

Akut farmakologisk behandling af depression

Af Kurt Bjerregaard Stage*

$$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$$

I dag råder vi over flere forskellige antidepressiva, der, bedømt ud fra *klinisk kontrollerede undersøgelser*, har effekt hos 50-70 % af patienterne efter 6-8 ugers behandling. Den tilsvarende effekt ved placebo er 10-40 %. I alle metaanalyser er behandling med antidepressiva statistisk signifikant bedre end placebo, men hvis ikke-publicerede undersøgelser medtages i analyserne, er forskellen mellem antidepressiva og placebo kun 2 point på Hamiltons Depressionsskala (HAM-D). Forskellen er statistisk signifikant, men den kliniske betydning heraf er diskutabel. I et stort *naturalistisk studie*, dvs. ikke-randomiseret, ikke-placebo-kontrolleret, af op til 12 ugers varighed med citalopram opnåede kun 28 % af patienterne remission i henhold til HAM-D. I samme undersøgelse skulle der op til 4 behandlingsforsøg til, før 2/3 af patienterne opnåede remission.

Det må derfor konkluderes, at antidepressiv behandling virker bedre end placebo, om end forskellen er mindre end hidtil antaget.

Ved langtidsbehandling (forebyggende behandling) er antidepressiva særdeles virksomme og klart overlegne i forhold til placebo. Fx viste en undersøgelse over 3 år, at ca. 20 % af de patienter, der blev behandlet med antidepressiv medicin, fik tilbagefald

mod ca. 90 % ved behandling med placebo. Forebyggende behandling med antidepressiva og litium er lige effektive og reducerer risikoen for selvmord betragteligt, idet den standardiserede mortalitetsrate (SMR) falder fra 38,07 hos ubehandlede til 11,86 hos behandlede.

Andre vigtige behandlingsformer af depression er samtaleterapi og Electro Convulsive Therapy (ECT).

Sundhedsstyrelsen udgiver et referenceprogram for unipolar depression hos voksne i løbet af efteråret 2007.

Hvordan stilles diagnosen?

Diagnosen depression stilles hos både yngre og ældre ved hjælp af WHO's internationale diagnosesystem ICD-10. På baggrund af dette skelner man mellem lette, moderate og svære depressioner (Tabel 1). ICD-10 kriterierne for depression er udelukkende en beskrivelse af symptomer, og de er objektive i den forstand, at det er lægen, der afgør, om symptomet er til stede eller ej. Det er vigtigt, at symptomerne har været konstant eller næsten konstant til stede gennem mindst 14 dage, og at tilstanden er væsentlig forskellig fra, hvad der er habituel for patienten.

Man skelner mellem depressiv enkeltepisode eller periodisk depression (patienten har kun depressioner) og bipolar affektiv sindslidelse (patienten har både manier og depressioner). Be-

Tabel 1. ICD-10 diagnostiske kriterier.

A. Generelle kriterier for depressiv episode opfyldt

1. Varighed af depressiv episode mindst 2 uger
2. Ingen tidligere episoder med hypomani, mani eller blandingstilstand
- 3) Organisk ætiologi udelukket

B. Depressive kernesymptomer

1. Nedtrykthed
2. Nedsat lyst eller interesse
3. Nedsat energi eller øget træthæd

C. Depressive ledsagesymptomer

1. Nedsat selvtillid eller selvfølelse
2. Selvbepjævelser eller skyldfølelse
3. Tanker om død eller selvmord
4. Tænke- eller koncentrationsbesvær
5. Agitation eller hæmning
6. Søvnforstyrrelser
7. Appetit- og vægtændring

Lettere grad: Mindst 2 fra B + mindst 2 fra C.
Moderat grad: Mindst 2 fra B + mindst 4 fra C.
Svær grad: Alle 3 fra B + mindst 5 fra C.

Hvis patienten opfylder de generelle kriterier for depression og samtidig har mindst 4 af følgende symptomer, er der tale om depression af melankoliform karakter (endogen depression).

