

Forebyggende, medikamentel behandling af depressionssygdommen

Per Vestergaard & Rasmus Wentzer Licht

Resumé

Kun et mindretal af de 5-10% af befolkningen, der i løbet af tilværelsen får flere depressionsepisoder, modtager en nødvendig og tilstrækkelig forebyggende behandling for sygdommen. De fleste gængse antidepressive lægemidler er i randomiserede, kontrollerede undersøgelser vist at besidde forebyggende virkning. Der er således ikke store problemer med at finde lægemidler, der har den ønskede effekt (*efficacy*), derimod er der problemer med at opnå nyttevirkning (*efficiency*) i den forebyggende depressionsbehandling. Det skyldes dels mangelfuld organisering af sundhedsvæsenets tilbud til patienter med psykiske sygdomme, dels mangelfuld viden blandt såvel patient og pårørende som behandlerne om indikation for forebyggende depressionsbehandling og dens tekniske gennemførelse. En praktisk vejledning til forebyggende medikamentel depressionsbehandling fremgår af artiklen.

Livstidsrisikoen for depressioner er i den danske befolkning ca. 15%, og mindst halvdelen af de syge får flere depressionsepisoder i løbet af tilværelsen, så mange at forebyggende medikamentel behandling er indiceret. Imidlertid er det kun et fåtal, der faktisk opnår at komme i en sådan behandling. Konsekvensen heraf er et stort antal selvmord, genindlæggelser og førtidspensioneringer, hvortil kommer tab af livskvalitet og samfundsproduktion [1]. Antagelsen om, at kun et fåtal modtager en virksom forebyggende behandling, er ikke i første række baseret på danske undersøgelser, idet sådanne savnes. Antagelsen er baseret på undersøgelser af befolkningsgrupper, der kan sammenlignes med tilsvarende danske, f.eks. fra USA og Holland [2, 3]. Skøn baseret på undersøgelser fra disse lande viser, at mindre end 10% af mennesker med recidiverende, behandlingskrævende depressioner modtager en kvalificeret forebyggende behandling.

Der er grund til at skelne mellem to former for langvarig depressionssygdom, der begge kræver en forebyggende eller vedvarende behandlingsindsats. Den egentlige forebyggende behandling er indiceret hos patienter, der med måneders til års mellemrum får middelsvære til svære depressioner (såkaldte tilbagevendende depressioner), og som ind imellem sygdomsepisoderne er delvis eller helt raske.

En anden patientgruppe med depressionssygdom, der kræver langtidsbehandling, er man først for nylig blevet opmærksom på [4, 5]. Det drejer sig om patienter, der efter en (alvorlig) depressionsepisode ikke på noget tidspunkt opnår symptomfrihed. Disse patienter lider af en kronisk depressionssygdom, der kan vare i årtier. Hos op mod 10% af pa-

tienterne med en alvorlig depressionssygdom udvikler den sig til et sådant kronisk forløb.

Herudover vil patienter med bipolar sygdom ved siden af manier og hypomanier ofte være plaget af depressioner. Den forebyggende medicinske behandling af bipolar sygdom er omtalt andetsteds [6, 7].

I denne artikel vil vi belyse, dels om effektive forebyggende behandlinger over for depressionssygdommen overhovedet forefindes, dels om eventuelle effektive behandlingsmetoder har tilstrækkelig nyttevirkning. I denne forbindelse har forfatterne sat lighedstegn imellem det danske begreb effekt og det engelske *efficacy* og mellem det danske nyttevirkning og det engelske *efficiency*. Effekt henviser til et lægemiddels farmakologiske virkning på symptomniveau, dokumenteret i en kontrolleret undersøgelse på udvalgte patienter. Ved nyttevirkningen forstås muligheden for med behandlingen at begrænse sygdommen og dens konsekvenser i en bredere betydning [8].

Effekten af medikamentel forebyggende behandling af depressionsepisoder

Den foreliggende videnskabelige evidens for den forebyggende virkning af langtidsbehandling af depressioner med psykofarmaka er begrænset. De psykofarmaka, der kommer på tale, er henholdsvis gamle og nye antidepressiva samt lithium. Resultaterne af de 15 kontrollerede undersøgelser, der er publiceret frem til og med 1993, af mindst et års varighed og med en placeboarm, er resumeret i en oversigt af *Prien & Kocsis* [9]. De fandt, at otte af de lægemidler, der er anført i **Tablet 1**, alle havde vist forebyggende effekt i mindst en af undersøgelseerne. Imidlertid var det kun otte af de 15 under-

Kun et fåtal af de mange mennesker med kronisk eller tilbagevendende depression får en effektiv forebyggende behandling af deres sygdom.

