,38310
venlafaxin	0,4568	0,4591	0,46530	0,47800	0,4560	0,45630	0,42260
paroxetin	0,4270	0,4287	0,43470	0,44920	0,4292	0,42060	0,40280
mirtazapin	0,4508	0,4525	0,45730	0,47660	0,4518	0,41740	0,42640
escitalopram	0,4756	0,4774	0,49030	0,50660	0,4736	0,53340	0,42850
duloxetin	0,4499	0,4517	0,46650	0,48070	0,4454	0,47230	
imipramin	0,4237	0,4253	0,41550	0,43500	0,4240	0,39850	0,37610
citalopram	0,4050	0,4063	0,42440	0,44500	0,4034	0,45620	0,36320
sertralín	0,4302	0,4312	0,43360	0,45120	0,4299	0,40660	0,39140
amitriptylin	0,3840	0,3846	0,44170	0,45780	0,3833	0,46140	0,37930
fluvoxamin	0,2677	0,2674			0,2689	0,27810	0,21540
klomipramin	0,6673				0,6725	0,66940	
dothiepin	0,4187	0,4190			0,4201	0,41060	
lofepramin	0,4245	0,4257			0,4288	0,41490	0,40260
milnicipran	0,3888	0,3883	0,37800	0,42170	0,3868	0,36550	0,39110
maprotilin	0,3976	0,3931			0,4015	0,39550	0,38430
nortriptylin	0,4691	0,4688	0,46910	0,48110	0,4701		0,43120
reboxetin	0,4316	0,4356	0,43000		0,4361		0,40730

\*4 studier uteslutna på grund av för hög dos duloxetine

Att ta bort klomipraminstudien har ingen inverkan på resultatet. Att exkludera 6-veckorsstudierna gör att punktskattningarna av effekt stiger och om även studier på slutenvårdspatienter tas bort från analysen så stiger skattningarna av effekt ytterligare. Att ta bort de fyra duloxetinstudierna har ingen påverkan. Om vi enbart inkluderar europeiska studier stiger punktskattningen markant för till exempel amitriptylin, citalopram och escitalopram. Om vi enbart inkluderar studier med flexibel dos så sjunker samtliga punktskattningar. Det finns då till exempel inte längre någon skillnad mellan escitalopram, mirtazapin och venlafaxin.

I många HTA-sammanhang används ett bortfall på mer än 30 procent i någon arm som ett exklusionskriterium. Om vi exkluderar dessa studier ändras nivån på vissa

punktskattningar, men escitalopram (vars punktskattning inte ändras) framstår fortfarande som det effektivaste läkemedlet.

**Tabell 3.** Resultat metaanalys av alla studier med bortfall < 30 procent

Läkemedelssubstans	Remission rate	Konfidensintervall	
flouxetin	0,4484	0,4030	0,4945
venlafaxin	0,4959	0,4368	0,5565
paroxetin	0,4859	0,4141	0,5581
mirtazapin	0,4850	0,3923	0,5776
escitalopram	0,5200	0,4506	0,5882
duloxetin	0,4743	0,4000	0,5504
imipramin	0,4508	0,3397	0,5678
citalopram	0,4583	0,3816	0,5363
sertralin	0,4651	0,3849	0,5466
amitriptylin	0,3968	0,2885	0,5127
fluvoxamin	0,3047	0,1867	0,4429
dothiepin	0,4669	0,2936	0,6442
lofepramin	0,4731	0,3009	0,6495
maprotilin	0,4378	0,2209	0,6711

## Bilaga – genomgång av hälsoekonomisk litteratur

SBU:s systematiska genomgång av den hälsoekonomiska litteraturen på depressionsområdet fick bli utgångspunkten för vår litteraturgenomgång[1]. SBU sökte litteratur från 1975 fram till och med 2001. De sökord SBU använde var: ”depression”, ”depressive disorder”, ”economics”, ”health economics”, ”economic evaluation”, ”cost-minimization”, ”cost-effectiveness”, ”cost-utility” och ”cost-benefit”.

Vi har kompletterat sökningen för tiden 2002 till och med oktober 2006. Vi sökte i databaserna PubMed och Cochrane med kombinationer av sökorden ”depressive disorder” [MeSH], ”antidepressive agents” [MeSH], ”cost-benefit analysis” [MeSH], ”cost-effectiveness”, ”economic evaluation”, ”cost-utility”, ”pharmacoeconomic”, ”health economic”. Vi använde även namnen på alla de olika läkemedelssubstanser som ingår i vår genomgång som söktermer. Slutligen handsöktes de referenslistor som företagen skickat in med anledning av vår genomgång.

