

Forebyggende behandling ved affektive lidelser

Specialeansvarlig overlæge Rasmus Wentzer Licht & klinisk psykolog Krista Nielsen Straarup

Århus Universitetshospital, Risskov, Klinik for Mani og Depression

De affektive sindslidelser er præget af en tilbagevendende af affektive sygdomsepisoder med hel eller delvis symptomfrihed imellem. Man skelner i den officielle klassifikation (International Classification of Diseases (ICD)-10) mellem tilbagevendende depression (F33) og bipolar affektiv sindslidelse (F31) (i det følgende benævnt bipolar lidelse). Sidstnævnte er i vekslende grad karakteriseret af depressioner, manier (eller hypomanier) og/eller blandingstilstande.

Den forebyggende behandling bør prioriteres højt på grund af de personlige, interpersonelle og arbejdsmæssige negative konsekvenser. Dertil kommer den relativt høje risiko for selvmord. Behandlingen er ved såvel F33 som F31 oftest multimodal. Selv om psykologisk behandling i visse lettere tilfælde af F33 kan stå alene, vil de sværere tilfælde kræve samtidig farmakologisk behandling. Ved F31 vil der omvendt som regel være behov for en farmakologisk behandling, som så i forskellig grad med fordel kan kombineres med forskellige former for psykologisk intervention. Ud over at have en direkte forebyggende effekt har forskellige former for psykologisk intervention ofte en indirekte forebyggende effekt formidlet via en øget behandlingsadhærens, defineret som patientens accept af en rekommanderet sundhedsadfærd. Tillige er socialmedicinsk og af og til socialpsykiatrisk indsats ofte afgørende med hensyn til at begrænse konsekvenserne af sygdommen mest muligt.

I denne statusartikel sammenfattes den bedste evidens vedrørende en forebyggende effekt af eksisterende behandlingsformer. En lang række andre hermed forbundne forhold tillader pladshensynet derimod ikke belysning af. Det drejer sig f.eks. om diskussionen af, hvorvidt visse behandlinger har en direkte selvmordsforebyggende effekt ud over den, der følger indirekte af den symptomforebyggende effekt, og om diskussionen af den kendte sammenhæng mellem forskellige former for komorbiditet og forringet prognose.

Hvad forstås ved forebyggende behandling?

Traditionelt skelner man i depressionsbehandlingen mellem den akutte behandlingsfase, kontinuationsfasen og vedligeholdelsesfasen. I kontinuationsfasen er der indtrådt respons eller remission, og behandlingen fortsættes for at opretholde den opnåede bedring. Man taler her om tilbagefaldsforebyggelse. Fortsættes behandlingen ud over det tidspunkt, hvor depressionen uden behandling ville være væk, siger man, at

behandlingen nu gives recidivforebyggende, dvs. for at forhindre en ny selvstændig episode i at opstå. Imidlertid vil man i det enkelte tilfælde ikke kunne afgøre, hvornår man passerer fra tilbagefaldsforebyggelse til recidivforebyggelse. Ved den bipolare lidelse er det endnu vanskeligere at sondre mellem tilbagefaldsforebyggelse og recidivforebyggelse. Hvis man viderefører en vellykket akut behandling af en sygdoms-pol, f.eks. depression, kan en tilbagevendende af depressive symptomer være et tilbagefald, hvorimod symptomer fra den modsatte pol (mani) kan opfattes som recidiv.

Vi vil i det følgende under et benævne behandling givet tilbagefaldsforebyggende og/eller recidivforebyggende som forebyggende behandling.

Generelt om evidens for effekt af forebyggende behandling

Evidensen for en behandlingsforebyggende effekt bygger især på randomiserede langtidsstudier (RLS). Der er imidlertid relativt få af disse studier, især studier, der rækker ud over et år.