Alle gængse antidepressiva, der er virksomme til korttidsbehandling, kan formentlig også anvendes til langtidsforebyggende behandling.

Det danske sundhedsvæsenes indretning hæmmer adgangen til effektiv, forebyggende depressionsbehandling. Især er den begrænsede adgang til ambulans psykiatrisk speciallægebehandling og samtalebehandling hos en psykolog problematisk.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tablet 1. Lægemedler der i randomiserede, kontrollerede undersøgelser har vist sig at være effektive til langtidsforebyggende behandling af depression.

Lægemeddel	Reference
Amitriptylin	9
Dosulepin	9
Imipramin	9, 10
Maprotilin	9
Nortriptylin	11
Fluoxetin	9
Paroxetin	9
Sertralin	9
Citalopram	12
Fluvoxamin	13
Venlafaxin	14
Mirtazapin	15
Lithium	9, 16

søgelser, der havde en opfølgningstid på to år eller derover. I den bedste af disse undersøgelser blev der fundet recidivfrihed for 80% af patienterne med imipramin og kun for 20% med placebo med tre års opfølgningstid [10]. I de senere år er der blevet publiceret resultater af undersøgelser, der viser, at også nortriptylin [11] og visse selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI), der ikke fremgår af *Prien & Kocsis'* oversigt, har effekt ved forebyggende behandling. Det gælder både for citalopram [12] og for fluvoxamin [13], der har vist forebyggende virkning i nyere, kontrollerede undersøgelser. Det samme gælder for nogle andre nyere såkaldte *dual action*-antidepressiva som venlafaxin [14] og mirtazapin [15]. For lithiums vedkommende er der siden *Prien & Kocsis'* opgørelse [9] fremlagt yderligere dokumentation for en forebyggende virkning ved unipolære, tilbagevendende depressioner [16].

Der kan rejses indvendinger mod at drage alt for vidtrækkende konklusioner af de undersøgelser, hvis resultater er refereret ovenfor. Der foreligger for flere af de anførte antidepressive lægemidler således kun én kontrolleret undersøgelse, der viser forebyggende effekt, og behandlingstiderne er ofte som berørt ovenfor lovlig korte, under to år, til at der for alvor kan siges at være tale om forebyggelse af nye depressionsepisoder, recidiver (*recurrences*). Ofte er undersøgelsen tilrettelagt således, at det kan være svært at skelne mellem forebyggelse af nye episoder (*recurrence*) og forebyggelse af tilbagefald i den oprindelige episode (*relapse*). Endelig er det et problem i alle undersøgelser af ældre dato (før 1985-1990), at de diagnostiske kriterier for depression er blevet ændret så meget, at f.eks. metaanalyser ikke bliver meningsfulde.

Selv om kvaliteten af undersøgelserne forbedres og således sikrer valide resultater med hensyn til effekt står stadig tilbage, om resultaterne kan overføres til de patienter, der behandles i almindelig klinisk praksis. I en aktuell undersøgelse er det blevet påvist, at kun en meget begrænset og ikke repræsentativ population af depressive patienter almindeligvis vil indgå i kontrollerede undersøgelser [17]. Patienter med f.eks. psykotiske symptomer, suicidalitet eller misbrug eks-

kluderes ofte fra kontrollerede undersøgelser, hvilket i høj grad svækker generaliserbarheden af resultaterne.

Et indirekte vidnesbyrd herom er den udbredte forekomst af tilbagevendende eller vedvarende behandlingsrefraktære depressioner og en udtalt brug af kombinationsbehandling, herunder kombinationer af antidepressiva, lithium og anti-psykotika.

Alt i alt er det på sin plads at efterlyse flere, bedre og mere repræsentative undersøgelser, således at såvel fordele som ulemper ved medikamentel langtidsbehandling af depression kan fastslås med større præcision og sikkerhed, end det er tilfældet i dag, hvor den tilgængelige videnskabelige evidens, som det fremgår, langt fra er optimal.

