

29.3, 2017

Härmed får Beteendeterapeutiska Föreningen (BTF) överlämna sina synpunkter på

Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom.

Lise Bergman Nordgren

Fil. Dr., Leg. Psykolog,
Specialist i klinisk psykologi,
Leg. Psykoterapeut
Ordförande i Beteendeterapeutiska Föreningen

Lars-Göran Öst

Fil. Dr., Dr Med. Vet.
Leg. Psykolog, Leg. Psykoterapeut, Handledare
Professor emeritus i klinisk psykologi, SU

Vi noterar med tillfredsställelse att Socialstyrelsen rekommenderar KBT vid alla lindriga och medelsvåra tillstånd av egentlig depression och alla ångestsyndrom. Vi vill dock påpeka vissa oklarheter och i vårt tycke tveksamma rekommendationer.

På s. 17 sägs ”I SBU:s rapport *Behandling av depression hos äldre* från år 2015 utvärderas läkemedelsbehandling, psykologisk behandling och ett antal andra metoder. Rapporten visar att när det gäller depression hos äldre kan psykologisk behandling i form av så kallad problemlösningsterapi ha effekt.” Detta ger intrycket att den enda psykoterapi vid depression hos äldre som har effekt är problemlösningsterapi när både KBT och PDT i internationella översikter bedöms ligga på högsta evidensnivå (väletablerade).

Depression hos vuxna

Kategoriseringen av depression som görs på s. 25-29 och i Bilaga 1 är oklar. I bilaga 1, s. 69, framkommer följande:

Lindrig egentlig depression

Vid en lindrig depression är diagnoskriterierna för egentlig depression uppfyllda, men symtomen är få och oftast milda, och depressionen har oftast en liten påverkan på det subjektiva lidandet och funktionen i vardagslivet.

Medelsvår egentlig depression

Vid en medelsvår depression är symtomen fler och mer varaktiga, och personen har stora svårigheter att klara vardagslivet vilket också påverkar livskvaliteten i större utsträckning.

Svår egentlig depression

Vid svår depression finns en tydligt uttalad symtombild med flertalet diagnoskriterier uppfyllda. Personens funktionsförmåga och livskvalitet är kraftigt nedsatt – i vissa fall obefintlig – vilket medför mycket stora svårigheter att klara vardagslivet och dagliga aktiviteter.

Denna beskrivning är *oklar* när det sägs att vid lindrig depression är ”diagnoskriterierna för egentlig depression uppfyllda” medan vid svår depression är ”flertalet diagnoskriterier uppfyllda”. Varför skall alla diagnoskriterier vara uppfyllda vid lindrig men inte alla vid svår depression?

På s. 26 används rubriken Behandling vid lindrig till medelsvår egentlig depression och här rekommenderas KBT, IPT och antidepressiva läkemedel. På s. 27 beskrivs Behandling vid medelsvår till svår egentlig depression och här rekommenderas antidepressiva läkemedel och ECT. Varför kombineras de olika kategorierna av svårighetsgrad, så att medelsvår depression finns tillsammans med både lindrig och svår depression, i stället för att använda de tre kategorierna i bilaga 1?

Vi är tveksamma till att antidepressiva läkemedel rekommenderas för lindrig depression. I Kirsch et al. (2008) meta-analys fann man att farmaka hade en signifikant bättre effekt än placebo först vid *hög* svårighetsgrad; ett medelvärde på Hamilton Depression Rating Scale före behandlingen på 27 poäng eller högre. Det är högst osannolikt att personer med lindrig depression enligt ovanstående beskrivning har så hög poäng. Således bör läkemedel rekommenderas för medelsvår och svår men inte för lindrig egentlig depression.

Vad gäller ECT sägs på s. 28 ”Enligt Socialstyrelsens rekommendation bör hälso- och sjukvården erbjuda elektrokonvulsiv behandling (ECT) till vuxna personer med svår egentlig depression.” Det är vi eniga om och härigenom blir det återigen olyckligt att kombinera ihop medelsvår och svår egentlig depression till en kategori.

