

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Antipsykotika

Ved depression med psykosesyntomer kan det være nødvendigt at anvende et antipsykotikum sammen med den antidepressive behandling. Brugen af nyere atypiske antipsykotika under graviditet må generelt frarådes på grund af de ringe erfaringer med disse præparater. Chlorpromazin, prochlorperazin og perphenazin kan anvendes under graviditeten [10]. Der er ikke øget risiko for medfødte misdannelser ved anvendelse af disse præparater, men efter fødslen kan der hos barnet ses symptomer i form af ekstrapyramidale symptomer, f.eks. motorisk uro, øget tonus, tremor og spasticitet, specielt ved anvendelse af chlorpromazin [10].

Chlorpromazin, prochlorperazin og perphenazin kan anvendes under amning, hvis barnet observeres grundigt [10].

Konklusion

Medicinsk behandling af depression under graviditeten og i ammeperioden er ofte vanskelig og kræver en betydelig og opdateret viden om psykofarmakologi. Medicinsk behandling kan indledes, når andre behandlingsmuligheder, f.eks. kognitiv terapi, er udtømte, eller når depressionen er så svær, at det skønnes uforsvarligt at undlade antidepressiv behandling. **Figur 1** viser en algoritme, som kan anvendes af læger uden specialistviden, når medicinsk behandling af depression hos gravide og ammende skal iværksættes. En mere detaljeret vejledning som er rettet mod specialister kan hentes på: www.regionssyddanmark.dk/wm211008.

Hvis man skal påbegynde en behandling under en graviditet eller hos en kvinde med graviditetsønske, er det en fordel

at vælge et præparat, der kan bruges både under graviditet og under amning.

Medicinsk antidepressiv behandling bør foregå i tæt samarbejde mellem egen læge, psykiater, obstetriker og pædiater, og dette samarbejde skal indledes, så snart behandlingen iværksættes.

Hvis den medicinske behandling øger risikoen for komplikationer hos det nyfødte barn, anbefales det, at fødslen foregår på et hospital med et neonatologisk beredskab.

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

Antaget: 28. januar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Marter LJ et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;354:579-87.
2. www.janusinfo.se/lmcms/servlet/GetDoc?meta_id=7909/ Paroxetin under tidlig graviditet och hjertfel hos barnet /dec 2006.
3. Møller M. Rationel Farmakoterapi 2006;7:4.
4. Sanz EJ, De-Las-Cuevas C, Kiuru A et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome. *Lancet* 2005; 365:482-7.
5. Hallberg P, Sjoblom V. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breastfeeding. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:59-73.
6. Einarson A, Fatoye B, Sarkar M et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine. *Am J Psychiatry* 2001;158:1728-30.
7. Eberhard-Gran M, Eskild A, Opjordsmoen S. Treating mood disorders during pregnancy. *Drug Saf* 2005;28:695-706.
8. Vivien KB, Suri R, Altshuler L et al. The use of psychotropic medications during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 2001;158:1001-9.
9. Bauer M, Forsthoef A, Baethge C et al. Lithium augmentation therapy in refractory depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253:132-9.
10. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004;161:608-20.

Psykologisk behandling af depression

Professor Esben Hougaard & overlæge Martin Balslev Jørgensen

Psykologisk Institut, Aarhus Universitet, og Psykiatrisk Klinik, Rigshospitalet

Patienter med lette til moderate depressive tilstande (neurotisk depression) har altid været en central målgruppe for psykologisk behandling eller psykoterapi, og i en repræsentativ amerikansk befolkningsundersøgelse fra 1997 fandt man, at næsten 40% af personer, der var i psykoterapi, angav depression som henvendelsesgrund, en fordobling i forhold til 1987 [1]. Der findes efterhånden over 200 kontrollerede undersøgelser af virkningen af psykoterapi ved unipolar depression, og området har været genstand for adskillige systematiske

oversigter og metaanalyser, inklusive to nye, særdeles grundige medicinske teknologivurderinger [2, 3].