Valget af præparat, herunder valget mellem gamle og nye antidepressiva og lithium til forebyggelse, kan være vanskeligt, idet man kun i få undersøgelser har sammenlignet effekten af forskellige farmaka. Mest rationelt er det at vælge det præparat, nyt eller gammelt, der var effektivt til behandling af den enkelte patients seneste akutte depressionsepisode. Lithium kommer på grund af sin bivirkningsprofil først og fremmest på tale som et muligt supplement til forebyggende behandling med antidepressiva, når disse ikke viser tilstrækkelig effekt som monoterapi.

Bivirkningerne ved langtidsbehandling med antidepressiva er ikke undersøgt og beskrevet lige så systematisk som det for eksempel har været tilfældet for lithiums vedkommende [18]. Ved langtidsbehandling med tricykliske antidepressiva bør kardial status monitoreres regelmæssigt med ekg (gælder især for ældre), ligesom tandstatus bør kontrolleres på grund af mundtørhed med dårlig mundhygiejne til følge. Endvidere lider en del patienter i langtidsbehandling med tricykliske antidepressiva af ortostatisk hypotension, obstipation og urinretention, som kan afhjælpes med dosisreduktion eller skift til antidepressivum af SSRI-typen eller et andet nyere præparat [19]. Generelt tolereres de nyere antidepressiva betydeligt bedre end de ældre tricykliske.

SSRI-antidepressiva og venlafaxin frembyder ligesom tricykliske antidepressiva med kraftig serotonerg virkning ved langtidsbehandling især seksuelle bivirkninger. Disse kan imødegås med dosisreduktion.

Elektrokonvulsiv behandling kan af og til med fordel anvendes forebyggende. Der henvises til en nyere rapport herom [20].

Nyttevirkningen af medikamentel forebyggende behandling af depressioner

Amerikanske [2] og hollandske [3] undersøgelser viser, at kun en beskedent del af mennesker med depressionssygdom modtager en tilfredsstillende behandling. Det gælder såvel den kortvarige behandling af den akutte depressionsepisode som den længerevarende behandling af kroniske eller recidiverende depressioner. Nyteffekten af langtidsdepressionsbehandling må derfor betragtes som overordentlig lav, uanset

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

at vi besidder forholdsvis effektive psykofarmaka. Dette forhold er formentlig medvirkende til det store antal selvmord, genindlæggelser og førtidspensioneringer.

De meget små tal for den patientgruppe, der modtager en tilfredsstillende antidepressiv behandling, fremkommer ganske groft ved, at man i undersøgelser har vist [2, 3], at over halvdelen af mennesker med depressioner ikke søger professionel hjælp, at halvdelen af dem, der søger hjælp, ikke får tilbudt en relevant antidepressiv behandling, og endelig at kun en del af den fjerdedel, der overhovedet får tilbudt en medikamentel antidepressiv behandling, modtager behandlingen i tilstrækkelig lang tid i tilstrækkelig store doser.

Tilsvarende undersøgelser som de hollandske og amerikanske er ikke udført i Danmark, men forskellige epidemiologiske undersøgelser tyder på samme forhold i Danmark. Det gælder f.eks. opgørelser fra receptdatabasen på Fyn [21, 22] og resultater af undersøgelser af psykiske sygdomme hos patienter, der var indlagt på en medicinsk sygehusafdeling [23]. Undersøgelserne tyder på, at færre end 10% af mennesker med depressionssygdom får en adækvat forebyggende behandling.

Hvor skal der sættes ind for at øge nyttevirkningen af behandlingen?

Medikamentelt behandlingskrævende depressionsepisoder skal erkendes. Dette er en forudsætning for, at en senere påkrævet forebyggende behandlingsindsats overhovedet kommer på tale. Forbedringer kan opnås ved at påvirke dels de potentielle patienter (og deres pårørende), dels behandlerne og sundhedsvæsenet.

Det er væsentligt gennem oplysning, information og kampagner at gøre såvel patienter som de pårørende opmærksomme på depressionssygdommens symptomer og de ganske effektive behandlinger, der forefindes. Det oplysningsmæssige efterslæb søges i disse år indhentet gennem kampagner fra blandt andet PsykiatriFonden og aktiviteter i den nystiftede Depressionsforening for patienter og pårørende. Særlig vigtigt er det, at den patient, der kommer til behandling første gang, bliver oplyst om sygdommens ofte recidiverende natur. Epidemiologiske undersøgelser har vist, at 60-90% af de mennesker, der har haft to depressionsepisoder, vil få nye depressioner [24]. Efter behandling af den første depressionsepisode skal patienten opfordres til at henvende sig til behandleren på ny, så såre nye depressionssymptomer dukker op, og her, allerede efter den anden episode, bør patienten (og de pårørende) sammen med behandleren overveje en eventuel forebyggende behandling. I **Fig. 1** vises i skematisk form fremgangsmåden ved langtidsforebyggende depressionsbehandling.