Slutligen bör psykologisk behandling (KBT och IPT) rekommenderas både för lindrig och medelsvår egentlig depression.

Depression hos barn och ungdomar

Lindrig till svår egentlig depression hos barn och ungdomar

BTF är enig med Socialstyrelsen att hälso- och sjukvården bör erbjuda KBT till barn och ungdomar med lindrig till medelsvår egentlig depression (prioritet 2) och fluoxetin till barn och ungdomar med medelsvår till svår egentlig depression (prioritet 2).

Ångestsyndrom hos vuxna

Generaliserat ångestsyndrom

Socialstyrelsen rekommenderar KBT (prioritet 5).

I Kunskapsunderlaget s. 376 jämförs KBT med tillämpad avslappning, vilket är tveksamt då TA är en form av KBT, som i Cuijpers et al. (2014) meta-analys gav en effektstorlek (Hedges $g = 0.86$) som inte skiljde sig från KBT (0.90).

En meta-analys om effekten av KBT på kardinalsymptomet patologisk oro hos GAD-patienter (Hanrahan et al., 2013) borde ingå i Kunskapsunderlaget. I denna fann författarna att KBT gav en SMD = 1.81 ($p < 0.001$) mot en obehandlad kontrollgrupp, 0.63 ($p < 0.01$) mot en annan form av psykoterapi och 0.26 mot en alternativ form av KBT. Man rapporterade också att andelen patienter som uppnått remission var för KBT 46% vid eftermätningen och 57% vid ett-års uppföljningen, vilket var signifikant bättre än för alla jämförande terapibetingelser.

Socialstyrelsen rekommenderar också antidepressiva läkemedel (prioritet 3) vid GAD. Motiveringen till denna rekommendation är ”Åtgärden ger måttlig till stor effekt på diagnosfrihet (remission) och andel som svarar på behandling (respons).” Den meta-analys av Baldwin et al. (2011) som tas upp i kunskapsunderlaget visar att de flesta läkemedel ger signifikant Odds-kvot (större proportion med respons respektive remission för farmaka jämfört med placebo). Ett problem med denna meta-analys är dock att man inte redovisar den procentuella andelen som uppnår respons respektive remission för farmaka, vilket gör det omöjligt att jämföra med den ovan beskrivna effekten för KBT. Ett annat problem är avsaknaden av uppföljningsresultat. Står sig effekten ett år efter avslutad behandling eller återfaller patienterna? För KBT blir effekten bättre vid uppföljningen efter ett år som beskrivits ovan. Vi ifrågasätter därför rekommendationen där antidepressiva läkemedel ges en högre prioritet än KBT.

Paniksyndrom

Socialstyrelsen rekommenderar KBT (prioritet 3).

Liksom för Generaliserat ångestsyndrom jämförs i Kunskapsunderlaget (s. 415) KBT med ”avspänningsterapi” när det är fråga om Tillämpad avslappning, vilken är en form av KBT.

Rapporten jämför också KBT med PDT och konkluderar att KBT har ”ingen påvisad skillnad i andelen som uppnår respons jämfört med PDT” (s.415) och senare att PDT har ”högre andel som uppnår respons jämfört med tillämpad avslappning” (s. 434). Ett metodologiskt problem som författarna till riktlinjerna inte har tagit med i bedömningen är att de tre studier som jämför PDT med någon form av KBT är designade för att optimalt passa PDT-behandlingen, vilket leder till att KBT används på ett suboptimalt sätt och studierna blir inte rättvisa bedömningar. Om vi tar studien av Milrod et al. (2007) som exempel så säger

