

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Implikationer

For at belyse de komplekse sammenhænge, som kan føre til debut af affektiv lidelse, er et større kendskab til mulige interaktioner mellem biologiske, psykologiske og sociale faktorer nødvendig. Klinisk er det vigtigt at erkende, at det sjældent er en enkeltstående begivenhed eller en risikofaktor, som udløser lidelsen, men et sammenfald af flere risikofaktorer, hvor den familiære disposition synes at være den væsentligste. En kombination af flere risikofaktorer bør derfor medføre skærpet klinisk opmærksomhed med henblik på tidlig diagnostik af depressiv eller manisk episode.

En øget viden om risikofaktorer vil kunne skabe basis for at undersøge effekten af interventioner hos undergrupper af personer med høj risiko for at få affektiv lidelse. I forskningsøjemed anbefales det i fremtidige studier at følge store kohorter gerne fra fødsels- eller barndomsårene over længere tid med gentagne standardiserede biologiske, sociale, psykiatriske og psykologiske parametre. Således kan personer følges, inden de udvikler affektiv lidelse, og sådanne undersøgelser vil kunne bidrage med væsentlig information om de affektive lidelsers ætiologi og patogenese. Endvidere er der behov for at undersøge, om rådgivning/vejledning/opfølgning af børn af patienter med svær depressiv eller bipolar lidelse mindsker risikoen for udvikling af affektiv lidelse.

Korrespondance: Maj Vinberg, Affektiv Forskningsenhed, Afsnit 6234, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: maj.vinberg@rh.dk

Antaget: 20. januar 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Ustun TB, Vuso-Mateos JL, Chatterji S et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004;184:386-92.
2. Zubenko GS, Zubenko WN, Spiker DG et al. Malignancy of recurrent, early-onset major depression: a family study. *Am J Med Genet* 2001;105:690-9.
3. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000;157:1552-62.
4. Kieseppa T, Partonen T, Haukka J et al. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *Am J Psychiatry* 2004;161:1814-21.
5. Hillegers MH, Reichart CG, Wals M et al. Five-year prospective outcome of psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 2005;7:344-50.
6. Mortensen PB, Pedersen CB, Melbye M et al. Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1209-15.
7. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-9.
8. Vinberg M. A comparison of psychopathology, socio-economic status, cognitive function, personality traits and salivary cortisol in twins with and without a co-twin history of affective disorder [ph.d.-afhandling]. København: Lægeforningens forlag, 2006.
9. Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord* 2003;5:231-42.
10. Duffy A. Toward effective early intervention and prevention strategies for major affective disorders: a review of antecedents and risk factors. *Can J Psych-Rev Can Psych* 2000;45:340-8.

Akut farmakologisk behandling af depression

Overlæge Kurt Bjerregaard Stage &
1. reservelæge Claus Hauregaard Sørensen

Odense Universitetshospital, Psykiatrisk Afdeling P

Forekomsten af unipolar depression i Danmark er dårligt belyst, idet der aldrig er foretaget egentlige befolkningsundersøgelser med henblik på at fastslå prævalens og incidens af sygdommen. I en dansk spørgeskemaundersøgelse har man dog fundet en prævalens af major depression på 3,3%. Det svarer til, at der til enhver tid er omkring 125.000 voksne danskere, som har en klinisk depression. I nordamerikanske befolkningsundersøgelser er 12-måneders-prævalensen af major depression fundet at være på 6,4-10,1%, og livstidsprævalensen er fundet at være på 12,5-17,3%. Lignende resultater er

fundet i europæiske undersøgelser. Depression er mere end dobbelt så hyppigt forekommende hos kvinder som hos mænd, hvilket er vist i såvel befolkningsundersøgelser som i patientpopulationer.

WHO anslår, at depression i løbet af de næste 20 år vil være blandt de to mest belastende sygdomme hvad økonomiske konsekvenser for samfundet angår. Især sygefravær hos erhvervsaktive og forbrug af sundhedsydelser antages at få stor økonomisk betydning. Ligeledes er det vist, at diagnosticering og etablering af en sufficient behandling er af afgørende betydning for at afkorte sygefravær.

