


Behandling av depresjon med kosttilskudd

Notat fra Kunnskapssenteret
januar 2007

 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Om notatet: Notatet gir en kort oversikt over behandling av depresjon med kosttilskudd. Oppdraget er gjennomført etter forespørsel fra Sosial- og helsedirektoratet. Konklusjonene er basert på funn i tre systematiske oversikter om temaet.

Konklusjoner: Vitaminet folat kan ha en potensiell rolle som supplement til antidepressive medikamenter ved behandling av depresjon. Det er imidlertid uklart om folat kan være nyttig for pasienter med normalt folatnivå, eller om dette bare gjelder for pasienter med folatmangel.

- Små studier med få pasienter gjør at det ikke er mulig å trekke konklusjoner om effekt av kosttilskuddet inositol ved behandling av depresjon, verken som supplement til eller i stedet for antidepressiv medisinsk behandling.
- Tynt datagrunnlag gjør at det heller ikke kan trekkes konklusjoner om effekten av tilskudd med aminosyren tryptofan ved behandling av depresjon. På grunn av tidligere rapporter om en mulig sammenheng mellom tryptofan og alvorlige bivirkninger, er dette kosttilskuddet ikke tilgjengelig i Norge og en rekke andre land.

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
ISBN 978-82-8121-118-6

januar 2007

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



(fortsettelsen fra forsiden)

Tittel	Behandling av depresjon med kosttilskudd
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, direktør
Forfattere	Ida-Kristin Ø Elvsaas, Anne Hoffmeyer Wæhrens og Inger Natvig Norderhaug
ISBN	978-82-8121-118-6
Notat	2007
Produkt	Notat
Prosjektnummer	290
Antall sider	19
Oppdragsgiver	Sosial- og helsedirektoratet

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Oslo, januar 2007

Sammendrag

Sosial- og helsedirektoratet, avdeling psykisk helse, ba våren 2006 om en utredning av internasjonal forskning om vitaminers og mineralers plass i behandlingen av psykiske lidelser. Dette notatet tar for seg behandling av depresjon med ulike kosttilskudd, inkludert vitaminer og mineraler.

Søk

Søket etter systematiske oversikter i HTA-databasen og i Cochrane Library ga tre relevante treff. De tre systematiske oversiktene omhandlet behandling av depresjon med kosttilskuddene folat, inositol og tryptofan.

Resultat

En av de systematiske oversiktene tar for seg to studier som viste positiv effekt av folat som supplement til antidepressive medikamenter ved behandling av depresjon. Det er ikke klart om folattilskudd kun har effekt på pasienter med lavt folatnivå. Det er heller ikke klart om det er forskjeller i respons mellom kvinner og menn. Det er derfor usikkert om effekten kan ha klinisk relevant betydning. Sammenlignet med medikamentell behandling, fant man i den samme systematiske oversikten ingen effekt av utelukkende å gi pasientene folattilskudd. Siden dette svaret bare baserer seg på én relativt liten studie, gir ikke resultatet grunnlag for klare konklusjoner.

En annen av de systematiske oversiktene inkluderte fire studier som har vurdert nytten av inositol alene eller som tillegg til medisinsk behandling av depresjon. Disse studiene fant ingen forskjell i virkning mellom inositol og placebo. Studiene er imidlertid små og data fra nye, pågående studier kan endre resultatet.

Kunnskapsgrunnlaget om effekt av tryptofan og 5-hydroxytryptofan (HTP) er sparsomt. To små studier samlet i en systematisk oversikt antyder at 5-HTP og tryptofan kan lindre depresjonssymptomer bedre enn placebo. Siden datagrunnlaget er tynt, kan det ikke trekkes klare konklusjoner. Dataene fra de inkluderte studiene er også for små til å vurdere bivirkninger og relativ sikkerhet.

Konklusjon

Folat kan ha en potensiell rolle som tilskudd til antidepressive medikamenter ved behandling av depresjon. Det er uklart om dette kun gjelder for pasienter med folatmangel.

Det er ikke grunnlag for å trekke konklusjoner om effekt av inositol som supplement eller som alternativ til antidepressiv medisinsk behandling.

Det er ikke grunnlag for å trekke konklusjoner om effekt av tryptofan og 5-HTP i behandling av depresjon. Tidligere rapporter har antydnet en mulig sammenheng mellom tryptofan og 5-HTP, og alvorlige bivirkninger. Ut i fra resultatene i den foreliggende systematiske oversikten, er det ikke mulig å konkludere om bivirkninger og sikkerhet av tryptofan og 5-HTP.

Innledning	4
Behandling av depresjon	4
Mandat	4
Metode	5
Inklusjonskriterier	5
Litteratursøk	5
Vurdering av studiekvalitet	5
Resultat.....	6
Folat i behandlingen av depresjon	6
Inositol ved behandling av depresjon	9
Tryptofan og 5-Hydroxytryptofan ved behandling av depresjon.....	11
Diskusjon/Oppsummering	13
Konklusjon	14
Referanser	14
Vedlegg	15
Vedlegg 1: Sjekkliste for systematiske oversikter	15
Vedlegg 2: Beskrivelse av de enkelte studier.....	16

Innledning

Psykiske lidelser er svært utbredt, og i Norge regner man med at omlag halvparten av befolkningen en eller annen gang i løpet av livet vil få en psykisk lidelse. Psykiske lidelser omfatter alt fra lettere depresjoner, angst og enkelte fobier til alvorlige psykiske sykdommer som schizofreni og bipolar lidelse.