Behandleren, og det er oftest den praktiserende læge, bør via sin uddannelse og efteruddannelse være bekendt med udviklingen i såvel diagnostik som behandling af den folkesygdom, som depressionssygdommen er blevet. Lægen bør end-

1. Efter første depressionsepisode
 - 1.1. Den aktuelle behandling med antidepressiva vedligeholdes i 12 måneder for at forebygge tilbagefald (*relapse*).
 - 1.2. Patienter og pårørende informeres om sygdommens tilbagevendende eller kroniske natur og om et muligt senere behov for forebyggende behandling.
 - 1.3. Patienterne tilbydes hurtig kontakt ved genkomst af depressionssymptomer.
2. Efter anden depressionsepisode
 - 2.1. Den aktuelle behandling med antidepressiva vedligeholdes i mindst 12 måneder.
 - 2.2. Er der mindre end fem år mellem første og anden episode tilbydes patienten forebyggende behandling (samme medikament, samme dosis som pkt. 2.1.) for en periode på 5-10 år.
 - 2.3. Er der mere end fem år mellem første og anden episode: som pkt. 1.2. og 1.3.
3. Efter tredje eller senere depressionsepisode
 - 3.1. Patienten tilbydes forebyggende medikamentel behandling, der ofte bør være livslang.

Fig. 1. Praktisk vejledning til forebyggende, medikamentel depressionsbehandling.

videre tilskyndes til at følge de patienter, der allerede har haft én alvorlig depressionssygdom, og tilbyde dem forebyggende behandling efter depressionsepisode nummer to, hvis en sådan indtræffer mindre end fem år efter den første. Senest efter den tredje depressionsepisode bør forebyggende, måske livslang, behandling iværksættes. Den praktiserende læge bør endvidere have mulighed for at tilbyde supplerende psyko-terapeutisk behandling, som enten han selv eller en psykolog kan forestå. Endelig bør han have mulighed for at henvise behandlingsopgaven, især den forebyggende, til en praktiserende speciallæge eller et specialambulatorium, når hans egen primære behandlingsindsats ikke giver det ønskede resultat. Den praktiserende læge skal også have adgang til laboratorieservice, når der er behov for monitorering af plasmakoncentrationerne af antidepressive lægemidler og kontrol af f.eks. ekg.

Sundhedsvæsenet i Danmark er særdeles mangelfuldt udrustet, når det gælder tilbud om langtidsbehandling til psykisk syge ud over den mindre gruppe af patienter, der tillige har alvorlige sociale problemer, og som af denne grund er målgruppe for amternes ressourcetunge distriktpsikiatriske service. Der er kun begrænset adgang til behandling hos praktiserende speciallæger i psykiatri, idet der kun findes lidt over 100 i landet. Dette tal burde snarere være 500 for blot nogenlunde at dække behandlingsbehovet for patienter med depressioner og andre livslange psykiske sygdomme. Hertil kommer, at 100% egenbetaling hos praktiserende psykologer (af hvilke der paradoksalt nok er stor dækning med mellem 500 og 1.000 på landsbasis) effektivt udelukker denne gruppes behandlingsindsats over for hovedparten af patienterne med depressionssygdom.

Konklusion

Vi besidder i dag forholdsvis effektive behandlingsmuligheder til langtidsforebyggende behandling af depressionssygdommen, men opnår langtfra den nyttevirkning af behandlingerne, som patienter og samfund kunne ønske. Løsningen af dette problem kræver en national indsats, der først og fremmest indebærer en ændring og en udvidelse af sundhedsvesenets organisation af behandlingstilbuddene.

Der er behov for en udbygning med flere elementer: tilstrækkelige efteruddannelses tilbud til praktiserende læger, et større antal praktiserende speciallæger i psykiatri, offentlige tilskud til behandling hos psykologer og specialambulatorier i sygehusregionerne med henblik på forskning, uddannelse og specialistbehandling til de særligt behandlingsrefraktære patienter [25].

