

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

## Antidepressiva

Af Søren Brostrøm og Marlene Krag, IRF

Rationel farmakoterapi kan koges ned til en simpel sætning: »Rigtig pille i rigtig mund – og gerne til den rigtige pris«. IRF har derfor altid fokus på den svære balance mellem medicinsk behandlings fordele og skadevirkninger. Hvornår er en måske statistisk påviselig effekt klinisk relevant? Hvornår er gevinsten ved behandlingen stor nok ift. mulige skadevirkninger? Hvor meget bedre skal et nyt lægemiddel være for at forsvare en høj pris på et nyt lægemiddel i sammenligning med andre billige og velkendte?

Rationel farmakoterapi handler ikke kun om, hvilket lægemiddel man skal anvende, men også om, hvorvidt og hvem man overhovedet skal behandle medicinsk.

Psykatri er ét af de områder, hvor principperne for rationel farmakoterapi er mest i spil: Er vi gode nok til at diagnosticere? Behandler vi for mange med medicin? Behandler vi for få? Behandler vi de rigtige? Gør medicinen mere skade end gavn? Mennesker kan have forskellig effekt af behandling. Det er derfor vigtigt med tæt opfølgning og kontinuerligt fokus på effekten, på acceptabel balance mellem bivirkninger og effekt og på, hvornår det er tid til at trappe ned og seponere behandlingen. Det er ligeledes vigtigt, at alle patienter oplyses om, at ændringer i behandling skal foregå i samarbejde med deres læge for at undgå bivirkninger ved behandlingsophør.

Debatten om medicinsk behandling i psykiatrien bliver nogle gange meget polariseret med synspunkter strækkende sig fra, at alt for få behandles, til at næsten ingen skal medicinsk behandles. IRF kan være bekymret for, om denne debat kan have u hensigtsmæssige konsekvenser for patienter, der behøver og har gavn af medicinsk behandling.

I dette nummer har vi valgt at bringe et indlæg af en af vores førende depressionsforskere, professor Poul Videbech. Han opsummerer den evidens, der danner grundlag for gældende vejledning for behandling af depression.

## Antidepressiv medicin

Af Poul Videbech\*

Antidepressiv medicin anvendes udover til behandling af depression til en lang række andre sygdomme fx panikangst, posttraumatisk stresslidelse og obsessiv-kompulsiv sygdom. Ifølge Lægemiddelstatistikregisteret

(medstat.dk) indløste ca. 440.000 personer en recept på antidepressiv medicin i 2013. Over 90 % af alle recepter på antidepressiv medicin udskrives i almen praksis. Efter mange år med kraftig stigning er det samlede forbrug af antidepressiva fra 2011 til 2013 faldet med 5 %, og ca. 26.600

færre personer har indløst en recept herpå i løbet af et år. Der kommer færre nye brugere til, mens de, der i forvejen bruger SSRI, tager præparaterne i længere tid (SSI 2012). Én af årsagerne til fald i antal nye brugere er formentlig de seneste års offentlige debat om virkningerne og bivirk-

\* Psykiatrisk Center Glostrup

ningerne af antidepressiva medicin. Denne debat er vigtig, men kan formentlig afskrække nogle mennesker fra at påbegynde eller følge relevant behandling med antidepressiva.

I denne artikel vil følgende højaktuelle problemstillinger blive adresseret:

1. Er vi læger gode nok til at stille depressionsdiagnosen?
2. Hvad er effekten af antidepressiv medicin?
3. Påføres patienterne en øget selvmordsrisiko ved medicinsk antidepressiv behandling?

SSRI-præparaterne er langt de mest brugte antidepressiva, men der findes andre typer, som fx tricykliske antidepressiva. I det følgende vil der blive refereret til hele gruppen af antidepressiva, dels fordi de forskellige stoffer medtages i en del af de undersøgelser, der refereres til, dels fordi forskellene mellem de forskellige præparater er marginale.

### Problemer i diagnostikken af depression

Depressionsdiagnosen er meget svær at stille, og man kan ikke nøjes med et simpelt afkrydsningsskema som fx MDI. En metaanalyse af depressionsdiagnostikken foretaget i almen praksis i europæiske og enkelte andre vestlige lande viser, at der er omkring 15 % falsk positive, når depressionsdiagnosen skal stilles. Der er derfor formentligt mennesker, der tager SSRI eller et andet antidepressivum, som ikke er indiceret. Andelen af falsk negative ligger på 10 % i samme undersøgelse, og underbehandling eksisterer således også og kan være meget farligere for den enkelte pga. selvmordsrisikoen. Meget tyder på, at risikoen for kronisk depression øges, jo længere tid der går, hvor patienten ikke modtager behandling. Dette er omkostningsfyldt for samfundet pga. førtidspensionering, som ellers kunne undgås. Ca. 20 % af alle deprimerede udvikler en kronisk depression, og disse mennesker udgør en stor del af alle tilfælde af førtidspension.