Depresjon er en viktig årsak til sykelighet og dødelighet. I følge WHO er depresjon den fjerde mest utbredte lidelsen i verden. Omfanget av lidelsen ventes å øke i årene fremover. Det vil derfor være viktig å kunne tilby gode og virksomme behandlingstilbud for denne gruppen.

Behandling av depresjon

Det finnes flere alternativer for behandling av depresjon, inklusiv farmakoterapi og psykoterapi. Siden introduksjon av antidepressive medikamenter på slutten av 50-tallet, har antall tilgjengelige farmakologiske behandlinger økt, men effekten har stort sett forblitt uendret. En mulig metode for å øke effekten av medikamentell behandling, er å supplere med kosttilskudd.

Allerede på begynnelsen av 50-tallet ble vitaminer i megadoser brukt til behandling av pasienter med schizofreni. Pyridoksin (vitamin B6) ble på 60-tallet rapportert å kunne øke tale og språkutvikling hos barn med "autismesyndrom". I andre studier fra 60- og 70-tallet fant man at et lavt innhold av folat i blodet forekom hyppig hos psykiatriske pasienter. Studier fra 90-tallet har relatert vitaminer til kognitiv funksjon.

Mandat

Gi en oversikt over effekt av behandling av depresjon med kosttilskudd, alene eller som supplement til medisinsk behandling.

Metode

Inklusjonskriterier

Populasjon:	Pasienter med depresjon
Intervensjon:	Behandling med kosttilskudd
Endepunkt:	Depresjon, angst
Studiedesign:	Systematiske oversikter

Litteratursøk

Kunnskapsenteret gjennomførte søk i HTA (Health Technology Assessment) og Cochrane Library etter systematiske oversikter om behandling av depresjon med kosttilskudd.

Søktermer:

“vitamin”, “nutrition”, “depression” eller varianter av disse termene.

Databaser:

Cochrane Library, <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0>

HTA-databasen,

<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/Home.aspx?DB=HTA&SessionID=&SearchID=&E=0&D=0&H=0&SearchFor=>

Resultater:

Cochrane Library: 81 treff hvorav 3 oversikter var relevante og ble inkludert

HTA-databasen: ingen treff

Det ble ikke søkt etter systematiske oversikter i andre kilder (Medline og Embase).

Vurdering av studiekvalitet

To personer kvalitetsvurderte oversiktene. Kvaliteten ble vurdert etter Kunnskapsenterets sjekklister (vedlegg 1).

Resultat

Tre systematiske oversikter omhandlet behandling av depresjon med kosttilskudd (Taylor m.fl, 2003; Taylor m.fl, 2004; Shaw m.fl, 2002). Kosttilskuddene som ble undersøkt var folat, inositol og tryptofan. De inkluderte systematiske oversiktene hadde middels til god kvalitet (tabell 1).

Tabell 1. Oversikt over de systematiske oversiktens studiekvalitet

Studie	Er følgende punkter fra sjekklisten* oppfylt?			Samlet kvalitetsvurdering
	Ja	Uklart	Nei	
Taylor m.fl, 2003	1,2,3,4,5,6,7,8,9			God
Taylor m.fl, 2004	1,2,3,4,5,6,7,8,9			God
Shaw m.fl, 2002	1,2,3,4,5,6,7,9	8		Middels

* Sjekklisten finnes i vedlegg 1

Folat¹ i behandlingen av depresjon

Mangel på folat er observert hos en del pasienter med depresjon, men ikke hos alle. Lavt folatnivå er imidlertid forbundet med dårligere respons av antidepressive medikamenter. Dette er noe av bakgrunnen for at folattilskudd har blitt foreslått som alternativ til eller som supplerende behandling ved depressive lidelser.

Oversikten av Taylor og medarbeidere (2003) omhandler behandling med folat eller 5-metyltetrahydrofolsyre (MTHF) ved depressive tilstander. Behandlingen ble gitt enten som tillegg til eller som erstatning for antidepressiv behandling.

Oversikten omfatter studier publisert frem til mai 2005. Tre randomiserte kontrollerte studier var inkludert i oversikten (Coppin m.fl 2000; Godfrey m.fl 1990; Passeri m.fl 1991). Vurdering av studiekvalitet ble utført etter sjekklister i the Cochrane Handbook. Studiene omfattet pasienter med alvorlig depresjon, bipolar affektiv lidelse eller stemningslidelser. Forutsetningen for inklusjon av studier var at pasientene hadde en diagnostisert depressiv tilstand og at kriteriene for diagnose var klart beskrevet.

Tiltakene var behandling med

1. Folat (eller 5'-metyltetrahydrofolsyre) sammenlignet med placebo
2. Folat (eller 5'-metyltetrahydrofolsyre) sammenlignet med antidepressiv medikamentell behandling, enten som monoterapi eller sammen med annen behandling

¹ Folat og folsyre er betegnelse på samme stoff.