författarna att man jämför sin egenutvecklade PDT med Östs Tillämpad avslappning (TA). Detta stämmer inte då de två sista och viktigaste komponenterna i TA, snabbavslappning och tillämpningsträning, har exkluderats. Dessutom är TA-behandlingen på 24 sessioner (i stället för 10-12) för att vara likvärdig med PDT-metoden. När man jämför TA i Milrods studie med TA i två studier om paniksyndrom av Öst (1988) och Öst & Westling (1995) finner man att bortfallet var signifikant högre (35% mot 11%), symptomreduktion på det primära utfallsmåttet signifikant lägre (inomgrupps Hedges g 0.71 mot 2.81) och andelen responders signifikant lägre (39% mot 68%). Den senare och betydligt större studien av Milrod et al. (2016) visar också en signifikant site-skillnad; TA var signifikant sämre än PDT (andel responders 30% mot 71%) på Cornell University där Milrod är verksam medan det på University of Pennsylvania var det en signifikant skillnad till förmån för TA (andel responders 63% mot 48%).

Vad gäller rekommendationen rörande antidepressiva läkemedel (prioritet 4) verkar Socialstyrelsen inte ha tagit hänsyn till att en ganska stor andel patienter tackar nej till farmaka eller faller bort från behandlingen p.g.a. biverkningar samt att det saknas kunskap om hur effekterna står sig på lång sikt.

Tvångssyndrom

BTF är enig med rekommendationen rörande KBT med exponering och responsprevention till vuxna med tvångssyndrom (prioritet 1). Dessutom rekommenderar Socialstyrelsen antidepressiva läkemedel (prioritet 2).

Vi ifrågasätter denna rekommendation då meta-analysen av Öst et al. (2015) fann att bortfallet vid behandling med antidepressiva läkemedel (ADL), 30.3%, var signifikant högre än för KBT (16%). Till detta skall lägga andelen som initialt tackar nej till behandling med läkemedel; 15% totalt i studierna i denna meta-analys men sannolikt högre i farmakastudier. KBT var signifikant bättre än ADL ($g = 0.55$) för de studier som ingick i meta-analysen och jämförde KBT och ADL. I en meta-analys av SSRI vid tvångssyndrom fann Soomro et al. (2008) en signifikant men ganska liten skillnad i förbättringspoäng på Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale till SSRIs fördel jämfört med placebo, 3.21 poäng. I Öst et al. (2015) var skillnaden mellan KBT och placebo (psykologisk och farmakologisk) 10.18 poäng. I den enda studien som jämförde KBT och pillerplacebo var skillnaden i förbättring 10.8 poäng. Vi fann

också att olika typer av KBT gav signifikant högre andel responders (62-68%) än ADL (33%), som inte skiljde sig från placebo (27%). Vad gäller remission gav KBT (43-52%) också signifikant högre andel än ADL (14%) och placebo (12%). Detta i kombination med bristen på data om hur effekten av ADL står sig på lång sikt gör att BTF anser att rekommendationen med prioritet 2 för antidepressiva läkemedel är tveksam.

Social fobi

BTF är enig med Socialstyrelsens rekommendationer.

Specifik fobi

Socialstyrelsens rekommendation är att KBT kan erbjudas (prioritet 4).

Denna rekommendation baseras fr.a. på SBU-rapporten från 2005 och en meta-analys av Wolitzky-Taylor et al. (2008). Den behandlingsmetod som dominerat i randomiserade studier under det senaste decenniet är den av Öst utvecklade en-sessionsbehandlingen. Under den Europeiska KBT-kongressen i Stockholm (september 2016) presenterade Öst en meta-analys av 31 RCTs med totalt 1171 vuxna patienter (86% kvinnor) med specifik fobi. De hade en medelålder av 29 år och hade haft sin fobi under i genomsnitt 66% av sin livstid. Bortfallet var 0% i samtliga studier och behandlingstiden i genomsnitt 2.6 timmar. Vid eftermätningen hade 84% uppnått remission och vid uppföljningen efter i genomsnitt 10 månader var andelen 85%. En-sessionsbehandlingen var signifikant bättre än väntelistekontroll ($g = 1.84$), självhjälp ($g = 1.31$), placebo ($g = 0.67$) och annan psykologisk behandling ($g = 0.40$) medan det inte var någon signifikant skillnad mot exponering under 5 sessioner ($g = -0.20$). Inomgrupps ES ökade också någon ytterligare förbättring från efter ($g = 2.50$) till uppföljning (2.74). På basis av denna meta-analys vore det rimligt att KBT ges en högre prioritet än 4 för specifik fobi hos vuxna.

