

# Lithium versus antidepressiv behandling ved forebyggelse af unipolar depression

## Gennemgang af Cochrane-review

Overlæge Kurt Bjerregaard Stage, stud.med. Jens Kristoffersen & 1. reservelæge Claus Havregaard Sørensen

Odense Universitetshospital, Psykiatrisk Afdeling P

Ved periodisk unipolar depression er der ofte indikation for langtidsbehandling med antidepressiva og/eller lithium for at forebygge nye depressionsepisoder. Både antidepressiva og lithium har i denne sammenhæng signifikant bedre effekt end placebo, og det er påvist, at behandlede patienter opnår en anelig reduktion i risikoen for selvmord sammenlignet med ubehandlede patienter [1]. **Figur 1** viser, at den standardiserede mortalitetsrate (SMR) falder fra 38,07 til 11,86 under en vellykket medicinsk langtidsbehandling. Ligeledes har man i flere undersøgelser påvist, at lithium halverer risikoen for selvmord hos patienter med affektive lidelser [2, 3].

I dette Cochrane-review har man undersøgt, om der er forskel på effekten af antidepressiva og lithium, når præparaterne anvendes til forebyggelse af periodisk unipolar depression.

### Cochrane-analyse

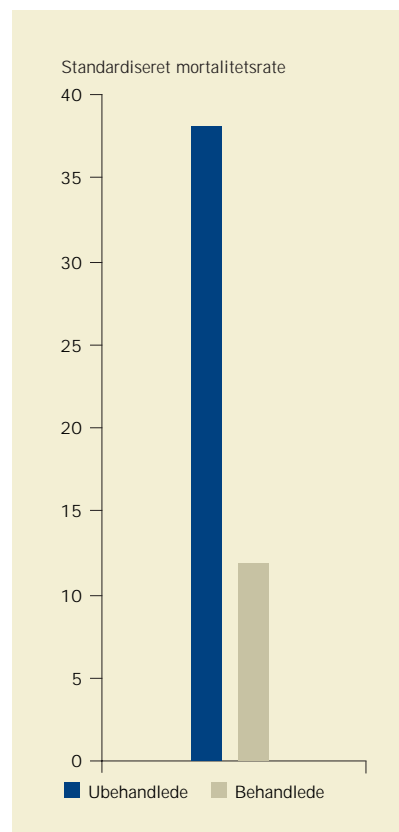
I den foreliggende Cochrane-analyse [4] har man analyseret otte randomiserede, kontrollerede undersøgelser med tilsammen 475 patienter, hvori man sammenligner den forebyggende effekt af lithium og antidepressiva. I undersøgelsen konkluderes det, at både lithium og antidepressiva er virksomme til forebyggelse af unipolar depression. Der blev ikke fundet sikre tegn på, at var forskel på de to behandlings effekter. Valg af præparat afhænger derfor af patientens anamnese, bivirkninger og patientens adhærens over for behandlingen.

### Vurdering af analysen

Lithium og antidepressiva har været anvendt siden 1950'erne, men der var blot otte studier med tilsammen 475 patienter, som blev fundet egnede til at indgå i Cochrane-analysen. Studierne er alle udført i perioden 1970-1996, og patienterne er fulgt i 1-3 år. Tilbagefaldskriterierne er i Cochrane-analysen ikke helt klare og veldefinerede, hvilket sandsynligvis afspejler, at man i de inkluderede undersøgelser har haft forskellige kriterier for tilbagefald.

En lille del af patienterne havde bipolar lidelse, hvilket kan have medvirket til, at man har overestimeret effekten af lithium. Grundet det relativt lille materiale, har der ikke været

statistisk styrke til at lave beregninger på undergrupper f.eks. undergrupper, der blev behandlet med forskellige antidepressiva, og de bipolare patienter. En del af de unipolare patienter kan meget vel være bipolare, som bare endnu ikke har haft deres første mani. Dette kan også medvirke til, at lithiums effekt overestimeres. På den anden side anføres det, at en del af de lithiumbehandlede patienter ikke opnåede den i de tidlige studier anbefalede serumkoncentration af lithium (0,5-1,4 mmol/l), hvilket kunne medvirke til en overestimering af antidepressivas effekt ved forebyggelse af unipolar depression. Høje lithiumkoncentrationer (over 1,0 mmol/l) kan medføre sværere bivirkninger og dermed bevirke nonadhærens. Der er ikke redegjort for, om der er målt serumværdier for den antidepressive medicin. Det er således ikke muligt at vurdere, om patienterne har været optimalt behandlet med antidepressiv medicin, ligesom det ikke er muligt at vurdere patienternes adhærens, som det er med lithium, hvor der er målt serumværdier.