Folat (eller 5'-methyltetrahydrofolsyre) sammenlignet med placebo

To studier (tabell 2) med til sammen 151 pasienter sammenlignet behandling av folat med placebobehandling. Begge studiene inkluderte pasienter med alvorlig depresjon. Behandlingen ble gitt som supplement til antidepressiva. Varighet av behandlingen var 10 uker i den ene studien (Coppen m.fl 2000) og 6 mnd i den andre (Godfrey m.fl, 1990).

Tabell 2. Inkluderte studier hos Taylor og medarbeidere (2003).
Sammenligning av medikamentell behandling med og uten supplement av folat

Studie	N	Tilstand	Behandling	Kontroll	Varighet	Utfall
Coppen 2000	127	Alvorlig depresjon DSM IIIR og HDRS >20	500 µg folsyre og 20 mg Fluoxetine	Placebo og 20 mg Fluoxetine	10 uker	HDRS (17 punkt skala) Bivirkning Frafall
Godfrey 1990	24	Alvorlig depresjon DSM III samt folatnivå <200µg/l	15 mg methyl-tetrahydrofolat og antidepressiva	Placebo og antidepressiva	6 mnd	HDRS (17 punkt skala) Clinical rating Scale og Clinical Outcome Scale Frafall

HDRS: Hamilton Depression Rating Scale, DSM: Diagnostic and statistical manual of American Psychiatric Association - DSM-III (3rd edition), DSM-III-R (3rd edition revised)

Effekt på depresjonssymptomer

Begge studiene rapporterte bedring av symptomer, målt med Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), ved bruk av folattilskudd. Effektene er presentert som "weighted mean difference" i HDRS skåre i gruppene som fikk folat sammenlignet med gruppene som fikk placebo. Det sammenstilte resultatet fra de to studiene på WMD -2,65 (95 % KI -4,93 til -0,38) er statistisk signifikant, men variasjonen i effektstørrelse er stor. Dette tyder på store individuelle variasjoner i effekt. Dermed svekkes tolkningen av resultatene, spesielt med hensyn til om effekten kan ha klinisk signifikant betydning. Godfrey og medarbeidere hadde ikke frafall av pasienter i sin studie. Hos Coppen og medarbeidere ble bare de pasientene som hadde fullført seks ukers behandling inkludert i analysene. Dette resulterte i et frafall på 27 pasienter. Frafallet var likt fordelt mellom gruppene. Analysene inkluderer til sammen 124 pasienter og varigheten av behandlingen varierer fra 6 uker til 6 måneder i de to studiene. Det fremgår ikke hvor ofte pasientene ble fulgt opp.

Fra studien av Coppen og medarbeidere presenteres det en analyse av andelen pasienter som oppnådde minst 50 % bedring i HDRS skåre etter behandling. Analysene ble utført på 109 pasienter. Det fremgår ikke hvor mange ukers behandling disse pasientene hadde gjennomført. Sammenlignet med placebo (36 av 58 pasienter), var det flere av pasientene som fikk folat (42 av 51 pasienter) som hadde reduksjon i HDRS skåre på mer enn 50 %. Tilsvarende var det flere pasienter som hadde HDRS skåre >19 i placebogruppen (12 av 58) sammenlignet med

folatgruppen (3 av 51). Ved starten av studien hadde alle deltakerne en HDRS skåre på >20.

Hos Coppen og medarbeidere er resultatene også presentert og analysert separat for menn og kvinner. Det var ingen statistisk forskjell i effekt på HDRS skåre for menn i folat- og placebogruppen, WMD 1,20 (95 % KI - 3,61 til 6,01). Derimot var det en signifikant bedring i HDRS skåre for kvinner som fikk folat sammenlignet med placebo, WMD -4,60 (95 % KI - 7,40 til -1,80).

I mange tilfeller vil subgruppeanalyser introdusere et nytt element av usikkerhet, både fordi randomiseringsprinsippet brytes og fordi sjansen for å finne signifikante effekter øker. I denne studien ble det allerede ved randomisering stratifisert etter kjønn. Dette antyder at randomiseringsprinsippet ikke ble brutt. Flere studier er nødvendige for å trekke sikre konklusjoner og for å avklare om de observerte effektene er reelle.

I studien av Godfrey og medarbeidere ble et kombinasjonsmål for symptomer og sosial funksjon analysert. Pasienter behandlet med folat oppnådde bedre resultater enn pasienter som fikk placebo, WMD -0,90 (95% KI -1,45 til -0,35)

Det foreligger ikke data på livskvalitet, pasientvurdert klinisk bedring (clinical global impression) eller yrkesaktivitet.

Bivirkninger

Det var like mange pasienter som rapporterte minst en bivirkning av folat sammenlignet med placebo, Relativ Risiko (RR) 0,76 (95 % KI 0,55 til 1,05). Studiene er imidlertid små og har derfor svekket styrke for å konkludere om bivirkninger. Tolererbarheten av folat i andre populasjoner synes imidlertid å være relativt god (Taylor m.fl, 2003). I Norge anbefaler Sosial- og helsedirektoratet (SHdir) at kvinner i fertil alder tar tilskudd av 0,4 mg folat per dag for å forebygge nevrالرørdefekt hos foster. Denne dosen gir ingen kjente bivirkninger.