Psykoterapiformer

Der er mange forskellige former for psykoterapi, men de fleste psykologer og psykiatere anvender metoder fra en eller flere af følgende terapiretninger: 1) psykodynamisk eller psykoanalytisk terapi, 2) kognitiv terapi eller kognitiv adfærdsterapi (KAT), 3) humanistisk eller oplevelsesorienteret psykoterapi og 4) kommunikationsterapi eller systemisk familierapi. Psykoterapi har traditionelt været anvendt uspecifikt over for nervøse tilstande, men der er inden for de seneste tredive år udviklet depressionsspecifikke terapiformer, mest markant i form af *Becks* kognitive adfærdsterapi og *Klerman* og *Weissmans* interpersonelle psykoterapi. I KAT anvender man adfærdsaktivering og metoder til at ændre negative tankemøn-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Større, sammenlignende undersøgelser af psykoterapi og medicin.

Undersøgelse	Patienter	Grupper	Procentdel af patienter med remission	Varighed	Hovedresultater
1. <i>Elkin</i> (1989)	239 ambulante patienter, HamD ₁₇ ≥ 14 (M = 19,5), 70% kvinder	1. KAT 2. Interpersonel terapi 3. Imipramin 4. Pilleplacebo	1. 36 ^a 2. 43 ^a 3. 42 ^a 4. 21 ^a	16 uger	Tilsvarende virkning af de aktive behandlingsformer. Bedre virkning af medicin ved sværere depression ved to centre (ud af tre) uden tradition for psykoterapi
2. <i>Hollon</i> (1992)	107 ambulante patienter, HamD ₁₇ ≥ 14 (M = 23,8), 80% kvinder	1. KAT 2. Imipramin 3. Kombination	1. 33 ^a 2. 32 ^a 3. 52 ^a	12 uger	Kombination = KAT = medicin. Tendentielt bedre virkning af kombinationsbehandling
3. <i>Hautzinger</i> (1996)	191 nonmelankoliforme patienter, 75 indlagte, HamD ₂₁ ≥ 20 (M = 24,2), 61% kvinder	1. KAT 2. Amitriptylin 3. Kombination	1. 41 ^b 2. 34 ^b 3. 48 ^b	8 uger	Kombination = KAT = medicin
4. <i>Schulberg</i> (1996)	276 patienter i almen lægepraksis, HamD ₁₇ ≥ 13 (M = 23,1), 83% kvinder	1. Interpersonel terapi 2. Nortriptylin 3. Sædvanlig behandling	1. 46 ^c 2. 48 ^c 3. 18 ^c	8 måneder	Medicin = interpersonel terapi > sædvanlig behandling hos lægen (der blev informeret om diagnosen)
5. <i>Keller</i> (2000)	681 ambulante patienter med kronisk depression, HamD ₂₄ ≥ 20 (M = 27), 65% kvinder	1. KAT 2. Nefazedon 3. Kombination	1. 33 ^d 2. 29 ^d 3. 58 ^d	12 uger	Kombination > KAT = medicin
6. <i>DeRubeis</i> (2005)	240 ambulante patienter med sværere depression, HamD ₁₇ ≥ 20 (M = 23,4), 59% kvinder	1. KAT 2. Paroxetin 3. Pilleplacebo	1. 40 ^c 2. 46 ^c 3. (ikke oplyst)	16 uger placebo i 8 uger	Medicin = KAT > pilleplacebo. Bedre virkning af medicin ved det ene center (ud af to) med mindre erfarne terapeuter
7. <i>Dimidjian</i> (2006)	241 ambulante patienter, HamD ₁₇ ≥ 14 (M = 20,7), 66% kvinder	1. KAT 2. Adfærdsaktivering 3. Paroxetin 4. Pilleplacebo	1. 42 ^c 2. 49 ^c 3. 27 ^c 4. (ikke oplyst)	16 uger placebo i 8 uger	Medicin > placebo ved svære (men ikke ved lette) tilfælde. Adfærdsaktivering = medicin = KAT. Adfærdsaktivering = medicin > KAT ved svære tilfælde på kontinuerede, men ikke på dikotome effektmål