Summary

Per Vestergaard & Rasmus Wentzer Licht:

Preventive medical treatment of major depressions.

Ugeskr Læger 2003;165:2191-4.

At least 5-10 per cent of the Danish population will during their lifetime experience more than one episode of major depression but only a minority of this group will receive the necessary and sufficient prophylactic treatment against their illness. Randomised controlled studies have shown that the majority of commonly used antidepressant drugs, new as well as old ones, possess prophylactic efficacy. Thus, treatment efficacy is not a major problem but the treatment efficiency in everyday clinical practice is unsatisfactory. This is partly due to a lack of relevant treatment facilities for psychiatric patients, partly to a lack of knowledge among patients and their relatives but also among doctors of the indications for prophylactic treatment against recurrent depression and the technical issues involved. A short practical guideline for prophylactic treatment against recurrent depression will appear from the article.

Reprints: Per Vestergaard, Forskningsafdelingen for Affektive Sygdomme, Den Centrale Enhed, Psykiatrisk Hospital i Århus, Skovagervej 2, DK-8240 Risskov.

Antaget den 6. marts 2003.

Psykiatrisk Hospital i Århus, Den Centrale Enhed, Forskningsafdelingen for Affektive Sygdomme.

Litteratur

1. Depression – en folkesygdom der skal behandles? København: Dansk Sygehus Institut, 1999.
2. Hirschfeld RMA, Keller MB, Panico S et al. The national depressive and manic-depressive association consensus statement on the undertreatment of depression. *JAMA* 1997;277:333-40.
3. Spijker J, Bijl RV, deGraaf R et al. Care utilization and outcome of DSM-III-R major depression in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:19-24.
4. Keller MB. The long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(suppl 17):41-5.
5. Mueller TI, Keller MB, Leon AC et al. Recovery after 5 years of unremitting major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:794-9.
6. Vestergaard P, Licht RW. 50 years with lithium treatment in affective disorders: present problems and priorities. *World J Biol Psychiatry* 2001;2: 18-26.
7. Licht RW, Vestergaard P. Psykofarmakologisk behandling af bipolar sygdom. *Ugeskr Læger* 2002;164:2495-7.
8. Guscott R, Taylor L. Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. *Br J Psychiatry* 1994;164:741-6.
9. Prien RF, Kocsis JH. Long-term treatment of mood disorders. I: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1994:1067-79.
10. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1093-9.
11. Reynolds CF, Frank E, Perel JM et al. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression. *JAMA* 1999;281:39-45.
12. Hochstrasser B, Isaksen PM, Koponen H et al. Prophylactic effect of citalopram in unipolar recurrent depression. *Br J Psychiatry* 2001;174:304-10.
13. Terra JL, Montgomery SA. Fluvoxamine prevents recurrence of depression: results of a long-term double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:55-62.
14. Dierick M. A review of the efficacy and tolerability of venlafaxine. *Eur Psychiatry* 1997;12(suppl 4):307s-313s.
15. Montgomery SA, Reimitz P-E, Zivkov M. Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:63-73.
16. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N et al. Comparative efficacy of lithium and amitriptyline in the maintenance treatment of recurrent unipolar depression: a randomised study. *J Affective Disord* 1996;40:179-90.
17. Zimmerman M, Mattia JI, Posternak MA. Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? *Am J Psychiatry* 2002;159:469-73.
18. Bendz H, Aurell M, Balldin J et al. Kidney damage in long-term lithium patients: a cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1250-4.
19. Thase ME, Rush AJ, Howland RH et al. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:233-9.
20. ECT-behandling i Danmark. København: Dansk Psykiatrisk Selskab, 2002.
21. Rosholm J-U. Antidepressants in general practice [ph.d.-afhandling]. Odense: Eget forlag, 1994.
22. Andersen UA, Andersen M, Rosholm J-U et al. Psychopharmacological treatment and psychiatric morbidity in 390 cases of suicide with special focus on affective disorders. *Acta Psych Scand* 2001;104:458-65.
23. Hansen MS. Mental illness in medical inpatients [ph.d.-afhandling]. Århus: Eget forlag, 2000.
24. Kessing L. Course and cognitive outcome in major affective disorder [disp]. København: Lægeforeningens forlag, 2001.
25. Behandling af psykiske lidelser af ikke-psykotisk karakter. København: Dansk Psykiatrisk Selskab, 2001.