Melankoliformt syndrom

Mindst 4 af følgende:

1. Nedsat lyst eller interesse
2. Svækket emotionel reaktivitet
3. Tidlig opvågning (mere end 2 timer før vanligt)
4. Morgenforværring
5. Hæmning eller agitation
6. Nedsat appetit
7. Vægttab (mere end 5 % over 1 måned)
8. Nedsat libido

* Forskningsenheden for psykiatri, Psykiatrisk afdeling P, Odense Universitetshospital

handlingen af disse er forskellige, og nærmere omtale af bipolar affektiv sindslidelse falder uden for rammerne her.

Depressioner kan enten være primære eller sekundære. De sekundære depressioner er sekundære til misbrug eller kendt organisk sygdom fx neurologisk sygdom.

Alle patienter, som er mistænkt for at lide af depression, såvel unge som ældre, bør foruden somatisk undersøgelse have taget hæmoglobin, elektrolytter inklusiv ioniseret calcium samt tyreoidale.

ICD-10 kriterierne kan for de lettere og moderate depressioner suppleres med, om patienten samtidig med sin depression har et såkaldt melankoliformt (»somatisk«) syndrom (Tabel 1). For de svære depressioner suppleres med en vurdering af, om der samtidig med depressionen er psykotiske symptomer.

»Major depression«, som er det amerikanske diagnosesystems betegnelse for depression, svarer til moderat til svær depression i ICD-10.

Hamiltons Depressionsskala, HAM-D, kan anvendes til at måle depressionens sværhedsgrad og ændringer i tilstanden.

Behandling

Lettere depressive tilstande skal som hovedregel ikke behandles farmakologisk. I disse tilfælde bør lægen se patienten med jævne mellemrum – fx hver 14. dag – til en samtale. (watchful waiting). De lettere tilfælde vil med denne behandling ofte remittere spontant. Eventuelt kan der henvises til praktiserende psykiater eller psykolog med henblik på samtaleterapi. Motion og lys har formentlig også effekt på lettere depressioner.

Ved moderate og svære tilfælde af depression er der ofte indikation for antidepressiv behandling. En farmakologisk behandling kan dog aldrig stå

alene og bør som minimum ledsages af en grundig orientering om sygdommen, ligesom patienten skal oplyses om virkninger og bivirkninger ved behandlingen. Hos gamle og svækkede patienter skal TCA (tricykliske antidepressiva) anvendes med forsigtighed på grund af forøget risiko for antikolinerge bivirkninger og ortostatisk hypotension.

Behandlingen er symptomatisk, og patienten skal orienteres om, at symptomerne vender tilbage, hvis behandlingen afbrydes for tidligt. En samtidig psykologisk behandling er i de fleste tilfælde hensigtsmæssig (fx kognitiv psykoterapi), men ofte vanskelig at etablere pga. ventetid hos praktiserende psykiatere samt det faktum, at mange patienter ikke har råd til at konsultere psykologer.

Behandlingen kan kontrolleres ved at måle koncentrationen af antidepressiva i blodet. Dette kaldes TDM (therapeutic drug monitoring) og benyttes især ved behandlingskontrol af TCA. Dette er meget relevant hos patienter, der enten er langsomme omdannere (»poor-metabolizers«) eller i behandling med anden medicin, der metaboliseres i leveren (se Tabel 2).

TCA skal måles i serum efter mindst 7 døgn med konstant dosis (steady-state). Blodprøven skal tages om morgenen, og ca. 12 timer efter sidste dosis er indtaget. Dosis justeres efter klinik og blodprøvesvar.

Alle antidepressiva kan måles i blodet, men terapeutiske intervaller kendes kun for visse TCA, se medicin.dk.

Moderat til svær depression i praksis

Alle typer antidepressiva kan anvendes til behandling af disse patienter. Valg af behandling må derfor afhænge af, hvor godt patienten tåler den givne behandling, samt at patienten oplever en hurtigt indsættende effekt. I de fleste tilfælde vil det være naturligt at

starte med et SSRI (Selektiv Serotonin Reuptake Hæmmere). Der er ingen sikker forskel i effekten af de forskellige SSRI'ere, men meget tyder på, at escitalopram virker lidt bedre end andre SSRI-præparater, selvom der endnu er for få undersøgelser til at drage sikre konklusioner. Forskellen mellem escitalopram og de andre SSRI-præparater er dog beskedent, svarende til ét point på HAM-D, og den kliniske betydning heraf er diskutabel. Escitalopram har effekt på niveau med venlafaxin, der i nogle, men ikke alle undersøgelser, er fundet mere effektivt end visse SSRI.