På grund vanskelighederne med at stille depressionsdiagnosen og vigtigheden af at skelne mellem mere godartede tilstande, som f.eks. belastningsreaktioner, anbefales det, at den diagnostiske udredning forløber over et par konsultationer, bl.a. for at sikre sygdomsbilledets konstans. Interview med pårørende er desuden betydningsfuldt, bl.a. for at kortlægge ændringer i funktionsniveauet.

### Effekten af antidepressiva ved depression

Efter omhyggelig diagnosticering af depression hvad skal man da behandle patienten med? En del kan behandles med kognitiv eller interpersonel terapi. I lighed med behandling med lægemidler er det dog heller ikke alle patienter, der profiterer af psykoterapeutisk behandling, og effekten sætter langsomt ind – typisk først efter nogle måneder.

Antidepressiva er ikke indicerede til behandling af lette depressioner, medmindre patienten tidligere har været svært deprimeret og haft gavn af sådanne præparater. Dette skyldes, at effekten ved let depression ikke er fundet klinisk relevant. Ved moderat til svær depression bliver forholdet mellem virkninger og bivirkninger mere acceptabelt for patienten.

Effekten af antidepressiv medicin er dokumenteret i en række metaanalyser, og grundig litteraturgennemgang ligger til grund for internationale guidelines, der anbefaler brug af antidepressiva. Disse er gennemgået i RADS' baggrundsnotat fra 2015 om unipolar depression. En Cochrane-analyse af effekten af antidepressiva sammenlignet med placebo efter 6-8 ugers behandling i almen praksis viste, at *number needed to treat* (NNT) lå på 7 for SSRIs vedkommende mht. respons. Dvs. at 7 skulle behandles i 6-8 uger, for at 1 ekstra end forventet fik halveret sin score på Hamiltonskalaen. Man skelner mellem respons, der defineres som halvering af score på Hamiltonskalaen, og remission, hvor man kommer under 7 på samme

skala. I artiklen konkluderede forfatterne, at denne effekt er sammenlignelig med effekten af andre behandlinger, som bruges i almen praksis, og vil være acceptable for de fleste klinikere. Resultaterne er applicerbare overfor det meget heterogene spektrum af depressioner, der ses i almen praksis. Andre metaanalyser har fundet tilsvarende effektestimater. Den engelske NICE-guideline fra 2009, opdateret i 2012, viste, at der er stærk evidens for en klinisk betydningsfuld forskel til fordel for SSRI overfor placebo, medførende 50 % reduktion af symptomscore på en Hamiltonskala (NNT=5). En metaanalyse af 137.126 patienter bekræfter effekten af både psykoterapi og antidepressiv medicin og viser, at de to behandlingsmodaliteter med fordel kan kombineres.

En Cochrane-analyse anbefaler også brugen af antidepressiv medicin mod de hyppigt forekommende depressioner hos fysisk syge. Disse forhold er nævnt mere udførligt i Sundhedsstyrelsens referenceprogram (2007).

Der er en betydelig placebo-effekt, når man behandler depression, og denne effekt er tilsyneladende stærkere, jo svagere depressionen er. I flere af de placebokontrollerede studier har man inkluderet patienter med let depression. Da denne patientgruppe normalt ikke anbefales behandling med antidepressiva, er den ikke sammenlignelig med en klinisk population. Derved øges risikoen for et »*failed study*«, dvs. at man ikke kan påvise effekt af præparatet. Hertil kommer, at klinikere generelt er modvillige til at inkludere svært deprimerede patienter og patienter, de skønner potentielt selvmordsfarlige, i kontrollerede forsøg, fordi patienterne risikerer at blive allokeret til placebo.

Endelig er der problemer med anvendelsen af Hamiltons depressionskala til måling af ændringer i depressionens sværhedsgrad under behandling. Som diskuteret af Bech et al. (2010) vil skalaen måle en for lav effekt af en given behandling, da den

tenderer at regne bivirkninger ved medicinen med i depressionsscore. Fx vil den velkendte og plagsomme bivirkning ved SSRI i form af nedsat libido medføre, at forskellen før og efter behandling vil blive underestimeret.