**Figur 1.** Risiko for selvmord ved unipolar depression: ubehandlede versus behandlede patienter i Zürich-kohorten (1959-1997) [1]. Risikoen for selvmord reduceres betydeligt, hvis patienterne modtager medicinsk langtidsbehandling med lithium og/eller antidepressiv medicin ( $p < 0,001$ ).

I Cochrane-analysen undersøgte man ikke, om der var forskel i effekten af høje og lave lithiumkoncentrationer i serum.

Den antidepressive medicin består overvejende af ældre typer antidepressiva, især tricykliske antidepressiva (TCA). Eneste undtagelse er den selektive serotoningenoptagelses-hæmmer (SSRI) fluvoxamin, som er repræsenteret i et enkelt af studierne. I Cochrane-analysen gives der derfor ikke svar på, om de nyere antidepressiva kan matche lithium ved forebyggelse af unipolar depression.

I Cochrane-analysen har man forsøgt at undgå publikationsbias ved at kontakte lægemiddelindustrien og forskellige eksperter med henblik på opsporing af upublicerede undersøgelser, men der blev tilsyneladende ikke fundet tegn på publikationsbias.

Cochrane-analysen viste en tendens til en lidt bedre effekt af lithium end af antidepressiv medicin, men forskellen var ikke statistisk signifikant i *random-effects*-modellen (relativ risiko: *random effects* 0,40, 95% konfidensinterval: 0,14- 1,18).

## Abstract

### Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder

Cipriani A, Smith K, Burgess S, Carney S, Goodwin G, Geddes J

*The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4 (Status: New)*

Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration  
Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD003492.pub2

This version first published online: 18 October 2006 in Issue 4, 2006

Date of Most Recent Substantive Amendment: 22 August 2006

This record should be cited as: Cipriani A, Smith K, Burgess S, Carney S, Goodwin G, Geddes J. Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD003492. DOI: 10.1002/14651858.CD003492.pub2.*

#### Background

The main rationale for the use of lithium in the long-term treatment of unipolar affective disorder is its efficacy in treating bipolar affective disorder and resistant depression. However, there is considerable uncertainty about which pharmacological intervention is most effective in the long-term treatment of recurrent unipolar affective disorder.

#### Objectives

To assess the effects of lithium versus antidepressants for the long-term treatment of recurrent affective disorder.

#### Search strategy

We searched the Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Registers (CCDANCTR-Studies and CCDANCTR-References) on 2/9/2005. Reference lists of relevant papers and major textbooks of affective disorder were checked. Experts in the field and pharmaceutical companies were contacted regarding unpublished material.

#### Selection criteria

Randomised controlled trials comparing lithium against antidepressant medication for the long-term treatment of patients with a diagnosis of affective disorder.

#### Data collection and analysis

Two authors independently assessed trial quality and extracted data. We contacted study authors for additional information. We collected adverse effects information from the trials.

#### Main results

Eight trials involving 475 people were included. Two of the studies included a mixed group of participants with either bipolar or unipolar disorder. Relapse was defined as admission to hospital and when all kinds of relapses were considered (both depressive and manic), there was a statistically significant difference in favour of lithium (relative risk (RR) fixed effect 0.34, 95% CI 0.14 to 0.82). The results did not exclude the point of no effect, when the random-effects model was used (RR random effects 0.40, 95% CI 0.14 to 1.18). There were no other statistically significant differences between lithium and antidepressants according to all other outcomes considered. Manic or depressive relapse was defined as prescription of non-study medication for mood disorder, manic or depressive relapse (as defined by the study authors), quality of life, social functioning, occupational functioning, overall drop-out rate, drop-out rate due to side-effects, troublesome side-effects, mortality due to all causes and specifically suicides.

#### Authors' conclusions

There was adequate efficacy evidence for lithium or antidepressants preventing relapse in unipolar affective disorder, however their relative efficacy was unknown. When considering lithium or antidepressant long-term therapy, patients and clinicians should take into account the patient's clinical history, the side-effects and the individual's likely adherence to the recommended treatment regime. Large-scale, long-term randomised trials in unselected groups of subjects with unipolar affective disorder are needed.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

**Anbefalinger**

Der hersker ingen tvivl om, at ældre typer antidepressiv medicin og lithium har en forebyggende effekt ved periodisk unipolar depression. Signalet er særlig tydeligt, når man ser på den reducerede risiko for selvmord hos velbehandlede patienter, hvor SMR falder til under en tredjedel af raten for ubehandlede patienter [1].

Om nyere antidepressiva som f.eks. SSRI'erne og *dual-action*-præparaterne er lige så effektive som lithium og ældre typer antidepressiva, er uafklaret. Der ikke findes *head to head*-studier, hvori man belyser denne problemstilling. Der findes dog en del studier af nyere antidepressiva over for placebo ved forebyggelse af periodisk unipolar depression, og det ser ud til, at de nyere antidepressiva virker bedre end placebo [5].