Vi tillämpade ganska vida inklusionskriterier utan någon geografisk begränsning. En hälsoekonomisk utvärdering inkluderar många faktorer som är land-specifika och resultaten är ofta inte tillämpliga i andra länder, men dels användes explicita kriterier för att utvärdera analysens relevans i ett senare skede, dels var det önskvärt att i stor utsträckning följa SBU:s inklusionskriterier. Att SBU använde delvis andra kriterier beror på att SBU:s genomgångar har ett annat syfte och en annan bredd. Analysen skulle för att inkluderas innehålla en ekonomisk utvärdering, där kostnader ställs mot effekter, för något eller några av de preparat som ingår i genomgången jämfört med en alternativ behandling. Alla typer av utvärderingar inkluderades, såsom kostnadseffektivitets-, kostnadsnytto-, kostnadsintäkts eller kostnadsminimeringsanalys.

För att kunna ta ställning till studiernas relevans satte vi som *minimikrav* att man i studierna redovisade:

- vilka kostnader som tagits med
- vilken tidshorisont som använts
- vilket effektmått som använts
- vilken modell eller beräkning som använts
- vilken patientpopulation studien avsåg

För att bedöma studiernas relevans har vi utgått från TLV:s allmänna råd för ekonomiska utvärderingar. I praktiken är inte alla punkter i de allmänna råden lika viktiga och vi har därför bedömt studiernas relevans med hänsyn till:

- jämförelsealternativ
- land
- perspektiv
- tidshorisont

Syftet är att bedöma i vilken grad analysen speglar kostnadseffektiviteten i den vård som en patient får/skulle kunna få i Sverige idag.

Vi har tillämpat en tregradig skala för relevans: ”hög relevans” (till exempel en analys med ett relevant jämförelsealternativ, svenska, aktuella data ur ett samhällsekonomiskt perspektiv där tidshorisonten är relevant för sjukdomens och behandlingens förlopp), ”medelrelevans” (till exempel en studie med ett samhällsekonomiskt perspektiv som gäller ett europeiskt land) och ”låg relevans” (till exempel en analys med placebo som jämförelsealternativ). Om jämförelsealternativet eller perspektivet är fel sätts relevansen som mest till ”medel”. Studier baserade på förhållanden i andra nordiska länder får bedömas ha hög relevans, medan studier som gäller utvecklingsländer får bedömas ha låg relevans. Studier som baseras på förhållanden i USA kan högst få medelhög relevans (se vidare tabell 28).

**Tabell 1.** Relevansbedömning av hälsoekonomiska studier.

Faktor		Relevans som mest:
Jämförelsealternativ	Relevant	Hög
	Irrelevant	Låg
Land	Norden	Hög
	Europa + i-länder (utom USA)	Hög
	USA	Medel
	U-länder	Låg
Perspektiv	Samhällsperspektiv	Hög
	Annat perspektiv	Medel
Tidshorisont	Adekvat	Hög
	Ej adekvat	Medel

Ibland finns det skillnader mellan studier som inte kan beskrivas med de parametrar som hittills diskuterats och detta medför att bedömningen av studiers relevans till viss del kommer att baseras på bedömarens erfarenhet och uppfattning.

I tabell 29 ges en översikt över de studier som inkluderats utöver de som SBU redan identifierat. En mer noggrann genomgång av dessa studier finns i en bilaga som kan hämtas från TLV:s hemsida eller beställas från TLV.