Folat sammenlignet med antidepressiv medikamentell behandling

En annen studie hos Taylor og medarbeidere (2003) (tabell 3) sammenlignet folat med antidepressiva (trazodone) hos pasienter med demens og depresjon. Studien ble gjennomført ved en aldersinstitusjon og omfattet pasienter over 65 år. Oppfølgningstiden i denne studien var 8 uker.

Tabell 3: Inkluderte studier hos Taylor og medarbeidere (2003).
Sammenligning av behandling med antidepressiva og med folat

Studie	N	Tilstand	Behandling	Kontroll	Varighet	Utfall
Passeri 1991	96	Demens med depresjon (DSM-III-R), HDRS >17, folatnivå 175-700 ng/ml	50 mg methyl-tetrahydrofolat	50 mg trazodone	8 uker	HDRS (21 punkt skala) Bivirkninger Frafall

HDRS: Hamilton Depression Rating Scale, DSM: Diagnostic and statistical manual of American Psychiatric Association - DSM-III-R (3rd edition revised)

Det var ingen forskjell i effekt på depresjonssymptomer (HDRS skåre) mellom pasienter behandlet utelukkende med folat og de som ble behandlet utelukkende med trazodone, WMD -1,00 (95 % KI -3,21 til 1,21). Tilsvarende var det ingen forskjell i andel av pasienter som oppnådde 50 % reduksjon i HDRS skåre. Cochraneoversikten konkluderer med at studien er liten og ikke har statistisk styrke til å måle moderate forskjeller i effekt mellom folat og trazodone (Taylor m.fl, 2003).

Dosen av trazodone var relativt lav, og pasientene var demente, noe som begrenset overførbareheten til andre populasjoner.

Inositol ved behandling av depresjon

I undersøkelser fra 70-tallet har man funnet lavere innhold av inositol i cerebros spinalvæsken hos pasienter med depresjon sammenlignet med normalbefolkningen. Inositolnivået i visse områder av hjernen hos mennesker som har begått selvmord og hos mennesker med bipolar depresjon har også vist seg å være lavere enn hva som anses som normalt. Dette har kommet fram av post-mortem studier av disse gruppene. (Taylor m.fl, 2004).

Taylor og medarbeidere (2004) har i sin systematiske oversikt vurdert effekten av antidepressiv behandling med kosttilskuddet inositol, enten som monoterapi eller supplerende terapi, sammenlignet med placebo. Målet med studien var å vurdere effekten av inositol i behandling av depresjon, samt uønsket effekt og toleranse av kosttilskuddet. Inositol er en glukoseisomer, men den blir av og til omtalt som en del av et B-vitaminkompleks.

Studiene i oversikten til Taylor og medarbeidere (2004) er publisert frem til oktober 2003. Fire randomiserte kontrollerte studier er inkludert (Chengappa m.fl 2000, Levine m.fl 1995, Levine m.fl 1999, Nemets m.fl 1999). Til sammen var 141 deltakere inkludert i studiene. Deltakerne var ikke-inneliggende menn og kvinner over 18 år med unipolar eller bipolar depresjon. Studiekvalitet ble vurdert etter anbefalt sjekkliste i the Cochrane Handbook.

Tiltakene var behandling med:

1. Oral inositol 12 g daglig sammenlignet med placebo
2. Oral inositol 12 g daglig sammenlignet med antidepressiv medikamentell behandling

3. Oral inositol 12 g daglig i tillegg til konvensjonell antidepressiv behandling, sammenlignet med placebo

Inositol som monoterapi sammenlignet med placebo

Cochrane oversikten inkluderte en enkelt studie (tabell 4) som omhandlet pasienter som ikke tålte eller ikke responderte på antidepressiva. Behandlingen ble gitt som monoterapi, og effekt på symptomer ble målt etter 4 uker.

Tabell 4: Inkluderte studier i Taylor og medarbeidere (2004).

Inositol versus placebo

Studie	N	Tilstand	Behandling	Kontroll	Varighet	Utfall
Levine 1995	39	Unipolar eller bipolar depresjon DSM III-R	12 g inositol	Placebo	4 uker	HDRS-24

HDRS: Hamilton Depression Rating Scale, DSM: Diagnostic and statistical manual of American Psychiatric Association - DSM-III-R (3rd edition revised)

Effekt på depresjonssymptomer

I studien av Levine og medarbeidere ble det rapportert om bedring av symptomer målt med Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-24). Effekten er presentert som "standardised mean difference" i HDRS skåre for gruppen som fikk inositol som monoterapi, sammenlignet med gruppen som fikk placebo. Resultatet i HDRS skåre var -7,30. Konfidensintervallet er vidt (-14,73 til 0,13) og resultatene er ikke signifikante, det vil si at det ikke var forskjell mellom gruppene. Det kan derfor ikke konkluderes om inositol har effekt på depresjonssymptomer eller ikke.

Inositol som tillegg til annen behandling sammenlignet med placebo

Tre studier (tabell 5) med til sammen 102 pasienter sammenlignet behandling med inositol med placebo, der inositol ble gitt som supplement til annen medisinsk antidepressiv behandling. Effekt på symptomer ble målt etter henholdsvis 6 uker (Chengappa m.fl 2000) og 4 uker (Levine m.fl 1999; Nemets m.fl 1999).

Tabell 5: Inkluderte studier i Taylor og medarbeidere (2004).