Ved langtidsbehandling af kroniske lidelser er nonadhærens et stort klinisk problem. I Cochraneanalysen blev dette problem illustreret ved, at ikke alle patienter opnåede tilstrækkeligt høje serumkoncentrationer af lithium. For at reducere problemets omfang kan der iværksættes psykoedukation (patientskoler), da det er påvist, at psykoedukation kan øge adhærens over for lithiumbehandling [6]. Selv om plasmamålinger af lithium og antidepressiva ikke er en garanti for adhærens, må det alligevel anbefales, da klinikerne herved får et indtryk af, hvor regelmæssigt patienten tager medicinen. Plasmamålinger af antidepressiva giver desuden et fingerpeg om, hvorledes patienterne omsætter medicinen. Lithium og alle antidepressiva, også de nyere, kan måles i plasma.

Valg af præparat afhænger af patientens anamnese, bivirkninger og patientens adhærens over for behandlingen. Alle kendte forebyggende medicinske behandlinger af unipolar depression har bivirkninger og kan af den grund alene føre til nonadhærens. Lithium kan f.eks. føre til påvirkning af nyrefunktionen, og selv om dette er en relativt sjælden bivirkning, er det nødvendigt med jævnlig kontrol af nyrefunktionen. Lithium giver i en del tilfælde reversibel påvirkning af thyroideafunktionen (lithiuminduceret myxødem). Nyere forskning tyder på, at dette er tilfældet hos godt en tredjedel af patienterne [7] og understreger behovet for hyppig kontrol af thyroideastimulerende hormon. Hvis patienten får myxødem under lithiumbehandling, og behandlingen i øvrigt har haft god effekt, kan substitutionsbehandling med levothyroxin være et alternativ til seponering eller præparatskift. Langtidsbehandling med antidepressiv medicin har også bivirkninger, som kan føre til nonadhærens. Det er vigtigt at monitorere bivirkningerne og forholde sig til dem, når de optræder. Bivirkningerne ved antidepressiv behandling varierer fra præparat til præparat, og det kan være nødvendigt at skifte fra et præparat til et andet, såfremt der optræder varige uacceptable bivirkninger, som f.eks. seksuel dysfunktion, vægtøgning, sværere mundtørhed, svimmelhed eller sedation.

De undersøgelser, der indgår i nærværende Cochraneanalyse, er relativt små. Det må derfor anbefales, at der udføres større undersøgelser, hvori man belyser, hvordan man

bedst forebygger nye episoder af unipolar depression. I disse undersøgelser bør nyere antidepressiva indgå, så man får et indtryk af deres relative effekt og bivirkningsprofil i forhold til ældre typer medicin. Danish University Antidepressant Group har netop færdiggjort dataindsamlingen til en undersøgelse, hvori man sammenligner den forebyggende effekt af citalopram (SSRI) med effekten af clomipramin (TCA) og placebo ved periodisk unipolar depression. Resultaterne af undersøgelsen foreligger endnu ikke.

Hvis effekten af monoterapi med antidepressiv behandling ikke er tilstrækkelig, har tillæg af lithium effekt i ca. 50% af tilfældene [8]. Der findes dog ikke videnskabelig dokumentation for, hvor længe kombinationsbehandlingen bør fortsætte. Større fremtidige undersøgelser desangående vil fra et klinisk synspunkt være meget anbefalelsesværdige.

Kognitiv terapi har også forebyggende effekt ved tilbagevendende depressioner og kan indgå som en del af behandlingsstrategien.

Korrespondance: Kurt Bjerregaard Stage, Psykiatrisk Afdeling P, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: kurt.b.stage@dadlnet.dk

Antaget: 14. maj 2007

Interessekonflikter: Kurt Bjerregaard Stage har modtaget foredragshonorarer fra Eli Lilly, AstraZeneca, Lundbeck Pharma og fondsmidler fra Eli Lilly, Desitin, Lundbeck Pharma og Bristol-Myers Squibb. Claus Havregaard Sørensen har modtaget foredragshonorarer fra AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Pfizer og Wyeth.

**Litteratur**

1. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ et al. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002;68:167-81.
2. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P et al. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006;8:625-39.
3. Kessing LV, Sondergaard L, Kvist K et al. Suicide risk in patients treated with lithium. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:860-6.
4. Cipriani A, Smith K, Burgess S et al. Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18;(4):CD003492.
5. Geddes JR, Carney SM, Davies C et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003;361:653-61.
6. Colom F, Vieta E, Sanchez-Moreno J et al. Stabilizing the stabilizer: group psychoeducation enhances the stability of serum lithium levels. *Bipolar Disord* 2005;7:32-6.
7. Fagiolini A, Kupfer DJ, Scott J et al. Hypothyroidism in patients with bipolar disorder treated primarily with lithium. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2006;15:123-7.
8. Bauer M, Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:427-34.