Vedrørende farmakologisk behandling foreligger der især industrigenererede godkendelsesstudier, der sjældent strækker sig ud over den begrænsede tidsperiode, der kræves af myndighederne. Godkendelsesstudier er endvidere særlig restriktive, hvad angår patienter, der kan indgå. Det betyder, at resultaterne ikke umiddelbart kan generaliseres til de populationer, der behandles i praksis. Det er også vigtigt at gøre sig klart, at de fleste farmakologiske RLS er fortsættelsesstudier, hvis resultater kun kan overføres til patienter, som har opnået effekt i forbindelse med en akut behandling med det pågældende lægemiddel. Ydermere er der stort set fravær af RLS, hvori man belyser, hvordan man bedst behandler det relativt store antal patienter, der ikke har tilstrækkelig effekt af en given behandling, herunder belyser anvendelsen af forskellige kombinationer af lægemidler.

Kun i et lille antal RLS belyses den forebyggende effekt af psykologiske interventioner, og heterogeniteten i disse studier betyder, at de ikke kan indgå i metaanalyser. Herudover er der det generelle problem med udvælgelsen af en passende kontrolgruppe. Generelt for RLS savnes der mål for behandlingseffekt, som går ud over symptomniveauet. Ligeledes er der ofte ingen informationer om tiden efter et primært slutpunkt som f.eks. første recidiv. Sidst, men ikke mindst er tolkningen af alle eksisterende RLS invalideret af relativt høje bortfald på op mod 33%. Vi vil i den følgende gennemgang af behandlingsresultater, primært baseret på RLS, omtale tilbagefald og recidiv under et som tilbagefald og forstå det som opståede/forværrede affektive symptomer af et vist veldefineret klinisk omfang hos en patient, som i forvejen kun har en beskeden grad af symptomer. Den præcise definition af tilbagefald varierer mellem de enkelte RLS.

Forebyggende behandling af tilbagevendende depression
Farmakologisk langtidsbehandling vil her oftest være en videreførelse af en akut behandling med et antidepressivum. I en nyere metaanalyse af samtlige 31 tilgængelige placebokontrollerede RLS (n = 4.410) af antidepressiva (alle fortsættelsesstudier) fandtes gennemsnitlige tilbagefaldsrater på 19% og 41% blandt henholdsvis aktivt behandlede og placebobehandlede patienter [1]. Kun 13 af studierne varede ud over et år, og heraf kun fire ud over to år (nemlig tre år). Behandlingseffekten kan være overestimeret, idet seponerings symptomer blandt patienter, der ophørte med aktiv behandling, kan have øget tilbagefaldsraten blandt de placebobehandlede. Imidlertid svarer risikoreduktionen til den, der blev fundet i et nyere RLS, hvor alle patienter, der opnåede remission fik placebo i to måneder, inden de blev randomiseret til fortsat behandling med placebo eller antidepressivum [2]. Man har ikke kunnet påvise sikre forskelle mellem forskellige antidepressiva med hensyn til forebyggende effekt. Valg af antidepressivum træffes derfor klinisk på baggrund af den eventuelle akutte behandlingseffekt samt de enkelte præparaters bivirkningsprofil i relation til sikkerhed og patientpræference. Ud over antidepressiva har også lithium en veldokumenteret forebyggende effekt ved tilbagevendende depression [3]. Dette kan institueres som en selvstændig forebyggende behandling eller videreføres som led i en vellykket lithiumaugmenteret akut behandling, dvs. i kombination med et antidepressivum. Trods mangelfuld evi-

dens er der konsensus om af og til at anvende en kombination af et antidepressivum og et atypisk antipsykotikum ved tilbagevendende psykotiske depressioner. Også antiepileptika kan til tider indgå i en kombinationsbehandling.