Inositol og placebo i tillegg til antidepressiva

Studie	N	Tilstand	Behandling	Kontroll	Varighet	Utfall
Chengappa 2000	24	Bipolar depresjon DSM-IV	12 g inositol og antidepressiva	placebo og antidepressiva	6 uker	HDRS-17 og 25
Levine 1999	36	Større depresjon DSM-IV	12 g inositol og antidepressiva	placebo og antidepressiva	4 uker	HDRS-24
Nemets 1999	42	Unipolar depresjon DSM-IV	12 g inositol og antidepressiva	placebo og antidepressiva	4 uker	HDRS-24

HDRS: Hamilton Depression Rating Scale, DSM: Diagnostic and statistical manual of American Psychiatric Association - DSM-IV (4rd edition)

Effekt på depresjonssymptomer

Ingen av de tre studiene rapporterte effekt av inositol som supplement til annen antidepressiv behandling. Det var ingen signifikant forskjell i HDRS-24 skåre mellom gruppene, og konfidensintervallene var vide; Levine m.fl 1999: WMD 1,80 (95 % KI -7,32 til 10,92), Nemets m.fl 1999: WMD 1,90 (95 % KI -4,55 til 8,35). Den tredje studien (Nemets m.fl 1999) anvendte en skala som var forskjellig fra de andre, HDRS-17, og man fant ingen forskjell i skåre mellom inositol og placebo: WMD -0,20 (95 % KI -5,90 til 5,50). Heller ikke metaanalyse av resultatene i disse studiene fant forskjeller i effekt mellom inositol og placebo som supplement til den antidepressive behandlingen.

Uønsket effekt og toleranse

Det var ingen forskjell i bivirkninger eller frafall mellom gruppene. Hos Levine og medarbeidere (1995) trakk en av deltakerne i kontrollgruppen seg på grunn av hypomani. I studien av Chengappa og medarbeidere (2000) utviklet en person fra kontrollgruppen mani etter å ha begynt med inositol i en ikke-blindet oppfølgingsperiode.

Pågående studier

Taylor og medarbeidere (2004) viser til en større pågående studie med deltakelse av 5000 pasienter fra 20 sentre, STEP-BD (Systematic treatment enhancement program for bipolar disorder). Studien ble avsluttet september 2005. Det er ukart om resultater fra denne studien er relevante for dette notatet da denne studien ikke er hentet inn og vurdert. Dette fordi det her utelukkende er vurdert systematiske oversikter.

Tryptofan og 5-Hydroxytryptofan ved behandling av depresjon

Aminosyren tryptofan og 5-HTP er alternativer til tradisjonelle antidepressive medikamenter, brukt til å behandle unipolar depresjon og dystymi. Kroppen absorberer tryptofan, omdanner det til 5-HTP og videre til serotonin. Både tryptofan og 5-HTP kan penetrere blod-hjerne barrieren. Tryptofan er klassifisert som et legemiddel. Verken tryptofan eller 5-HTP har markedsføringstillatelse i Norge, men det kan søkes om spesielt godkjenningfritak. Tryptofan finnes naturlig i en rekke proteinrike matvarer som f.eks kjøtt, fisk, melkeprodukter og egg.

Oversikten til Shaw og medarbeidere (2002) omhandler behandling med tryptofan og 5-Hydroxytryptofan (5-HTP) ved unipolar depresjon, sammenlignet med placebo. Målet var å undersøke effekt og sikkerhet ved behandling av depresjon hos voksne.

To små randomiserte kontrollerte studier oppfylte inklusjonskriteriene og ble inkludert i oversikten (tabell 6). Søkene ble foretatt i perioden frem til januar 2005. Vurdering av studiekvalitet ble utført etter anbefalte sjekklister fra the Cochrane Handbook. Pasientene var voksne med unipolar depresjon diagnostisert etter anerkjente kriterier. Pasientene ble inkludert uavhengig av om de i tillegg hadde en annen medisinsk eller

psykiatrisk diagnose. Så vel innlagte som ikke innlagte pasienter var inkludert.

Tiltakene var behandling med

1. 5-HTP sammenlignet med placebo
2. Tryptofan sammenlignet med placebo

Resultatene for 5-HTP og tryptofan ble slått sammen og rapportert i samme metaanalyse (Shaw et al, 2002).

De to små studiene (tabell 6) med til sammen 38 pasienter sammenlignet placebobehandling med behandling med henholdsvis 5-HTP og tryptofan. Behandlingen ble gitt som monoterapi til pasienter med mild til alvorlig depresjon. Effekt på symptomer ble målt etter 5 uker i den ene studien (Van Praag m.fl, 1972) og 13 uker i den andre (Thomson m.fl, 1982).