Konsekvenserne for individet er alvorlige, idet depression påvirker livskvalitet for såvel patienten som for familien. Den standardiserede mortalitetsrate for depressive for død ved ulykkestilfælde, for død af naturlige årsager og selvmord er klart forhøjet, idet den er henholdsvis 1,4, 1,7 og 19,7.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Diagnosticering

Det antages, at de praktiserende læger og speciallæger i psykiatri behandler omkring 90% af alle depressioner, der diagnosticeres. De resterende behandles ambulant eller under indlæggelse på de psykiatriske afdelinger. Antallet af patienter, som behandles af andre faggrupper, f.eks. psykologer, er ukendt. Mange depressive kommer dog ikke i behandling, da de enten ikke søger læge eller fejldiagnosticeres, når de henvender sig hos deres læge. I erkendelse heraf har der igennem de seneste ti år været fokuseret på efteruddannelse af praktiserende læger, men disse tiltag har i de fleste tilfælde haft regional karakter, og en national strategi er endnu ikke fastlagt.

Diagnosen depression stilles i dag ved hjælp af ICD-10-kriterierne for depression. Samtidig bør fysiske og andre psykiske lidelser, f.eks. demens, misbrug, psykoser og alvorligere personlighedsforstyrrelser, udelukkes. Det er vores indtryk, at anvendelsen af systematiske diagnostiske redskaber f.eks. Present State Examination ikke er særlig udbredt i den daglige klinik.

Akut farmakologisk behandling

Inden for de seneste år er der udarbejdet flere kliniske retningslinjer for behandling af depression. Dansk selskab for almen medicin og Sundhedsstyrelsen har udgivet vejledninger, hvori der især fokuseres på behandling af depression i almen praksis. Institut for Rationel Farmakoterapi har udgivet et nummer af Rational Farmakoterapi, hvori den medicinske behandling af depression beskrives [1], og en revideret version er på vej i løbet af 2007.

Et gennemgående træk i de fleste af disse retningslinjer er, at man efterhånden ikke længere betragter depression som én sygdom, men har erkendt, at der findes undergrupper af sygdommen, hvilket har særdeles vigtige behandlingsmæssige konsekvenser.

Ved depressioner af let til moderat grad er der evidens for effekten af nyere antidepressiva f.eks. de selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI). Forskellen mellem placebo og SSRI-behandling er dog beskeden og i størrelsesordenen to point på Hamiltons Depressionsskala [2]. I et nyt naturalistisk studie med citalopram fandt man, at kun 28% af deltagerne opnåede remission, det vil sige symptomfrihed, efter op til 14 ugers behandling [3]. Effektmæssigt set er der næppe den store forskel de enkelte SSRI-præparater imellem. Ikke desto mindre tyder den foreliggende litteratur på, at escitalopram er lidt mere effektivt end andre SSRI-præparater [4], men flere undersøgelser er påkrævet, inden der kan drages endelige konklusioner.

Der findes kun få undersøgelser, hvori man sammenligner nyere antidepressiva med andre behandlingsformer, men i en undersøgelse fra 1989 blev der påvist stort set samme effekt af psykoterapi (kognitiv og interpersonel terapi), placebo og antidepressiv behandling ved behandling af lettere depressioner, hvorimod antidepressiv behandling var bedst ved sværere depressioner.

Faktaboks

Depression er en af verdens dyreste sygdomme

Depression øger risikoen for død ved ulykkestilfælde, af naturlige årsager og ved selvmord

Antidepressiv behandling virker bedre end placebo, om end forskellen er mindre end hidtil antaget

Ved svær, melankoliform depression virker tricykliske antidepressiva bedre end selektive serotoninoptagelseshæmmere