**Tabell 2. Inkluderade hälsoekonomiska studier.**

Studie	jämförelse	Resultat
Browne [88]	Sertraline-ITP-komb.	Komb>sert.>ITP
Chisholm [86]	TCA-SSRI-kort psykoterapi-komb PT/TCA eller PT/SSRI-proactive collaborative care w/ TCA eller SSRI	SSRI>TCA (proactive w/SSRI vs TCA hade icer på \$15 000)
Dardennes [78]	Milna som återfallsförebyggande behandling- medicinsk uppföljning utan läkemedel	Milna>ej läkemedel
Demyttenaere [66]	Cita-escita.-venla.	Escita=venla>cita
Fernandez [67]	Escita-venla	Escita>venla
Francois, 2002 [64]	Cita-escita-venla-fluox	Escita>venla>cita>fluox
Francois, 2003 [68]	Cita-escita-venla-fluox	Escita>venla>cita>fluox
Greenhalgh [107]	ECT-TCA-SSRI-SNRI i olika strategier	Strategi med 1:ECT; 2:SSRI; 3:lithium och SSRI som underhålls-behandling hade högst net benefit
Haby [84]	KBT-SSRI	KBT>SSRI
Hemels 2004a [69]	Cita-escita	Escita>cita
Hemels 2004b [70]	Cita-escita	Escita>cita
Kulp [65]	Escita-venla	Escita>venla
Lenox-Smith [108]	Venla-SSRI-ami	Venla>SSRI>ami
Löthgren [63]	Cita-escita.-venla.	Escita>venla>cita
McLaughlin [109]	Cita-sertra	Sertra>cita
Miller [87]	Psykoterapi-antidepressiva läkemedel	antidepressiva läkemedel >Psykoterapi
NICE [24]	KBT - AD - kombination	Kombination > AD AD > KBT
Nuijten [79]	Fluvox som underhållsbehandling - TCA som underhållsbehandling	Fluvox>TCA
Nuijten [82]	Underhållsbehandling med AD - Fortsättningsbehandling i 9 månader	Underhållsbehandling med AD >Fortsättningsbehandling i 9 månader
O'Connor [75]	Sertra-placebo	Sertr>placebo
Patel [85]	Fluox-psykoterapi-placebo	Fluox> placebo >psykoterapi
Peveler [58]	SSRI-TCA-lofe	SSRI>lofe>>TCA
Polsky	Parox - sertra - fluox	Parox = sertra > fluox
Romeo [59]	Fluox-mirta	Mirta>fluox
Scott [83]	Kogn terapi som tillägg till AD	Kogn terapi >ej kogn terapi som tillägg
Serrano-Blanco [56]	Fluox-imi	Imi>fluox
Sobocki [76]	Venla som återfallsförebyggande behandling- ingen förebyggande behandling	Venla>ingen förebyggande behandling
Sullivan [71]	Cita-escita-venla-fluox-parox-sertra	Escita>cita
Trivedi [61]	Venla-SSRI	Venla>SSRI
van Baardewijk [74]	Dulox-venla	Venla>dulox
Vos [57]	KBT-TCA-SSRI-biblioterapi-underhållsbeh med TCA- SSRI -KBT	Biblioterapi>KBT>TCA>SSRI vid akut behandling
Wade 2005a [72]	Cita-escita	Escita>cita
Wade 2005b [73]	Cita-escita-venla.	Escita=venla>cita
Wan [60]	Venla-SSRI	Venla>SSRI

AD=antidepressiva läkemedel, Ami= amitryptilin, cita= citalopram, dulox=duloxetin, escita=escitalopram, fluox= fluoxetin, parox=paroxetin, PT=psykoterapi, KBT=kognitiv beteendeterapi, ITP=interpersonell terapi, ECT=elektrokonvulsiv behandling,

Land	Relevans	kommentar
Kanada	låg	Ej samh.persp.
Världens WHO-regioner (bla väst-europa)	låg	Ej samh.persp.
Frankrike	låg	
Belgien	medel	
multi	medel	
Sverige	låg	Ej samh.persp.
Norge	medel	
UK	låg	Svår depr. Ej samh.persp.
Australien	låg	Barn och ungdomar
Österrike	medel	
Österrike	medel	Svår depr.
Tyskland	låg	Ej samh.persp.
UK	låg	Ej samh.persp.
Sverige	hög	
USA	Låg	Data från 90-talet, ej samh.persp.
UK	låg	12 månaders naturalistisk RCT, ej samh.persp .
UK	Medel	
Frankrike	Medel	
Nederländerna	Medel	Utvärderar olika strategier
USA	Låg	Ej samh.persp. CV-patienter
Indien	Låg	
UK	medel	Ej samh.persp.
USA	låg	
UK	medel	
UK	medel	Ej samh.persp.
Spanien	hög	
Sverige	Låg	Fel jämförelsealternativ
USA	låg	Ej samh.persp.
USA	låg	Ej samh.persp.
Kanada	hög	Ej ftg-sponsrad
Australien	medel	Ej samh.persp.
UK	medel	Svår depr.
UK	medel	
USA	låg	Claims data

fluvox=fluvoxamin, mirta= mirtazapin, sert=sertralin, lofe=lofepramin,imi=imipramin, samh.persp=samhällsekoniskt perspektiv