Tabell 6: Inkluderte studier hos Shaw og medarbeidere (2002).
5-HTP eller tryptofan sammenlignet med placebo

Studie	N	Tilstand	Behandling	Kontroll	Varighet	Utfall
Van Praag 1972	10	Innlagte pasienter Alvorlig depresjon	200 mg økende til 3 g 5-Hydroxytryptofan, 50 g total per 3 uker. Deretter placebo Barbiturater ved behov	Placebo Barbiturater ved behov	5 uker	HDRS, Venables Scale, Zung Rating Scale
Thomson 1982	28	Mild depresjon	1. uke placebo Deretter 1 gr L-Tryptophan	Placebo	13 uker	HDRS, Global Rating Scale, Visual Analogue Scale

HDRS: Hamilton Depression Rating Scale

Effekt på depresjonssymptomer

Metaanalysen indikerte at 5-HTP og tryptofan lettet symptomene på depresjon sammenlignet med placebo, målt etter HDRS-skalaen. Peto odds ratio var på 4,10 (95% KI 1,28 til 13,15). Selv om resultatene er signifikante, er studiene små. Generaliserbarheten til andre populasjoner er derfor begrenset.

Fire pasienter med aktiv behandling rapporterte om bivirkninger. Disse var svimmelhet, kvalme og diaré. Det var ingen bivirkninger i placebogruppen.

Populasjon og behandling, samt lengde av behandling er forskjellig for studiene som inngår i metaanalysen. Man må derfor være forsiktige med å konkludere om effekt av tryptofan og 5-HTP ved behandling av depresjon.

Diskusjon/Oppsummering

For å besvare spørsmålet om kosttilskudds rolle i behandlingen av psykiske lidelser, er det i dette notatet søkt etter systematiske oversikter. Få studier har adressert dette spørsmålet, og vi identifiserte kun tre relevante systematiske oversikter om emnet. En av oversiktene omhandlet bruk av folat i behandling av depresjon, en annen omhandlet inositol ved behandling av depresjon og en tredje omhandlet tryptofan og 5-HTP ved behandling av depresjon. Selv om inositol eller tryptofan ikke er markedsført i Norge, har vi valgt å beskrive effekten av disse produktene i dette notatet.

I oversikten om folat fant man at folat som supplement til antidepressiva kan ha gunstig effekt ved behandling av depresjon. Flere kvinner enn menn opplevde bedring av depresjonssymptomer (HDSR skåre) med folatbehandling. Det er imidlertid usikkert om forskjellene i respons mellom kvinner og menn er reelle. Det ble ikke funnet forskjell i effekt på depresjonssymptomer ved utelukkende bruk av folat og ikke antidepressiva, uten at dette gir grunnlag for klare konklusjoner.

Folatmangel er observert hos en del pasienter med depresjon. Man har også funnet at pasienter med lavt folatnivå responderer dårligere på antidepressiv medisinsk behandling enn pasienter med normalt folatnivå. Ut i fra resultatene i de foreliggende studiene er det ikke mulig å si om behandlingseffekten av folatsupplement gjelder både for pasienter med normalt folatnivå og for pasienter med folatmangel.

En systematisk oversikt har vurdert bruk av inositol ved behandling av depresjon. I denne studien ble det ikke funnet effekt av inositol sammenlignet med placebo. Kunnskapsgrunnet er svakt, og man kan derfor ikke konkludere om effekt av inositol som supplement eller som alternativ til medisinsk behandling.

Oversikten som omfatter tryptofan og 5-HTP viste at tryptofan og 5-HTP kan være bedre enn placebo til å lindre depresjonssymptomer. Studiene som lå til grunn i oversikten var små og gir derfor ikke grunnlag for klare konklusjoner. Det har tidligere vært publisert rapporter som har funnet en mulig sammenheng mellom tryptofan og 5-HTP, og utvikling av bivirkninger som i noen tilfeller har vært dødelige (Eosinophilia-Myalgia Syndrom, EMS) (Shaw et al, 2002). Dataene fra de inkluderte studiene er ikke tilstrekkelige til å vurdere bivirkninger og relativ sikkerhet. Den kliniske nytten av 5-HTP og tryptofan er begrenset fordi det finnes alternative antidepressive midler som er mer effektive og har færre bivirkninger. Ytterligere studier trengs for å konkludere om effekt og mulige bivirkninger av tryptofan og 5-HTP ved behandling av depresjon.

Konklusjon

Folat kan ha en potensiell rolle som supplement til antidepressive medikamenter ved behandling av depresjon. Det er uklart om dette utelukkende gjelder for pasienter med folatmangel eller om pasienter med normalt folatnivå også kan ha nytte av folattilskudd. Det er også usikkerhet knyttet til om det er forskjell i behandlingseffekt av folattilskudd mellom kvinner og menn.

Det er ikke grunnlag for å trekke konklusjoner om forskjeller i effekt av behandling mot depresjon mellom folattilskudd og antidepressive medikamenter.

Det er ikke grunnlag for å trekke konklusjoner om effekt av inositol som supplement til eller som alternativ til antidepressiv medisinsk behandling.

Det er ikke grunnlag for å trekke konklusjoner om effekt av tryptofan og 5-HTP i behandling av depresjon. Tidligere rapporter har antydnet en mulig sammenheng mellom tryptofan og 5-HTP, og alvorlige bivirkninger. Ut i fra de foreliggende resultatene er det ikke mulig å konkludere om bivirkninger og sikkerhet av tryptofan og 5-HTP.

Referanser

Shaw, K.; Turner, J. and Del Mar, C. "Tryptophan and 5-Hydroxytryptophan for depression." Cochrane Database Syst.Rev.1 (2002): CD003198.

Taylor, M. J.; Carney, S.; Geddes, J. and Goodwin, G. "Folate for depressive disorders." Cochrane Database Syst.Rev.2 (2003): CD003390.