Posttraumatiskt stressyndrom

BTF är enig med Socialstyrelsens rekommendationer.

Ångestsyndrom hos barn och ungdomar

Inledningsvis anser BTF det vara fel att som det görs på s. 41 i Riktlinjerna kombinera ihop *Behandling av generaliserat ångestsyndrom, separationsångest och social fobi hos barn och ungdomar*. Det finns en tradition inom KBT-forskning att göra detta, något som stammar från Kendalls (1994) första studie på området, och att använda en generisk form av KBT, t.ex. manualer som kallas för Coping Cat, Coping Koala, Cool Kids, och FRIENDS. Ingen av de RCTs som har utförts med dessa blandade diagnoser har presenterat resultaten separat för de olika diagnoserna, och man har gett intrycket att den effekt som erhållits gäller för alla tre störningarna. På senare år har det dock kommit prediktorstudier (t.ex. Compton et al., 2014; Kerns et al., 2013; Wergeland et al., 2016) som visar att för social fobi och separationsångest erhålls signifikant sämre effekt än vid generaliserat ångestsyndrom när dessa generiska KBT-metoder används. Det finns dock minst 15 RCTs om specifika KBT-metoder för social fobi och 3 RCTs för separationsångest, som visar goda effekter och därför borde dessa ha egna rader i riktlinjearbetet. Någon RCT med enbart GAD hos barn och ungdomar känner vi inte till.

Generaliserat ångestsyndrom, separationsångest och social fobi

BTF är enig med Socialstyrelsen vad gäller rekommendationen för KBT (prioritet 3). Vi ställer oss dock tveksamma till att SSRI- eller SNRI-preparat (prioritet 3) och kombinationen sertralin plus KBT (prioritet 2) rekommenderas när det på s. 41 sägs ”Läkemedelsverkets godkännande av sertralin och övriga SSRI- och SNRI-preparat inkluderar inte behandling av barn och ungdomar med generaliserat ångestsyndrom, separationsångest och social fobi ...” Det verkar inte som att Socialstyrelsen har ett annat kunskapsunderlag än Läkemedelsverket varför rekommendationerna ter sig tveksamma.

När det gäller kombinationsbehandling (sertralin + KBT) baseras rekommendationen på en enda multicenter studie (Walkup et al., 2008) med 488 barn och ungdomar. Även om kombinationen var signifikant bättre än KBT och sertralin vid eftermätningen så var skillnaden inte signifikant vid 6-månaders uppföljning (Piacentini et al., 2014) då monoterapierna hade ökat andelen patienter i remission medan kombinationen var oförändrad. Vid en långtidsuppföljning efter 6 år (Ginsburg et al., 2014) hade andelen i remission sjunkit till 49% för kombinationen, 46% för KBT och 52% för SSRI, en icke-signifikant skillnad. Det är således endast direkt efter avslutad behandling som kombinationen ger bättre effekt än

enbart KBT, men skillnaden försvinner på lång sikt. BTF undrar om det finns någon annan diagnos där en behandling rekommenderas med prioritet 2 på basis av en enda studie?

Specifik fobi

BTF är enig med Socialstyrelsen rörande rekommendationen av KBT för barn och ungdomar med specifik fobi (prioritet 3).

Tvångssyndrom

BTF är enig med Socialstyrelsen vad gäller rekommendationen för KBT (prioritet 1). Vi ställer oss dock tveksamma till rekommendationen om SSRI-preparat till barn och ungdomar med medelsvårt till svårt tvångssyndrom (prioritet 2).