Når en patient har opnået symptomreduktion i forbindelse med en akut medikamentel antidepressiv og/eller elektrokonvulsiv behandling, bør der som minimum gives forebyggende medikamentel antidepressiv behandling i de følgende 6-12 måneder. Der er her nogen evidens for at forsøge at fastholde den dosis, der syntes at være virksom i den akutte fase. En patients individuelle udbytte af en længerevarende farmakologisk behandling vil afhænge af risikoen for tilbagevenden af depressive episoder, som igen især afhænger af antallet af tidligere episoder. I de fleste kliniske retningslinjer sætter man grænsen for at anbefale behandling ud over et år ved i alt tre depressioner, men bl.a. sværhedsgraden indgår også som en vigtig præmis. Der er ingen konsensus om, hvor lang tid en sådan behandling i givet fald skal fortsættes.

Sammenhængen mellem dosis (eller koncentrationen i serum) af et antidepressivum og den forebyggende effekt er utilstrækkeligt belyst i RLS. Imidlertid bør koncentrationsbestemmelse af lægemiddel, ikke mindst af sikkerhedsgrunde, som minimum anvendes ved behandlingsindledning med tricycliske antidepressiva og ved behandling med lithium.

Der er kun få studier af en forebyggende effekt af psykologisk behandling [4]. I to RLS har en kombination af interpersonel terapi og antidepressiva givet gennem tre år vist sig at være mere effektiv end behandlingerne givet hver for sig. Den forebyggende effekt af forskellige varianter af kognitiv terapi er undersøgt i såkaldt sekventielle design, hvilket betyder, at man efter en periode erstatter eller supplerer antidepressiva med kognitiv terapi eller omvendt. I et RLS fandt man således, at et års kognitiv terapi givet efter ophør med en vellykket behandling med antidepressiva var mere effektiv end støttende samtaler. Hos patienter med residualdepression, fandt man ligeledes, at antidepressiva kombineret med kognitiv terapi var mere forebyggende end antidepressiva alene over halvandet års opfølgning. En ny og lovende behandlingsform er *mindfulness*-baseret kognitiv terapi, der som tillæg til den øvrige behandling i to RLS viste sig at øge den forebyggende effekt i en undergruppe af patienter med mere end to depressive episoder.

Forebyggende behandling af bipolar lidelse

Ved den bipolare lidelse vil man ved overgang fra akut behandling til forebyggende behandling ofte modificere den farmakologiske behandling, enten ved seponering (eller dosisændring) af en eller flere behandlinger givet med akut sigte og/eller ved tillæg (eller justering) af en behandling givet med primært forebyggende sigte.

Lithium er det lægemiddel, hvor der er den mest omfattende evidens for en forebyggende virkning, som er uafhængig af et akut respons. I en nyere metaanalyse af fem placebo-

Faktaboks

Da affektive sindslidelser er præget af en tilbagevenden af affektive sygdomsepisoder, bør den forebyggende behandling prioriteres højt

Trods et begrænset antal langtidsstudier, er der tilstrækkelig evidens til at anbefale en kombination af forebyggende psykologisk intervention og farmakoterapi til de fleste tilfælde af tilbagevendende depression og bipolar affektiv sindslidelse

Den primære forebyggende farmakoterapi ved tilbagevendende depression og bipolar affektiv sindslidelse udgøres af henholdsvis antidepressiva og lithium. Antiepileptika og nyere antipsykotika og forskellige kombinationsbehandlinger anvendes ligeledes, især ved bipolar affektiv sindslidelse

Der savnes evidens for valg af behandlingsstrategi ved behandlingsresistens

Trods begrænsninger i de eksisterende behandlings forebyggende effekt, kan man i specialiserede team tilbyde en integreret og systematisk langtidsbehandling tilrettet den enkeltes behov, hvilket i mange tilfælde synes at bedre prognosen betragteligt