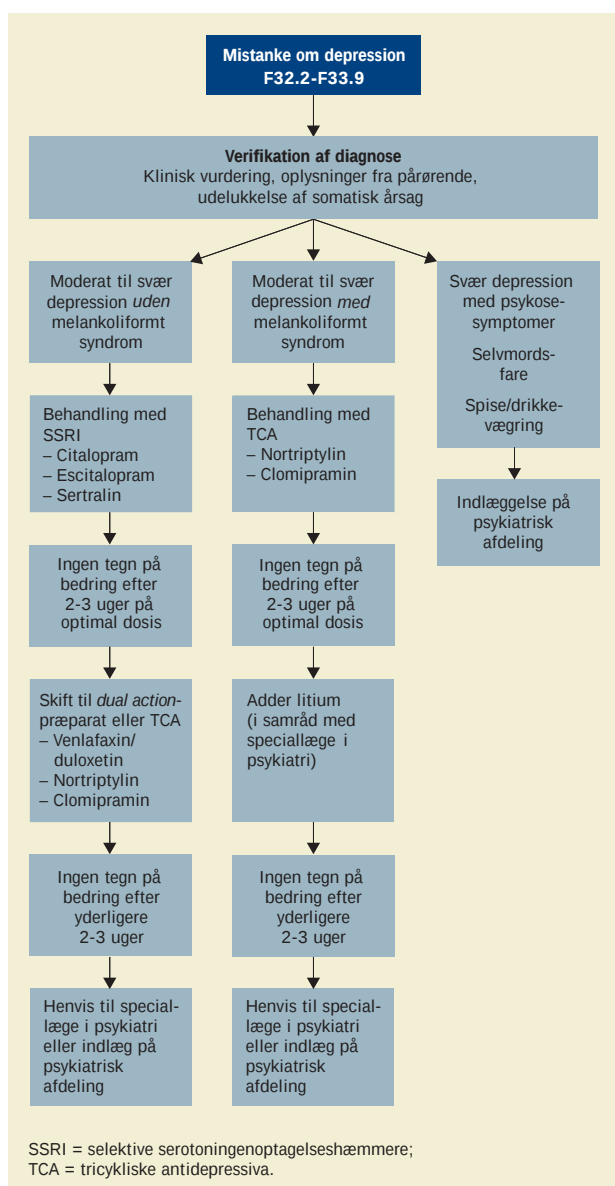
Langtidsbehandling med antidepressiva virker forebyggende på tilbagefald af depression

Ved svær depression med melankoliformt syndrom (endogen depression) er tricykliske antidepressiva (TCA) den mest virksomme medikamentelle behandling [5]. Frygten for bivirkninger ved TCA-behandling er overdrevet og skyldes til dels den massive markedsføring af nyere antidepressiva, hvor det ofte er blevet hævdet, at TCA er kardiotoxisk og har mange bivirkninger i forhold til de nyere antidepressiva. Begge dele er til dels forkert. TCA er kun kardiotoxisk i overdosis, og hos patienter med allerede eksisterende overledningsforstyrrelser og grenblok forværres elektrokardiogramforandringerne oftest. Ved korrekt anvendelse er behandlingen dog sikker og effektiv, og de bivirkninger, som forekommer (f.eks. mundtørhed, forstoppelse og svedtendens), er ofte mindre invaliderende end de seksuelle bivirkninger samt den sedation og vægtøgning, som ses ved behandling med nyere antidepressiva. TCA giver mere svimmelhed end SSRI'erne, men trods dette er faldtendensen hos ældre ikke forskellig ved behandling med et nyere medikament. Hos meget gamle og svækkede mennesker, hos personer med alvorligere iskæmisk hjertesygdom og hos personer med alvorligere forstyrrelser af hjerterytmen bør man dog være meget forsigtig med TCA-behandling.

Ved depression med psykosesyntomer (psykotisk depression) er den mest virksomme medikamentelle behandling TCA i monoterapi. Vi er klar over, at dette udsagn er kontroversielt, men resultaterne af den nyeste forskning i behandling af psykotisk depression støtter behandling med TCA alene [6]. Hvis monoterapi med TCA ikke er tilstrækkelig, kan der suppleres med et antipsykotisk lægemiddel.

Elektrokonvulsiv terapi (ECT) er den mest effektive behandling af sværere former for depression, herunder depression med psykosesyntomer. Brugen af ECT er faldet noget gennem de seneste godt 20 år, men ECT har i høj grad fortsat en plads i depressionsbehandlingen af hospitalsindlagte patienter i Danmark. Således blev der i 1999 givet 16.306 behandlinger til 1.710 patienter i Danmark og i en opgørelse fra

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL



Figur 1. Algoritme for medikamentel antidepressiv behandling i almen praksis udviklet af Psykiatrisk Afdeling, Odense Universitetshospital, praksiskon-sulenterne i Fyns Amt og Enheden for Almen Medicin, Institut for Sundhedsstjenesteforskning, Syddansk Universitet.