Taylor, M. J.; Wilder, H.; Bhagwagar, Z. and Geddes, J. "Inositol for depressive disorders." Cochrane Database Syst.Rev.1 (2004): CD004049.pub2.

Vedlegg

Vedlegg 1: Sjekkliste for systematiske oversikter

Kritisk vurdering av systematiske oversikter

		JA	UKLART DELVIS	NEI
1	Beskriver forfatterne klart hvor og hvordan de har søkt etter litteratur			
2	Er litteratursøket tilstrekkelig omfattende? - databaser, søk i referanselister, er forfattere/eksperter kontaktet?			
3	Er det klart beskrevet hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (populasjon, intervensjon/eksposisjon, utfall, studiedesign)?			
4	Er det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (seleksjonskriterier, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?			
5	Er kriteriene som er brukt for å vurdere kvaliteten (validiteten) av de inkluderte studiene, klart beskrevet?			
6	Er validiteten av alle studiene som det er referert til i teksten, vurdert ved hjelp av relevante kriterier (enten under seleksjon av studier eller i analysen av studiene)?			
7	Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?			
8	Ble resultatene fra studiene sammenfattet forsvarlig sett i lys av spørsmålet som oversikten handler om?			
9	Er forfatterens konklusjoner støttet av data og/eller analyser som er beskrevet eller rapportert i oversikten?			
10	Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?	Mangelfull	Moderat	Høy

Vedlegg 2: Beskrivelse av de enkelte studier

Folat ved behandling av depresjon

(Taylor, Carney, Geddes & Goodwin, 2003)

Coppen m. fl, 2000

Design	Randomisert, dobbelblindet studie fra UK, pasientene ble stratifisering etter kjønn.
Populasjon	127 pasienter over 18 år med en DSM III R diagnose alvorlig depresjon og skåre >20 på HDRS. De fleste pasienter var behandlet poliklinisk, men noen var innlagt. Kun pasienter som gjennomførte 6 ukers behandling ble inkludert i analysen.
Intervensjon	500 mikrogram folsyre daglig eller placebo i tillegg til medikamentell behandling av depresjon (20 mg fluoxetine).
Primærutfall	HDRS 17 punkts skala
Oppfølging	10 uker
Bivirkninger	Det var ingen klar forskjell i antall pasienter som rapporterte minst en bivirkning av folat sammenlignet med placebo, Relative Risk (RR) 0,76 (95 % KI 0,55 – 1,05)
Effekt	WMD (weighted mean difference) i HDRS skalaen viste signifikant effekt av behandling med folat mot placebo. WMD: -2,60 (95 % KI -5,07 til -0,13)
Frafall	Likt frafall (til sammen 27 pasienter) mellom begge grupper, RR 0,97 (95 % KI 0,50 – 1,90) etter seks ukers behandling.

Godfrey m.fl, 1990

Design	Randomisert, dobbelblindet studie fra UK. Pasienter stratifisert etter diagnose (schizofreni eller depresjon). Bare pasienter med depresjon ble inkludert i oversikten.
Populasjon	24 pasienter (inneliggende eller dagpasienter) over 18 år med DSM III diagnose alvorlig depresjon og med lavt folatnivå (mindre enn 200 mikrogram/liter).
Intervensjon	15 mg metyltetrahydrofolat eller placebo daglig i seks måneder i tillegg til annen medikamentell behandling av depresjon.
Oppfølging	6 måneder
Primærutfall	HDRS 17 punkts skala, Clinical Rating Scale og Clinical Outcome Scale
Bivirkninger	Fremgår ikke
Effekt	WMD (weighted mean difference) i HDRS skalaen viste ingen effekt av behandling med folat mot placebo. WMD - 2,96 (95 % KI -8,90 – 2,98). Etter Clinical rating Scale og Clinical Outcome Scale ble opphør av symptomer kombinert med sosial funksjon. Ifølge disse var det en god effekt av folat mot placebo. WMD -0,90 (95 % KI -1,45 til -0,35).
Frafall	Det ble ikke rapport om frafall i denne studien

Passeri m.fl, 1991

Design	Randomisert, dobbeltblindet multicenterstudie fra Italia
Populasjon	96 pasienter på pleiehjem, minimumsalder 65 år, med diagnosen demens, minimal mental state examination (MMSE) 12-23 og depresjon med HDRS skåre over 18
Intervensjon	50 mg metyltetrahydrofolat daglig eller 50 mg trazodone 2 ganger daglig i 8 uker
Oppfølging	8 uker
Primærutfall	HDRS 21 punkts skala
Bivirkninger	De var ingen forskjell i antall pasienter som rapporterte minst en bivirkning av folat sammenlignet med trazodone, RR 0,35 (95 % KI 0,01 - 8,32).
Effekt	WMD (weighted mean difference) i HDRS skalaen viste ingen effekt av behandling med folat mot Trazodone. WMD -1,00 (95 % KI -3,21 - 1,21).
Frafall	Det ble ikke rapportert om frafall i denne studien

Inositol ved behandling av depresjon

(Taylor, Wilder, Bhagwagar & Geddes, 2004)