Der er ikke noget, der tyder på, at TCA er bedre end de nyere antidepressiva hos patienter, som behandles i almen praksis.

Svær depression hos indlagte patienter

Ved behandling af indlagte patienter med svær, melankoliform depression har flere undersøgelser vist, at TCA – i sufficente doser – er mere effektive end SSRI-præparaterne og moclobemid.

Behandling af indlagte patienter med svær depression med venlafaxin eller mirtazapin har fundet en vis udbredelse. Evidensen herfor er dog mangelfuld, idet der ikke er udført klinisk kontrollerede undersøgelser på indlagte patienter, hvor venlafaxin og mirtazapin er sammenlignet med TCA i sufficente doser. Eneste undtagelse er en undersøgelse fra 1996, hvor imipramin (TCA) var signifikant bedre end mirtazapin.

Svær depression med psykotiske symptomer

Behandling af denne patientkategori bør altid foregå under indlæggelse. Til behandling af disse tilstande bør førstevalg enten være TCA eller ECT. Alternativt kan TCA i kombination med et antipsykotikum anvendes.

Hvad gør man, hvis behandlingen ikke virker?

I de tilfælde, hvor der ikke opnås tilstrækkelig effekt, kan man gå frem efter følgende retningslinjer:

Man bør sikre sig, at dosis er optimal, og at patienten tager medicinen

Tabel 2. Eksempler på interaktioner med antidepressiva.

Carbamazepin stimulerer leveromsætningen og nedsætter plasmakoncentrationen af TCA.
Fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin og antipsykotika øger plasmakoncentrationen af TCA (amitriptylin, clomipramin, imipramin, nortriptylin).
Fluoxetin og fluvoxamin øger plasmakoncentrationen af benzodiazepiner.

som ordineret. Især TCA gives ofte i for små doser, hvilket medfører, at patienterne får bivirkninger, men utilstrækkelig klinisk effekt. Anbefalede doser for forskellige antidepressiva kan findes på medicin.dk. Der findes undersøgelser, som viser, at kun ca. halvdelen af de patienter, der får ordineret et antidepressivum, tager medicinen som foreskrevet. Grundig information om hensigten med behandlingen, virkninger og bivirkninger øger compliance. TDM er den sikreste måde at kontrollere compliance på.

Der går 2-3 uger, inden effekten af medicinen begynder at kunne mærkes, og patienten vil typisk først føle sig rask efter 4-6 ugers behandling. Hvis der ikke kan konstateres nogen form for bedring efter 3-4 ugers behandling med optimal dosis, bør man skifte til et antidepressivum af en anden farmakologisk klasse. At skifte fra et SSRI-præparat til et andet ved manglende antidepressiv effekt er ikke optimalt. I stedet kan man skifte til et »dual action«-præparat (serotonin- og noradrenalinvirksom antidepressivum) fx venlafaxin, duloxetin eller mirtazapin. Såfremt den initiale behandling var et »dual action«-præparat, kan man skifte til TCA. En algoritme for antidepressiv behandling i almen praksis er for nylig publiceret i Ugeskrift for Læger (2007; 169 (16): 1436-9).

Kombinationsbehandling bør generelt undgås, da evidensen på området er yderst mangelfuld. Eneste undtagelser er addition af litium til igangværende behandling med antidepressiva og kombinationen af et TCA og et antipsykotikum ved psykotisk depression.

Faserne i depressionsbehandling

Depressionsbehandling opdeles i akut behandling, vedligeholdelsesbehandling og forebyggende behandling.

Akut behandling

I denne fase påbegyndes behandlingen, og symptomerne aftager. Hvis behandlingen har været effektiv, vil patienten efter denne fase føle sig rask. Denne fase varer typisk 1-2 måneder.

Vedligeholdelsesbehandling

Symptomerne er nu stort set forsvundet, men kan bryde frem, såfremt behandlingen afbrydes, eller dosis reduceres. Antidepressivbehandling bør derfor fortsætte med uændret dosis, indtil den underliggende depression er forsvundet. En depression varer ubehandlet mellem 6 og 12 måneder, og det anbefales derfor at fortsætte med behandlingen i ca. 1 år efter, symptomerne er forsvundet.