### Selv mord i forbindelse med depression

Det har været fremført, at selvmord i forbindelse med depression udelukkende skyldes bivirkninger ved behandlingen. Selvmordstanker, selvmordsforsøg og fuldbyrdede selvmord er dog gennem tiderne beskrevet i den videnskabelige litteratur som vigtige symptomer på depression – også længe før man opfandt SSRI-præparaterne. Fx fandt Pokorny i 1964 en ca. 30 gange forhøjet risiko for selvmord ved depression. Nyere undersøgelser viser dog noget lavere tal. En metaanalyse af studier op til 90'erne viste således en 17 gange forhøjet risiko. Selvmordsrisikoen hos indlagte patienter er vist at være nøje associeret med depressionens sværhedsgrad efter ICD-10 (mild, moderat, svær).

Der er lavet flere undersøgelser af ofre for selvmord ved såkaldt »psykologisk obduktion«, hvor man retrospektivt via interview med efterladte pårørende, praktiserende læger og analyser af journaler søgte at etablere en diagnose, hvis en sådan ikke allerede forelå. En metaanalyse af 27 studier med i alt 3.275 selvmordsofre af Arsenault-Lapierre et al (2004) viste, at affektiv sygdom kunne diagnosticeres hos 43 %, mens langt flere havde symptomer på affektiv sygdom uden at opfylde de diagnostiske kriterier. Hertil kommer, at patienter, som har haft så svær en depressiv lidelse, at de har været indlagt, skønnes at have en livstidsrisiko for selvmord på omkring 10 %.

Når nu depression er sådan en farlig sygdom, skulle man tro, at patienterne modtager behandling, specielt fordi patienter, der begår selvmord, meget ofte har konsulteret almen praksis forud for selvmordet. Store

retsmedicinske undersøgelser af selvmordere viser dog, at kun et mindretal af dem har været i behandling med antidepressiv medicin. En svensk undersøgelse af alle 15.000 selvmord fra 1992-2004 viser således, at kun 13 % havde påviselige mængder antidepressiv medicin i blodet. Tilsvarende ses i andre retsmedicinske undersøgelser fra så forskellige steder som New York, Irland, Tokyo og Istanbul. Dette peger på, at depression ofte underbehandles, med meget alvorlige konsekvenser til følge.

Man kan således konkludere, at depression kan medføre selvmord. Spørgsmålet er, om behandlingen også kan dette.

### Selv mord i forbindelse med behandling

Stone og medarbejdere udførte en metaanalyse omfattende i alt knapt 100.000 personer, der var randomiserede til enten antidepressiv medicin eller placebo. De ønskede at belyse nyopståede suicidal tanker og -adfærd som følge af indledning af behandlingen. Konklusionen var, at nyopståede suicidal tanker og -adfærd var associeret til alder med højest risiko hos de under 25-årige. For suicidal adfærd eller -tanker og for suicidal adfærd alene var de respektive oddsratioer i forhold til placebogruppen 1,62 (95 % CL 0,97-2,71) hhv. 2,30 (1,04-5,09) for personer under 25 år; for gruppen mellem 25 og 64 år: 0,79 (0,64-0,98) og 0,87 (0,58-1,29), og 0,37 (0,18-0,76) hhv. 0,06 (0,01-0,58) for de, der var ældre end 65. Der kunne ikke påvises en øget risiko for fuldbyrdet selvmord i nogen af grupperne.

Selvom den relative risiko for at udvikle selvmordstanker og -adfærd således synes at være øget i forhold til placebo særligt hos unge, er den absolutte risiko meget lille. I Danmark var 2.569 unge mellem 10-17 år i behandling med SSRI i årene 1995-1999. I samme periode forekom 42 selvmord i denne aldersgruppe. Ingen af de afdøde var i behandling med SSRI. I henhold til Sundhedsstyrel-

sens »Vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler« er behandling af patienter under 25 år en opgave for speciallæger i psykiatri.

Generelt vil den mest effektive måde at forebygge selvmordstanker og -handlinger derfor være at behandle depressionen. Dette er klart dokumenteret flere gange bl.a. i den såkaldte Nürnberg-intervention, hvor et effektivt uddannelsesprogram af praktiserende læger samt let tilgængelig rådgivning vedr. konkrete tilfælde reducerede raten af selvmordsforsøg og fuldbyrdede selvmord med 33% i løbet af en 4-årig periode. I kontrolbyen Würzburg, hvor der ingen intervention fandt sted, var denne rate stort set uændret.

Men hvordan forholder det sig med risikoen for selvmord ved psykoterapeutisk behandling? Alle med psykoterapeutisk erfaring ved, at selvmord og selvmordsforsøg også kan forekomme ved denne behandling, selvom vi gør alt, hvad vi kan, for at forhindre det.

En amerikansk undersøgelse af ydelserne fra ca. ½ million borgeres sundhedsforsikringer identificerede patienter med nydebuteret depression ud fra den givne behandling. Nogle blev behandlet med antidepressiv medicin i den primære sundhedssektor (N = 70.368), nogle fik et antidepressivum af en psykiater (N = 7.297), og nogle indledte psykotering (N = 54.123). Ud fra skadestuebesøg var det muligt at identificere selvmordsforsøg eller mulige selvmordsforsøg af en vis sværhedsgrad i perioden fra 90 dage før og 180 dage efter starten af den givne behandling.