# Referenslista

## Referenser

1. SBU, *Behandling av depressionssjukdomar*. 2004: Stockholm.
2. Keller, M.B., *Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond*. *Jama*, 2003. **289**(23): p. 3152-60.
3. SBU, *Behandling av ångestsyndrom*. 2005: Stockholm.
4. Papakostas, G.I., et al., *Quality of life assessments in major depressive disorder: a review of the literature*. *Gen Hosp Psychiatry*, 2004. **26**(1): p. 13-7.
5. Hirschfeld, R.M., et al., *Social functioning in depression: a review*. *J Clin Psychiatry*, 2000. **61**(4): p. 268-75.
6. Pincus, H.A. and A.R. Pettit, *The societal costs of chronic major depression*. *J Clin Psychiatry*, 2001. **62 Suppl 6**: p. 5-9.
7. Harris, E.C. and B. Barraclough, *Excess mortality of mental disorder*. *Br J Psychiatry*, 1998. **173**: p. 11-53.
8. Wulsin, L.R., G.E. Vaillant, and V.E. Wells, *A systematic review of the mortality of depression*. *Psychosom Med*, 1999. **61**(1): p. 6-17.
9. Socialstyrelsen, E.C., *Dödsorsaker 2005*, in *Rapporter från Socialstyrelsen 2007*.
10. Guze, S.B. and E. Robins, *Suicide and primary affective disorders*. *Br J Psychiatry*, 1970. **117**(539): p. 437-8.
11. Nierenberg, A.A., S.M. Gray, and L.D. Grandin, *Mood disorders and suicide*. *J Clin Psychiatry*, 2001. **62 Suppl 25**: p. 27-30.
12. Cerps, C., *Assessing preference-based HRQoL in mood disorders and anxiety – a literature review*, in *Department of Public Health Sciences, Division of Social Medicine*. 2006, Karolinska Institutet: Solna, Sweden.
13. Wells, K.B. and C.D. Sherbourne, *Functioning and utility for current health of patients with depression or chronic medical conditions in managed, primary care practices*. *Arch Gen Psychiatry*, 1999. **56**(10): p. 897-904.
14. Revicki, D.A. and M. Wood, *Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications*. *J Affect Disord*, 1998. **48**(1): p. 25-36.
15. Sobocki, P., et al., *Health-related quality of life measured with EQ-5D in patients treated for depression in primary care*. *Value Health*, 2007. **10**(2): p. 153-60.
16. von Knorring, L., et al., *Cost of depression: effect of adherence and treatment response*. *Eur Psychiatry*, 2006. **21**(6): p. 349-54.
17. Sobocki, P., et al., *Cost of depression in Europe*. *J Ment Health Policy Econ*, 2006. **9**(2): p. 87-98.
18. Andlin-Sobocki, P. and H.U. Wittchen, *Cost of anxiety disorders in Europe*. *Eur J Neurol*, 2005. **12 Suppl 1**: p. 39-44.

19. Socialstyrelsen, *Antidepressiva läkemedel vid psykisk ohälsa. Studier av praxis i primärvården*, in *Uppföljning och utvärdering*. 2006.
20. Wang, P.S., et al., *Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys*. *Lancet*, 2007. **370**(9590): p. 841-50.
21. Bergdahl, E., et al., *Depression among the oldest old: the Umea 85+ study*. *Int Psychogeriatr*, 2005. **17**(4): p. 557-75.
22. Palsson, S.P., S. Ostling, and I. Skoog, *The incidence of first-onset depression in a population followed from the age of 70 to 85*. *Psychol Med*, 2001. **31**(7): p. 1159-68.
23. Läkemedelsverket, *Farmakoterapi vid unipolär depression hos vuxna och äldre - behandlingsrekommendation*. Information från Läkemedelsverket, 2004(5:2004).
24. NICE, *Depression: management of depression in primary and secondary care.*, in *Clinical Guideline*. 2004, National Institute for Clinical Excellence: London.
25. de Maat, S.M., et al., *Relative efficacy of psychotherapy and combined therapy in the treatment of depression: a meta-analysis*. *Eur Psychiatry*, 2007. **22**(1): p. 1-8.
26. Dwight-Johnson, M., et al., *Treatment preferences among depressed primary care patients*. *J Gen Intern Med*, 2000. **15**(8): p. 527-34.
27. Zimmerman, M., M.A. Posternak, and I. Chelminski, *Derivation of a definition of remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale corresponding to the definition of remission on the Hamilton rating scale for depression*. *J Psychiatr Res*, 2004. **38**(6): p. 577-82.
28. Zimmerman, M., M.A. Posternak, and I. Chelminski, *Implications of using different cut-offs on symptom severity scales to define remission from depression*. *Int Clin Psychopharmacol*, 2004. **19**(4): p. 215-20.
29. Sobocki, P., et al., *The mission is remission: health economic consequences of achieving full remission with antidepressant treatment for depression*. *Int J Clin Pract*, 2006. **60**(7): p. 791-8.
30. Gartlehner, G., et al., *Comparative Effectiveness of Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression*. *Comparative 2007*, (Prepared by RTI International-University of North Carolina Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
31. Hansen, R., et al., *Efficacy and Safety of Second-Generation Antidepressants in the Treatment of Major Depressive Disorder*. *Annals of Internal Medicine*, 2005. **143**: p. 415-426.
32. Helsetjenesten, N.K.f., *Effekt og sikkerhet for SSRI og andre nyere antidepressive legemidler ved depresjon hos voksne (pdf, 1MB)*, in *Rapport fra Kunnskapssenteret*. 2007.
33. CCOHTA, *Selectiv serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) för major depression. Part I: Evaluation of clinical litterature*. 1997.
34. Ruhe, H.G., et al., *Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review*. *J Clin Psychiatry*, 2006. **67**(12): p. 1836-55.