I en nyligen publicerad meta-analys om KBT och SRI (SSRI och tricykliska) för OCD hos barn och ungdomar fann Öst et al. (2016) att SRI hade ett signifikant högre bortfall än KBT (24% mot 13%) medan Kunskapsunderlaget säger att det inte är någon skillnad (s. 681). Vi fick ungefär samma skillnad i minskade tvångssymptom jämfört med placebo ($g = 0.51$ mot $SMD = 0.43$) och jämfört med KBT ($g = 0.22$ mot $SMD = 0.27$) som rapporteras i Kunskapsunderlaget. Dessutom fann vi att andelen responders var högre för ADL (49%) än för placebo (29%), vilket stämmer med Kunskapsunderlaget. Vi fann dock att KBT (70%) hade signifikant högre andel responders än SRI. Remission mättes endast i två av nio SRI-studier och andelen (24%) skiljde sig inte från placebo (15%) men var signifikant lägre än för KBT (53%). Det är tveksamt att en behandlingsmetod som har signifikant högre bortfall och signifikant lägre respons och remission än KBT skall rekommenderas med en prioritet steget efter KBT.

Posttraumatiskt stressyndrom

BTF är enig med Socialstyrelsens rekommendation att hälso- och sjukvården bör erbjuda KBT med traumaexponering till barn och ungdomar med posttraumatiskt stressyndrom (prioritet 2).

Referenser

Baldwin, D., et al. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011; 342:d1199.

- Compton, S. N., et al. (2014). Predictors and moderators of treatment response in childhood anxiety disorders: results from the CAMS trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 2014; 82, 212-224.
- Cuijpers, P., et al. Psychological treatment of generalized anxiety disorder: a meta-analysis. *Clinical Psychology Review*. 2014; 34, 130-140.
- Ginsburg, G.S., et al. Naturalistic follow-up of youths treated for pediatric anxiety disorders. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71, 310-318.
- Hanrahan, F. et al. A meta-analysis of cognitive therapy for worry in generalized anxiety disorder. *Clinical Psychology Review*, 2013; 33, 120-132.
- Kerns, C. M., et al. (2013). Cognitive behavioral therapy for youth with social anxiety: differential short and long-term treatment outcomes. *Journal of Anxiety Disorders*, 27, 210-215.
- Kirsch, I., et al.. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine*, 2008; 5(2):e45.
- Milrod, B, et al. A randomized controlled clinical trial of psychoanalytic psychotherapy for panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2007; 164, 265-272.
- Milrod, B, et al. Psychotherapies for panic disorder: a tale of two sites. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2016; 77, 927-935.
- Piacentini, J, et al. 24- and 36-week outcomes for the Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study (CAMS). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2014; 53. 297-310.
- Soomro, G.M., et al. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane database of systematic reviews*, 2008; CD001765.
- Walkup, JT, et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *New England Journal of Medicine*, 2008; 359, 2753-2766.
- Wergeland, G. J. H., et al. Predictors of treatment outcome in an effectiveness trial of CBT for children with anxiety disorders. *Behaviour Research and Therapy*, 2016, 76, 1-12.
- Wolitzky-Taylor, K.B., et al. Psychological approaches in the treatment of specific phobias: a meta-analysis. *Clinical Psychology Review*. 2008; 28, 1021-1037.
- Öst, L-G. Applied relaxation vs. progressive relaxation in the treatment of panic disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 1988; 26, 13-22.
- Öst, L-G, & Westling, B.E. Applied relaxation vs cognitive behavior therapy in the treatment of panic disorder. *Behaviour Research and Therapy*. 1995; 33, 145-158.
- Öst, L-G., et al. Cognitive behavioral treatments of obsessive-compulsive disorder. A systematic review and meta-analysis of studies published 1993-2014. *Clinical Psychology Review*. 2015; 40, 156-169.
- Öst, L-G. et al. Cognitive behavioral and pharmacological treatments of OCD in children: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Anxiety Disorders*, 2016; 43, 58–69.