Umiddelbart ville man forvente, at gruppen af patienter behandlet af psykiatere var mest syge og derfor havde flest selvmordsforsøg. Patienter, der blev tilbudt psykotering, ville man forvente havde færrest forsøg, og at de, der blev behandlet i primærsektoren, lå midt imellem. Som forventet fandt man, at den samlede forekomst af selvmordsforsøg var højest blandt patienter, der fik medicinsk



behandling af psykiatere (1.124 per 100.000), men dernæst kom dem, der startede psykoterapi (778 per 100.000). Raten var lavest blandt dem, der modtog recept i den primære sundhedstjeneste (301 per 100.000). Det, der var mest interessant, var imidlertid, at mønstret i selvmordsforsøgene over tid var det samme i alle tre grupper: højest i måneden før behandlingsstart, næsthøjest i måneden efter behandlingens start, og derefter faldende. Selv når man rensede tallene for dem, der både fik medicin og psykoterapi, var resultatet det samme. Mønstret på tværs af alle tre behandlinger var også det samme hos unge og unge voksne, som dog havde en højere samlet forekomst af selvmordsforsøg.

### Konklusion

Konklusionen af undersøgelserne er derfor, at mønstret af selvmordsforsøg før og efter start af antidepressiv

behandling ikke er specifikt for medicinen. Forskelle mellem behandlingerne og ændringer over tid afspejler derimod henvisningsmønstret og den forventede bedring i selvmordstanker efter behandlingens start.

Men uanset statistiske opgørelser er den initiale og løbende selvmordsrisiko-vurdering vigtig ved depressiv lidelse. Selv om øget hyppighed af selvmord ikke slår igennem i store undersøgelser, kan fænomenet sagtens findes i individuelle tilfælde. Derfor anbefales det at se patienten indenfor 1 uge efter start af såvel medicinsk som psykoterapeutisk behandling. Herefter anbefales hyppig opfølgning og særlig opmærksomhed på unge under 25 år, jf. ovenstående. I starten af behandlingen behøver patienten støtte og rådgivning dels til at håndtere de problemer, som depressionen skaber, dels til at komme gennem bivirkningerne, som kommer med det samme, mens den gunstige effekt lader vente på sig.

### Angst og depression

Angst ses hyppigt som led i en depression. I nogle tilfælde og særligt ved behandling af børn og unge samt patienter med angst kan man i starten af behandlingen se opblussen af angst og af akatisi. Muligvis kan akatisi give anledning til selvmordstanker eller -handlinger. Ved behandling af patienter med angst kræves således ekstra opmærksomhed og en meget lav antidepressiv startdosis med langsom øgning under tæt kontrol. Endelig skal man også være opmærksom, når virkningen af den antidepressive behandling sætter ind, da den psykomotoriske hæmning i nogle tilfælde kan lette før det forsænkede stemningsleje og dermed medvirke til øget selvmordsrisiko.

### Korrespondance

Poul Videbech, videbech@dadlnet.dk.

### Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatterens habilitetserklæring på [www.irf.dk](http://www.irf.dk).



Gitte Krogh Madsen



Bjarne Ørskov Lindhardt



Jens Søndergaard



Birgitte Klindt Poulsen



Jakob Dahl

## Redaktionskomite for Rationel Farmakoterapi

Redaktionskomiteen for IRF's månedsblad Rationel Farmakoterapi er med til at udvælge artikelemner og sikre kvalitet og praksisrelevans af det faglige indhold i bladet. Redaktionskomiteens medlemmer udskiftes løbende, og i den forbindelse byder vi velkommen til tre nye medlemmer:

- Gitte Krogh Madsen, praktiserende læge i Roskilde og lægefaglig praksiskonsulent i Lægemedienheden i Region Sjælland

- Bjarne Ørskov Lindhardt, ledende overlæge på infektionsmedicinsk afdeling, Hvidovre Hospital
- Jens Søndergaard, praktiserende læge og klinisk farmakolog samt forskningsleder og professor på Forskningsenheden for Almen Praksis, Syddansk Universitet.

Herudover fortsætter overlæge i Klinisk Farmakologi Birgitte Klindt Poulsen samt praktiserende læge Jakob Dahl i redaktionskomiteen.

Samtidig er professor Lars Bjerrum og Janne Unkerskov stoppet som medlemmer af redaktionskomiteen. IRF skylder dem begge stor tak for deres flerårige store engagement og bidrag til arbejdet omkring Rationel Farmakoterapi.