35. Kennedy, S.H., et al., *Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments*. *Can J Psychiatry*, 2001. **46 Suppl 1**: p. 38S-58S.
36. Barbui, C., et al. *Depression in adults (drug and other physical treatments)*. *BMJ Clinical Evidence* 2007 [cited 2007; 1003].
37. Wilson, K.C., et al., *Older community residents with depression: long-term treatment with sertraline. Randomised, double-blind, placebo-controlled study*. *Br J Psychiatry*, 2003. **182**: p. 492-7.
38. Reifler, B.V., *Play it again, Sam--depression is recurring*. *N Engl J Med*, 2006. **354(11)**: p. 1189-90.
39. Reynolds, C.F., 3rd, et al., *Maintenance treatment of major depression in old age*. *N Engl J Med*, 2006. **354(11)**: p. 1130-8.
40. Turner, E.H., et al., *Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy*. *N Engl J Med*, 2008. **358(3)**: p. 252-60.
41. Machado, M., et al., *Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials*. *Curr Med Res Opin*, 2006. **22(9)**: p. 1825-37.
42. Caldwell, D.M., A.E. Ades, and J.P. Higgins, *Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence*. *Bmj*, 2005. **331(7521)**: p. 897-900.
43. Ades, A.E., K. Claxton, and M. Sculpher, *Evidence synthesis, parameter correlation and probabilistic sensitivity analysis*. *Health Econ*, 2006. **15(4)**: p. 373-81.
44. MacGillivray, S., et al., *Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis*. *Bmj*, 2003. **326(7397)**: p. 1014.
45. Song, F., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability*. *Bmj*, 1993. **306(6879)**: p. 683-7.
46. Kumar, S. and M. Oakley-Browne. *Panic disorder*. *BMJ Clinical Evidence* 2007 [cited 2007].
47. Furukawa, T.A., N. Watanabe, and R. Churchill, *Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(1): p. CD004364.
48. Ipser, J.C., C.M. Kariuki, and D.J. Stein, *Pharmacotherapy for social anxiety disorder: a systematic review*. *Expert Rev Neurother*, 2008. **8(2)**: p. 235-57.
49. Soomro, M.G. *Obsessive compulsive disorder* *BMJ Clinical Evidence* 2007 [cited 2007; Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com>].
50. Bisson, J. *Post-traumatic stress disorder* 2007 [cited 2008; Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com>].
51. Stein, D.J., J.C. Ipser, and S. Seedat, *Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD)*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(1): p. CD002795.
52. Gale, C. and J. Millichamp. *Generalised anxiety disorder*. *BMJ Clinical Evidence* 2007 [cited; Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com>].
53. Kapczinski, F., et al., *Antidepressants for generalized anxiety disorder*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(2): p. CD003592.