2002 blev det konkluderet, at kvaliteten af ECT-behandling i Danmark er høj. Antidepressiv behandling bør altid ledsages af en regelmæssig opfølgning, f.eks. hver 14. dag i starten af behandlingen. Her kan lægen støtte patienten med samtaler om sygdommen og behandlingen, hvilket er med til at øge kom-pliansen. Som konsekvens af ovenstående er der udviklet algoritmer for medikamentel antidepressiv behandling i almen praksis (**Figur 1**) og til brug ved behandling på hospital [7].

Forebyggende behandling

Den forebyggende effekt ved langtidsbehandling med TCA er veldokumenteret. Derimod er den forebyggende effekt af

nyere antidepressiva utilstrækkeligt belyst, men der foregår i øjeblikket en dansk undersøgelse (Danish University Anti-depressant Group) med henblik på at undersøge den forebyggende effekt af både ældre og nyere antidepressiva.

Selvmod og antidepressiv behandling

Det har været mere end antydnet, at behandling med SSRI øger risikoen for selvmord og selvmordsforsøg. Den nyeste forskning inden for området, omfattende 82.285 behandlingsforløb, viser dog, at denne påstand med stor sandsynlighed ikke er sand [8]. Børn og unge, som behandles med nyere antidepressiva, har tilsyneladende en lidt forhøjet risiko for udvikling af selvskadende adfærd, selv om datamængden på dette felt er begrænset [9]. Forsigtighed må derfor tilrådes, når antidepressiv behandling anvendes til børn og unge.

Perspektiver

Den viden, vi har i dag om medicinsk behandling af depression, tyder på, at forskellige undertyper af sygdommen skal behandles forskelligt. Denne viden stammer i høj grad fra analyser af eksisterende data, og det må derfor anbefales, at der i fremtiden udføres prospektive studier med det formål endeligt at fastslå, hvordan en individuel behandlingsstrategi fastlægges for den enkelte patient. Kombinerede psykopatologiske og psykofarmakologiske studier, hvori man forsøger at fastslå, hvilken fænotype/depressionstype der responderer bedst på forskellige behandlingsformer, må anbefales. Sådanne studier kan delvist foregå i naturalistiske rammer, og her vil kliniske databaser med beskrivelse af psykopatologi, behandlingstype og effekt af behandlingen være et godt udgangspunkt. Der er et stort behov for, at sådanne studier foregår i akademiske miljøer, fri af kommercielle interesser. Sundhedsstyrelsen anbefaler, at der oprettes specialiserede klinikker med henblik på behandling af komplicerede tilfælde [10], og det forekommer naturligt, at sådanne klinikker samtidig kunne være drivkraften bag regional og national forskning.

Nye medikamentelle behandlingsformer, som undersøges, er f.eks. glukokortikoidreceptorantagonister, substans P-antagonister, *cortico releasing factor*-antagonister, glutamatan-agonister, phosphodiesterase 4-inhibitorer og kombinationsbehandling med 5HT2A-antagonister og SSRI. Mange af disse præparater er kun nået til fase 1- og fase 2-undersøgelser, og i de kommende år vil vi få svar på, om de får en plads i behandlingen af depression.

Klinisk forskning inden for ECT-behandling er et forsømt område i Danmark, og behovet for at styrke uddannelse og forskning inden for dette vigtige område er stort. Blandt andet fortjener forhold vedrørende elektrodeplacering, strøm-mængde, elektroencefalografimonitoring og kognitive bi-virkninger meget større opmærksomhed. Den kliniske værdi af transkranial magnetisk stimulation og vagusstimulation er i øjeblikket under udforskning blandt andet i Danmark.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Farmakoepidemiologiske studier vedrørende anvendelse af antidepressiva kan få stor betydning for ordinationspraksis og efteruddannelse.

Grundforskningen inden for området vil med stor sandsynlighed udvikle sig hastigt og bygge videre på allerede eksisterende forskning inden for neurobilleddannelse samt biologisk og genetisk/farmakogenetisk forskning.