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

kontrollerede studier (n = 770) med 1-2 års opfølgning fandt man tilbagefald hos 40% og 60% blandt dem, der fik henholdsvis lithium og placebo [5]. Også for lamotrigin [6] og olanzapin [7] er der fundet en forebyggende effekt med henholdsvis halvandet års og et års behandlingstid. Denne effekt er af samme størrelsesorden som ved lithium. Om der er tale om en klasseeffekt ved de nyere antipsykotika er uvist. De klassiske antipsykotika bør undgås, især af hensyn til de neurologiske langtidsbivirkninger. Carbamazepin har stadig en veldokumenteret om end begrænset plads i behandlingen. Trods en mangelfuld evidens vedrørende en forebyggende effekt af valproat, anvendes dette hyppigt som en videreførelse af en akut manibehandling. Mange patienter ender med at få en kombination af forskellige lægemidler. En sådan behandling bør opbygges under systematisk evaluering. Man skal her huske på, at der ved iværksættelse af en behandling kan gå måneder før den forebyggende effekt er etableret. Forebyggende behandling med antidepressiva er også af og til indiceret, men på grund af en formodet maniudløsende virkning anbefales de altid givet i kombination med et maniforebyggende lægemiddel.

Man vil i den forebyggende behandling af den bipolare lidelse ofte kunne nøjes med en lavere dosering af de anvendte lægemidler end den, der var/er nødvendig til akut behandling af en sygdomsperiode. Måling af serumkoncentrationen af lithium er terapeutisk vejledende, men løbende bestemmelse heraf er sammen med bestemmelse af serumkreatinin især påkrævet af sikkerhedsmæssige grunde.

Beslutning om længerevarende forebyggende farmakologisk behandling ved bipolar lidelse afhænger af flere faktorer, men bør i det mindste overvejes efter to sygdomsperioder. Jo sværere sygdommen er, og jo mere vellykket behandlingen er, desto længere tid vil man fortsætte behandlingen, og mange patienter har behov for livslang behandling. Hvis en forebyggende behandling skal ophøre, bør den trappes ud over måneder.

I de senere år har flere RLS vist, at specifikke former for psykologisk behandling kan øge den forebyggende effekt hos patienter i farmakologisk behandling, dels som en direkte effekt, og dels som en indirekte ved at øge adhærensens til medicinsk behandling. Gruppespsykoedukation, familiefokuseret psykoedukation og kognitiv terapi er bedst undersøgt og indeholder fælles elementer som psykoedukation, stresshåndtering, arbejde med tidlige advarselstegn og udvikling af hensigtsmæssige *coping*-strategier. Patienter, der havde været i remission i mindst seks måneder, og som derpå gennemgik gruppespsykoedukation, klarede sig således over to år bedre end dem, der deltog i ustrukturerede gruppemøder [8]. Familiefokuseret psykoedukation er ligeledes fundet at være mere forebyggende end kriseintervention i op til 15 måneder efter interventionens afslutning [9]. Endelig har den forebyggende effekt af kognitiv terapi i kombination med almindelig behandling vist sig at være større end effekten af almindelig be-

handling alene, om end forskellen var udlignet et år efter behandlingens afslutning [10].

Perspektiver

Trods begrænsninger i de eksisterende behandlings forebyggende effekt, kan man i specialiserede team tilbyde en integreret og systematisk langtidsbehandling tilrettet den enkeltes behov, hvilket i mange tilfælde synes at bedre prognosen betragteligt.

Korrespondance: *Rasmus Wentzer Licht*, Klinik for Mani og Depression, Århus Universitetshospital, Risskov, DK-8240 Risskov. E-mail:rl@psykiatri.aaa.dk

Antaget: 12. marts 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- 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.
- Lepine JP, Caillard V, Bisseurbe JC et al. A randomized, placebo-controlled trial of sertraline for prophylactic treatment of highly recurrent major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:836-42.
- Davis JM. Lithium maintenance of unipolar depression. I: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B. Lithium in psychiatry. Abingdon: Informa Healthcare, 2006:99-108.
- Roth A, Fonagy P. What works for whom? New York: The Guilford Press, 2006.
- Geddes JR, Burgess S, Hawton K et al. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161:217-22.
- Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:432-41.
- Tohen M, Greil W, Calabrese JR et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:1281-90.
- Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:402-7.
- Miklowitz DJ, George EL, Richards JA et al. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:904-12.
- Lam DH, Watkins ER, Hayward P et al. A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:145-52.