54. Hay, P.J. and J. Bacaltchuk. *Bulimia nervosa (updated)* BMJ Clinical Evidence 2008 [cited 2008; Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com>.
55. Bacaltchuk, J. and P. Hay, *Antidepressants versus placebo for people with bulimia nervosa*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(4): p. CD003391.
56. Serrano-Blanco, A., et al., *Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressant treatment in primary health care: a six-month randomised study comparing fluoxetine to imipramine*. J Affect Disord, 2006. **91**(2-3): p. 153-63.
57. Vos, T., et al., *Cost-effectiveness of cognitive-behavioural therapy and drug interventions for major depression*. Aust N Z J Psychiatry, 2005. **39**(8): p. 683-92.
58. Peveler, R., et al., *A randomised controlled trial to compare the cost-effectiveness of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and lofepramine*. Health Technol Assess, 2005. **9**(16): p. 1-134, iii.
59. Romeo, R., et al., *The cost-effectiveness of mirtazapine versus paroxetine in treating people with depression in primary care*. Int Clin Psychopharmacol, 2004. **19**(3): p. 125-34.
60. Wan, G.J., et al., *Healthcare expenditure in patients treated with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors for depression and anxiety*. International Journal of Clinical Practice, 2002. **56**(6): p. 434-9.
61. Trivedi, M.H., et al., *Cost and effectiveness of venlafaxine extended-release and selective serotonin reuptake inhibitors in the acute phase of outpatient treatment for major depressive disorder*. J Clin Psychopharmacol, 2004. **24**(5): p. 497-506.
62. Lennox-Smith, A., et al. *A double blind trial of venlafaxine XR vs citalopram in patients with treatment resistant depression*. in *British Association for Psychopharmacology meeting*. 2001. Harrogate, UK.
63. Löthgren, M., et al., *A cost-effectiveness analysis of escitalopram as first line treatment of depression in Sweden*. Primary Care Psychiatry, 2004. **9**(4): p. 153-162.
64. Francois, C., et al., *A Swedish pharmacoeconomic evaluation of escitalopram, a new SSRI: comparison of cost-effectiveness between escitalopram, citalopram, fluoxetine and venlafaxine [abstract]*. Value in Health, 2002. **5**(3): p. 230.
65. Kulp, W., J.M. von der Schulenburg, and W. Greiner, *Cost-effectiveness of outpatient treatment in depressive patients with escitalopram in Germany*. Eur J Health Econ, 2005. **6**(4): p. 317-21.
66. Demyttenaere, K., et al., *A cost-effectiveness model of escitalopram, citalopram, and venlafaxine as first-line treatment for major depressive disorder in Belgium*. Clin Ther, 2005. **27**(1): p. 111-24.
67. Fernandez, J.L., S. Montgomery, and C. Francois, *Evaluation of the cost effectiveness of escitalopram versus venlafaxine XR in major depressive disorder*. Pharmacoeconomics, 2005. **23**(2): p. 155-67.
68. Francois, C., et al., *A pharmacoeconomic evaluation of escitalopram, a new selective serotonin reuptake inhibitor. Comparison of cost-effectiveness between escitalopram, citalopram, fluoxetine, and venlafaxine for the treatment of depression in Norway*. The European Journal of Health Economics, 2003. **4**(1): p. 12-9.