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

Antaget: 18. december 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Stage KB. Depression. Rationel Farmakoterapi 2001;12:1-4.
2. Kirsch I, Moore TJ, Scoboria A et al. The emperor's new drugs: an analysis of antidepressant medication data submitted to the U.S. Food and Drug Administration. APA Journals – Prevention & Treatment 2002;5. <http://content.apa.org/journals/pre/5/1/23>.
3. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR et al. Evaluation of outcomes with

- citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. Am J Psychiatry 2006;163:28-40.
4. Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. J Psychiatry Neurosci 2006;31:122-31.
5. SBU – Statens beredning for medicinsk utvärdering. Behandling av depressionssjukdomar. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 2004.
6. Wijkstra J, Lijmer J, Balk FJ et al. Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2006;188:410-5.
7. Stage KB, Casier P, Trosko O. Depression. Ugeskr Læger 2004;166:1311-3.
8. Simon GE, Savarino J, Operskalski B et al. Suicide risk during antidepressant treatment. Am J Psychiatry 2006;163:41-7.
9. Dubicka B, Hadley S, Roberts C. Suicidal behaviour in youths with depression treated with new-generation antidepressants: meta-analysis. Br J Psychiatry 2006;189:393-8.
10. Kessing LV, Hansen HV, Hougaard E et al. Forebyggende ambulant behandling ved svær affektiv lidelse (mani og depression) – en medicinsk teknologivurdering. København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2006.

Genetiske variationers betydning for effekten af selektive serotoninoptagelseshæmmere

1. reservelæge Jens O. Drachmann Bukh,
1. reservelæge Camilla Bock, professor Niels Peter Ole Mors & professor Lars Vedel Kessing

Rigshospitalet, Psykiatrisk Klinik, og
Psykiatrisk Hospital i Århus, Center for Psykiatrisk Grundforskning

Der er udbredt praksis og god evidens for medicinsk behandling af depressiv sindslidelse. 30-40% af patienterne har dog ikke tilfredsstillende terapeutisk udbytte af en given behandling, og hverken demografiske, kliniske eller biologiske parametre er tilstrækkelige til at forudsige det individuelle behandlingsrespons.

Inden for farmakogenetikken studeres sammenhænge mellem genetiske variationer og lægemidlers virkninger og bivirkninger. Viden om den genetiske baggrund for variationen i behandlingseffekt kan muligvis være et bidrag til, at man kan forudsige resultatet af farmakologisk intervention ved psykiske lidelser og dermed målrette behandlingen til den enkelte patient.

Vi gør nedenfor status over undersøgelser af associationer mellem genetiske variationer med relation til serotonin-systemet og effekten af selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI). Farmakokinetiske aspekter, f.eks. forskelle i nedbrydning af lægemidler som følge af genetiske variationer i leverenzym, indgår ikke.

En polymorfi i et gen angiver her forekomsten af mindst to genvarianter, som begge findes med en vis hyppighed i populationen.

Serotonintransporteren

Serotonintransporteren (5-HTT) er angrebepunkt for lægemidler med serotoninoptagelseshæmmende virkning. Genet for serotonintransporteren indeholder en polymorfi i promotorregionen, *5-HTT-linked polymorphic region* (5-HTTLPR). 5-HTTLPR er forbundet med forskelle i genekspression: Den lange variant (l) medfører større transkriptionel aktivitet og basal aktivitet af transporteren end den korte allel (s). *Smeraldi et al* [1] rapporterede i 1998 første gang om en association mellem 5-HTTLPR og respons på antidepressiv medicin. Patienter, som havde den lange allel (l-l eller l-s), responderede bedre på fluvoxamin end patienter med to korte alleller (s-s). I flere andre undersøgelser har man siden genfundet lignende observationer, nemlig hurtigere eller bedre effekt af SSRI hos bærere af den lange allel [2, 3]. Den prædiktive værdi af de genetiske variationer er dog beskeden; det er anslået, at 5-HTTLPR er årsag til omkring 7% af variansen i responsrate [4].

Det er endnu uafklaret, i hvilket omfang sammenhængen mellem 5-HTTLPR og behandlingsrespons er specifik for SSRI. I et mindre studie med patienter over 60 år var genotypen l-l associeret med større symptomreduktion på Hamiltons depressionskala efter to ugers fluoxetinbehandling, mens