Forebyggende behandling

Forebyggende behandling er langvarig – i nogle tilfælde livslang. I litteraturen er der kun enkelte studier, der har belyst denne problemstilling, og egentlige evidensbaserede retningslinjer kan derfor ikke gives. Vi ved dog, at langtidsbehandling med antidepressiv medicin forebygger tilbagefald (relapse) og udvikling af nye episoder (recurrence) sammenlignet med langtidsbehandling med placebo. Danish University Antidepressant Group (DUAG) er ved at færdiggøre et studie af den forebyggende effekt af citalopram og clomipramin over for placebo, men resultaterne forventes først publiceret i løbet af 2008.

Vi ved, at der er ca. 50 % risiko for at få en ny depression på et tidspunkt senere i livet, hvis man tidligere har haft én depression. Har man haft flere depressioner, er risikoen for en ny ca. 90 %. Baseret på den forholdsvis sparsomme litteratur og vores kliniske erfaringer er de bedste retningslinjer for forebyggende behandling følgende:

- Hvis en patient kun har haft én depression, kan behandlingen aftrappes efter vedligeholdelsesbehandling – det vil sige 12 måneder efter, at patienten er klinisk rask.
- Hvis en patient har haft flere depressioner inden for en kort årrække, bør den forebyggende behandling gives i mindst 5 år. Man bør fortsætte med det antidepressivum, som var effektivt ved den akutte behandling, og dosis bør være uændret.

Det er vigtigt at huske på, at litium er

effektivt til forebyggelse af tilbagevendende depression.

Udvalgte bivirkninger

Ved korrekt anvendelse af TCA er der kun en lille risiko for alvorligere bivirkninger. De hyppigste bivirkninger er mundtørhed, obstipation, svedtendens og ortostatisk hypotension. TCA giver større ortostatisk blodtryksfald end SSRI-præparaterne, men trods dette er faldtendensen hos ældre den samme. Nortriptylin er det TCA, som giver mindst ortostatisk blodtryksfald hos ældre. Inden påbegyndelse af TCA anbefales ortostatisk blodtryksmåling og ekg. Hos demente patienter samt hos patienter med overledningsforstyrrelser, grenblok eller iskæmisk hjertesygdom bør TCA undgås.

Ved brug af SSRI ses hyppigt seksuelle bivirkninger. Ved brug af »dual action«-præparaterne eller TCA er tendensen til seksuelle bivirkninger mindre.

Vægtøgning ses ved langtidsbehandling med antidepressiva med høj H₁-receptoraffinitet som fx clomipramin, mirtazapin og paroxetin.

En fuldstændig oversigt over bivirkninger findes på medicin.dk.

Seponering

Hvis antidepressiv behandling skal seponeres, bør det i de fleste tilfælde gøres gradvist over et par måneder, da brat seponering kan medføre tilbagefald af depression og seponeringssymptomer fx svimmelhed, søvnforstyrrelser, rastløshed og influenzalignende symptomer.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.

Den Nationale Rekommandationsliste konkluderer, at SSRI'erne citalopram, escitalopram og sertraline er ligeværdige førstevalgspræparater ved depression i forhold til effekt og bivirkninger, se www.irf.dk. Prisen bør herefter være medvirkende til valg af antidepressivum.

IRF

Valg af antipsykotika ved graviditet og amning

Af Dorte Glintborg, IRF

I Danmark er 1,5-2 % af kvinder i den fertile alder i behandling med et antipsykotikum. Det vides ikke eksakt, hvor mange af disse der gennemgår en graviditet, men ifølge tal fra udlandet bliver over halvdelen af kvinder med skizofreni eller anden psykotisk lidelse mødre. Af disse er kun halvdelen i stand til at tage vare på barnet efterfølgende. Behandling med antipsykotika er derfor i mange tilfælde nødvendig for, at kvinden kan gennemføre graviditeten og ikke mindst efterfølgende tage vare på barnet. Nogle undersøgelser tyder på, at en ubehandlet psykose i sig selv udgør en risiko for komplikationer, samt en større risiko for en ikke-planlagt graviditet. Det er derfor vigtigt, at kvinder i den fertile alder, som er i behandling med antipsykotika, rådgives om prævention og om mulige problemer og risici ved at gennemføre en graviditet.