69. Hemels, M.E., et al., *Cost-effectiveness analysis of escitalopram: a new SSRI in the first-line treatment of major depressive disorder in Austria*. *Curr Med Res Opin*, 2004. **20(6)**: p. 869-78.
70. Hemels, M.E., et al., *Cost-effectiveness of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression*. *Ann Pharmacother*, 2004. **38(6)**: p. 954-60.
71. Sullivan, P.W., et al., *A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions*. *CNS Drugs*, 2004. **18(13)**: p. 911-32.
72. Wade, A.G., I. Toumi, and M.E. Hemels, *A pharmacoeconomic evaluation of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression in the United Kingdom*. *Clin Ther*, 2005. **27(4)**: p. 486-96.
73. Wade, A.G., I. Toumi, and M.E. Hemels, *A probabilistic cost-effectiveness analysis of escitalopram, generic citalopram and venlafaxine as a first-line treatment of major depressive disorder in the UK*. *Curr Med Res Opin*, 2005. **21(4)**: p. 631-42.
74. van Baardewijk, M., P.M. Vis, and T.R. Einarson, *Cost effectiveness of duloxetine compared with venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder*. *Curr Med Res Opin*, 2005. **21(8)**: p. 1271-9.
75. O'Connor, C.M., A.H. Glassman, and D.J. Harrison, *Pharmacoeconomic analysis of sertraline treatment of depression in patients with unstable angina or a recent myocardial infarction*. *J Clin Psychiatry*, 2005. **66(3)**: p. 346-52.
76. Sobocki, P., et al., *The cost-utility of maintenance treatment with venlafaxine in patients with recurrent major depressive disorder*. *Int J Clin Pract*, 2008. **62(4)**: p. 623-32.
77. Kamlet, M.S., et al., *Cost utility analysis of maintenance treatment for recurrent depression*. *Control Clin Trials*, 1995. **16(1)**: p. 17-40.
78. Dardennes, R.M., et al., *Economic assessment of a maintenance treatment strategy in prevention of recurrent depressive disorder*. *Value Health*, 2000. **3(1)**: p. 40-7.
79. Nuijten, M., et al., *Cost effectiveness of fluvoxamine in the treatment of recurrent depression in France*. *Pharmacoeconomics*, 1998. **14(4)**: p. 433-45.
80. Nuijten, M.J., M. Hardens, and E. Souetre, *A Markov process analysis comparing the cost effectiveness of maintenance therapy with citalopram versus standard therapy in major depression*. *Pharmacoeconomics*, 1995. **8(2)**: p. 159-68.
81. Hatziandreu, E.J., et al., *Cost utility of maintenance treatment of recurrent depression with sertraline versus episodic treatment with dothiepin*. *Pharmacoeconomics*, 1994. **5(3)**: p. 249-68.
82. Nuijten, M.J., *Assessment of clinical guidelines for continuation treatment in major depression*. *Value Health*, 2001. **4(4)**: p. 281-94.
83. Scott, J., et al., *Use of cognitive therapy for relapse prevention in chronic depression. Cost-effectiveness study*. *Br J Psychiatry*, 2003. **182**: p. 221-7.
84. Haby, M.M., et al., *Cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy and selective serotonin reuptake inhibitors for major depression in children and adolescents*. *Aust N Z J Psychiatry*, 2004. **38(8)**: p. 579-91.

85. Patel, V., et al., *Efficacy and cost-effectiveness of drug and psychological treatments for common mental disorders in general health care in Goa, India: a randomised, controlled trial*. *Lancet*, 2003. **361**(9351): p. 33-9.
86. Chisholm, D., et al., *Reducing the global burden of depression: population-level analysis of intervention cost-effectiveness in 14 world regions*. *Br J Psychiatry*, 2004. **184**: p. 393-403.
87. Miller, P., et al., *Counseling versus antidepressant therapy for the treatment of mild to moderate depression in primary care: economic analysis*. *Int J Technol Assess Health Care*, 2003. **19**(1): p. 80-90.
88. Browne, G., et al., *Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6-month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs*. *J Affect Disord*, 2002. **68**(2-3): p. 317-30.
89. Baker, C.B., et al., *Quantitative analysis of sponsorship bias in economic studies of antidepressants*. *The British Journal of Psychiatry*, 2003. **183**: p. 498-506.
90. Melander, H., et al., *Evidence based medicine--selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications*. *BMJ*, 2003. **326**(7400): p. 1171-1173.
91. Bolin, K. and L. Jacobsson, *Depression & ångest: de samhällsekonomiska kostnaderna*. Pfizer health economic working Paper 1, 2001.
92. Norinder, A., S. Nordling, and L. Häggström, *Priset per tablett dålig indikator i ett samhällsekonomiskt perspektiv*. *Läkartidningen*, 2000. **97**(14): p. 1693-8, 1700.
93. Usman Iqbal, S. and M. Prashker, *Pharmacoeconomic evaluation of antidepressants - A critical appraisal of methods*. *Pharmacoeconomics*, 2005. **23**(6): p. 595-506.
94. Marchand, A., et al., *Analysis of the cost and the effectiveness of a psychotherapy for panic disorder with agoraphobia (PDA) versus a treatment combining pharmacotherapy and psychotherapy*. *Sante Ment Que*, 2004. **29**(2): p. 201-20.
95. Katon, W., et al., *Incremental cost-effectiveness of a collaborative care intervention for panic disorder*. *Psychol Med*, 2006. **36**(3): p. 353-63.
96. NICE, *Obsessive-compulsive disorder: Core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder*. 2005, National Institute of Clinical Excellence.
97. Guest, J.F., J. Russ, and A. Lenox-Smith, *Cost-effectiveness of venlafaxine XL compared with diazepam in the treatment of generalised anxiety disorder in the United Kingdom*. *Eur J Health Econ*, 2005.
98. Panzer, P.E., et al., *Implications of an SSRI generic step therapy pharmacy benefit design: an economic model in anxiety disorders*. *Am J Manag Care*, 2005. **11**(12 Suppl): p. S370-9.
99. Sheehan, D.V., et al., *Differences in total medical costs across the SSRIs for the treatment of depression and anxiety*. *Am J Manag Care*, 2005. **11**(12 Suppl): p. S354-61.
100. Jorgensen, T.R., et al., *Cost-effectiveness analysis of escitalopram compared with paroxetine in treatment of generalized anxiety disorder in the United Kingdom*. *Ann Pharmacother*, 2006. **40**(10): p. 1752-8.