Chengappa m.fl, 2000

Design	Randomisert, dobbeltblindet studie fra USA
Populasjon	24 polikliniske pasienter med bipolar depresjon (DSM-IV criteria) på tross av adekvate doser av lithium, valproat eller carbamazepin. 10 av 22 hadde ikke respondert på konvensjonell behandling
Intervensjon	Oral inositol 12 g eller placebo daglig i tillegg til foreskrevet medikamentell antidepressiv behandling
Primærutfall	HDRS 17 og HDRS 25 skalaene
Oppfølging	6 uker
Bivirkninger	Målt med UKU Side Effects Rating Scale, i tillegg ble spontane rapporteringer registrert. En person fra placebogruppen utviklet mani etter å ha skiftet til inositol i en åpen-merket oppfølging.
Effekt	Ingen forskjell i skåre mellom inositol og placebo. WMD - 0,20 (95 % KI -5,90 - 5,50).
Frafall	Det ble rapportert data fra alle de som hadde minst en post-randomiserings-bedømmelse

Levine m.fl, 1995

Design	Randomisert, dobbeltblindet studie fra Israel
Populasjon	39 ikke inneliggende personer med diagnosene unipolar eller bipolar depresjon (DSM III-R criteria) som ikke responderte på eller tolererte konvensjonelle antidepressive legemidler. Det ble rapportert data fra alle som hadde deltatt minst en uke
Intervensjon	Oral inositol 12 g eller placebo daglig
Oppfølging	4 uker
Primærutfall	HDRS 24 skala
Bivirkninger	Bivirkninger målt med Modified Treatment Emergent Symptom Scale
Effekt	Standardised mean difference (SMD) i HDRS skåre i gruppen som fikk inositol som monoterapi, sammenlignet med gruppen som fikk placebo var - 0.71 (95% KI -1.48 - 0.06).
Frafall	En person i placebogruppen droppet ut av studien på grunn av hypomani

Levine m.fl, 1999

Design	Randomisert, dobbeltblindet studie fra Israel
Populasjon	36 pasienter med unipolare alvorlige depresjoner etter DSM-IV kriterier. Det ble rapportert data fra alle de som hadde deltatt minst fire uker
Intervensjon	Oral inositol 12 g eller placebo daglig i tillegg til konvensjonell antidepressiv behandling, sammenlignet med placebo
Primærutfall	HDRS - 24 skalaen
Oppfølging	4 uker
Bivirkninger	Det er ikke opplyst hvordan bivirkninger ble registrert
Effekt	Det var ingen signifikant forskjell i HDRS-24 skåre mellom gruppene, og konfidensintervallene var vide. WMD 1.80 (95 % KI -7.32 - 10.92)
Frafall	En person fra inositolgruppen ble innlagt kort etter avslutningen av studien

Nemets m.fl, 1999

Design	Randomisert, dobbeltblindet studie fra Israel
Populasjon	42 pasienter med unipolare alvorlige depresjoner etter DSM-IV kriterier
Intervensjon	Oral inositol 12 g eller placebo daglig i tillegg til konvensjonell antidepressiv behandling, sammenlignet med placebo
Primærutfall	HDRS 24 skalaen
Oppfølging	4 uker
Bivirkninger	Det er ikke opplyst hvordan bivirkninger ble registrert
Effekt	Det var ingen signifikant forskjell i HDRS-24 skåre mellom gruppene, og konfidensintervallene var vide. WMD 1.90 (95 % KI -4.55 - 8.35)
Frafall	Det ble rapportert data fra alle de som hadde deltatt minst tre uker

Tryptofan og 5-Hydroxytryptofan ved behandling av depresjon
(Shaw K, Turner J, Del Mar C, 2002)

Van Praag m.fl, 1972

Design	Randomisert, dobbeltblindet placebokontrollert studie
Populasjon	10 svært deprimerte inneliggende pasienter for hvem ECT terapi (elektrosjokk) var blitt tiltenkt. 5 pasienter i behandlingsgruppen og 5 pasienter i kontrollgruppen
Intervensjon	3 uker med 5-Hydroxytryptofan (200mg kapsler, gradvis økning til 3g per dag. Totalt 50g etter 3 uker). Deretter placebo i 2 uker. Kontrollgruppen fikk placebo i 5 uker. Pasientene fikk barbiturater ved behov
Primærutfall	HDRS-skalaen, Venables Scale og Zung Rating Scale
Oppfølging	5 uker
Effekt	Bedring av symptomer målt med Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Effekten er presentert som "Peto odds ratio" 13,08 (95% KI 1,01 – 170,31).

Thomson m.fl, 1982

Design	Randomisert, dobbeltblindet placebokontrollert studie
Populasjon	28 personer med mild depresjon av minst 2 ukers varighet. Alder 18 – 65 år. 26 personer i kontrollgruppen.
Intervensjon	1 uke placebo. Deretter 1 g L-Tryptofan daglig i 12 uker. Kontrollgruppen fikk placebo i 13 uker.
Primærutfall	HDRS-skalaen, Global Rating Scale og Visual Analogue Scale
Oppfølging	13 uker
Bivirkninger	Magesmerter (1 pers) og svimmelhet (2 pers)
Effekt	Symptomer målt med Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). "Peto odds ratio" 3,04 (95% KI 0,82 – 11,22).
Frafall	7 pasienter fra behandlingsgruppen og 13 fra kontrollgruppen