Valg af antipsykotika under graviditet

Humane data for antipsykotika anvendt under graviditet er generelt begrænset, og ingen antipsykotika kan derfor fuldstændigt frifindes for mistanke om teratogen effekt. Der findes stort set ingen randomiserede studier, da kvinder i den fertile alder normalt udelukkes fra at deltage heri. Data stammer således fra epidemiologiske studier og kasuistiske meddelelser.

Inden graviditet

Flest data foreligger for de ældre stoffer, hvor perfenazin er det mest sikre at anvende. Antallet af rapporter om misdannelser svarer til baggrundsbeholdningen, om end en mulig øget risiko for kardiovaskulære misdannelser ikke helt har kunnet udelukkes. Kvin-

der, der trods rådgivning om risikoen forsøger at blive gravide, bør som hovedregel skifte til perfenazin.

Når kvinden allerede er gravid

Oftest er situationen dog den, at kvinden allerede er 6-10 uger henne i graviditeten, inden hun henvender sig. Fosteret er således allerede blevet eksponeret for behandlingen i 1. trimester, hvor risikoen for misdannelser er størst. Ved en beslutning om behandlingsændring skal risikoen for disse samt bivirkninger hos det nyfødte barn eller evt. senere udviklingsforstyrrelser afvejes over for risikoen for recidiv af den psykotiske lidelse. Såfremt det skønnes, at kvindens psykiske tilstand tillader et præparatskift, anbefales skift til perfenazin.

De fleste fertile kvinder er i dag i behandling med et nyere 2. generationsantipsykotikum, for hvilke erfaringen under graviditet er endnu mere begrænset end erfaringen med de ældre stoffer. I en nylig prospektiv undersøgelse af 151 cases så man dog ikke flere misdannelser efter behandling med et 2. generationsantipsykotikum i forhold til en kontrolgruppe, men incidensen af børn med lav fødselsvægt var højere.

I øjeblikket synes der at være størst sikkerhed ved olanzapin. Hos kvinder, som er velbehandlet på olanzapin, kan man fortsætte hermed, såfremt der skønnes risiko for recidiv ved behandlingsskift, eller der ikke tidligere er opnået tilfredsstillende effekt på perfenazin. Clozapin anvendes kun til patienter, som ikke har opnået tilfredsstillende behandlingsrespons på andre antipsykotika, hvorfor der ofte må skønnes at være stor risiko for recidiv, såfremt behandlingen æn-

dres. Både animale og humane data viser lav risiko for misdannelser, men den sederende effekt kan medføre bivirkninger hos barnet. Kvinder, der i forvejen behandles med clozapin, anbefales derfor at fortsætte hermed under resten af graviditeten. Hvis muligt reduceres dosis 5-10 dage før forventet fødsel. I alle tilfælde tilstræbes den lavest mulige effektive dosis eventuelt vejledt af monitorering af plasmakoncentrationen. Depotpræparater bør helst undgås til gravide, da det er vanskeligere at foretage hurtige dosisjusteringer.

Amning

Amning frarådes under behandling med de fleste antipsykotika, da en mulig risiko for påvirkning af barnet ikke kan udelukkes. Clozapin koncentrerer i modermælken med risiko for bivirkninger hos barnet, og amning må derfor undgås. Perfenazin, olanzapin, quetiapin og risperidon synes forbundet med lav risiko for bivirkninger hos det ammede barn (den vægtjusterede dosis er 1-5 %). Såfremt kvinden vælger at amme, skal barnet i alle tilfælde holdes under nøje observation for eventuelle bivirkninger. Kendskabet til langtidsbivirkninger pga. CNS-påvirkning er begrænset.

Artiklen er redigeret i samarbejde med de kliniske farmakologiske afdelinger i Danmark, som hyppigt besvarer lægemiddelspørgsmål om graviditet og amning. En oversigt over afdelinger kan ses på irf.dk. For en mere detaljeret gennemgang af risici ved forskellige antipsykotika under graviditet henvises til en nylig dansk artikel om emnet (Ugeskr læger 2007; 169: 1659-1663).

Dine patienter kan læse om
behandling af depression på
www.medicinmedfornuft.dk