101. NICE, *Eating Disorders - Core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders*. 2004, National Institute of Clinical Excellence: London.
102. Gilchrist, G. and J. Gunn, *Observational studies of depression in primary care: what do we know?* BMC Fam Pract, 2007. **8**: p. 28.
103. Keller, M.B., *Long-term treatment strategies in affective disorders*. Psychopharmacol Bull, 2002. **36 Suppl 2**: p. 36-48.
104. Khan, A., et al., *Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration Database*. Int J Neuropsychopharmacol, 2001. **4(2)**: p. 113-8.
105. Melander, H., et al., *A regulatory Apologia--a review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants*. Eur Neuropsychopharmacol, 2008. **18(9)**: p. 623-7.
106. Omori, I.M., et al., *Efficacy, tolerability and side-effect profile of fluvoxamine for major depression: meta-analysis*. J Psychopharmacol, 2008.
107. Greenhalgh, J., et al., *Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modelling studies*. Health Technol Assess, 2005. **9(9)**: p. 1-156, iii-iv.
108. Lenox-Smith, A., P. Conway, and C. Knight, *Cost effectiveness of representatives of three classes of antidepressants used in major depression in the UK*. Pharmacoeconomics, 2004. **22(5)**: p. 311-9.
109. McLaughlin, T.P., M.T. Eaddy, and A.N. Grudzinski, *A claims analysis comparing citalopram with sertraline as initial pharmacotherapy for a new episode of depression: impact on depression-related treatment charges*. Clinical Therapeutics, 2004. **26(1)**: p. 115-24.

### **Kostnadseffektivt att subventionera ett brett sortiment antidepressiva läkemedel**

TLV konstaterar i detta arbete att depressionsjukdomar leder till stort lidande för de drabbade och till omfattande samhällskostnader. Enligt vår analys är det kostnadseffektivt att behålla ett brett sortiment antidepressiva läkemedel i högkostnadsskyddet. Utredningen visar att inte ens varannan patient når sitt behandlingsmål i sin första behandling. Biverkningar är en annan problematik som leder till att patienter inte fullföljer sin behandling. Många måste prova fler än ett läkemedel för att få ett bra resultat. Vi vill också framhålla att det behövs effektivare antidepressiva läkemedel och mer kunskap för en bättre användning av dessa läkemedel.

Våra beslut medför att samtliga läkemedelssubstanser utom en kommer att vara subventionerade. Substansen fluvoxamin förlorar sin subvention eftersom det i förhållande till jämförbara läkemedel inte har en bättre effekt men ett väsentligt högre pris. Dyra originalläkemedel, till vilka det finns billiga alternativ i form av generika, ska inte längre ska subventioneras. Sammanlagt frigörs 40 miljoner kronor per år som kan användas till andra angelägna områden inom hälso- och sjukvården.

Denna rapport redovisar den femte gruppen som granskats i TLV:s genomgång av läkemedelssortimentet. När vi fick nya regler för subvention av läkemedel i oktober 2002 var det inte praktiskt möjligt att på en gång pröva alla läkemedel enligt de nya reglerna. De läkemedel som var subventionerade i det gamla systemet fick därför tills vidare behålla sin subvention. TLV gör nu en genomgång av de cirka 2 000 läkemedel i högkostnadsskyddet för att se om de ska vara subventionerade även i framtiden. Syftet med vårt arbete är att få ut så mycket hälsa som möjligt för varje skattekrona som går till subvention av läkemedel.

The logo for TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket) consists of the letters 'TLV' in a bold, white, sans-serif font, positioned on the left side of the page against a dark teal background.

TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Box 55, Sundbybergsvägen 1, 171 11 Solna

Telefon: 08-56 84 20 50, Telefax: 08-56 84 20 99

registrator@tlv.se, www.tlv.se