Alle resultater er angivet ud fra *intention to treat*-analyser, dvs. i forhold til alle inkluderede patienter. HamD_{17/21/24} = 17-, 21- og 24-item-versioner af Hamilton Depressionskala; M = middelværdi; KAT = kognitiv adfærdssterapi. Kriterier for remission: a) HamD₁₇ ≤ 6; b) HamD₂₁ ≤ 9 + Beck Depression Inventory ≤ 9; c) HamD₁₇ ≤ 7; d) HamD₂₄ ≤ 8.

stre (såkaldt kognitiv omstrukturering). Interpersonel psykoterapi er en psykodynamisk inspireret terapiform, hvor man fokuserer på aktuelle mellem menneskelige problemområder. Begge terapiformer er korttidsterapi, typisk med 12-20 terapi-sessioner. De ligner hinanden derved, at terapeuten aktivt strukturerer terapien, anvender undervisning (psykoedukation) og målretter interventionerne mod aktuelle psykologiske årsagsmekanismer.

Virkningen af psykoterapi

Systematiske oversigtsværker samstemmer i konklusionen, at først og fremmest KAT, men også i nogen grad interpersonel psykoterapi er dokumenteret at være virksomme over for ambulante tilfælde af unipolar depression [2-4]. Det er ikke helt afklaret, om man med disse depressionsspecifikke psykoterapiformer opnår bedre virkning end med andre målrettede og strukturerede terapeutiske metoder (der er få sammenlignende studier). I alle metaanalyser finder man dog større numerisk effekt af KAT end af ikkeadfærdsmæssige metoder [2]. Det er heller ikke afklaret, hvilke aspekter af behandlingen der er virksomme. Man har i to velkontrollerede undersøgelser fundet, at man med ren adfærdsaktiveringsterapi opnår tilsvarende virkning som med KAT med både adfærdsaktive-

ring og kognitiv omstrukturering, hvilket kan stille spørgsmålstegn ved betydningen af de kognitive metoder [5].

Psykoterapi i forhold til medicin

Generelt opnår man med depressionsspecifik psykoterapi tilsvarende virkning som med medicin over for ambulante tilfælde af unipolar depression [2, 3, 6]. **Tabel 1** omhandler syv større, velkontrollerede sammenlignende undersøgelser. Tabellen omfatter alle sammenlignende undersøgelser af høj metodisk kvalitet med voksne patienter, formel depressionsdiagnose (major depression), n > 100 og flere end 12 terapi-sessioner, som ikke omhandler særpopulationer (f.eks. ældre, minoritetsgrupper og patienter med samtidig legemlig sygdom).

I alle undersøgelser fandt man tilsvarende akutvirkning af psykoterapi (KAT, interpersonel psykoterapi eller adfærdsaktiveringsterapi) som af medicinsk behandling. Virkningen er moderat i og med, at mindre end halvdelen af alle patienter i undersøgelserne opnåede remission, dvs. var omtrent uden depressive restsymptomer efter behandlingen. Tallene bliver naturligvis større, nemlig 50-70%, hvis opgørelsen omhandler respons (≥ 50% symptomreduktion) eller omhandler patienter, som fuldførte behandlingen.

Sværhedsgrad

Inden for variationer i studierne ser sværhedsgrad ikke ud til at have indflydelse på resultatet (jf. dog nedenfor); med psykoterapi opnår man almindeligvis lige så gode resultater som med medicin ved sværere som ved lettere tilfælde [2, 3, 6].

De fleste patienter i de sammenlignende undersøgelser har værdier på Hamilton depressionsskala/HamD (17-item- versionen) på 15-25, og sværere tilfælde er patienter med HamD-score ≥ 20 (HamD-score på 20-25 anses ofte for at være udtryk for moderat depression).

Det kan dog bemærkes, at der i to multicenterundersøgelser (nr. 1 og nr. 6 i Tabel 1) var forskelle mellem centrene, der kan forklares med, at terapeuter med mindre erfaring og ekspertise opnåede dårligere resultater, end der blev opnået ved behandling med medicin, over for sværere depression. Det er en nærliggende antagelse, at terapeutisk kompetence spiller en større rolle ved behandling af svære tilfælde. I en undersøgelse (nr. 7 i Tabel 1) fandt man dårligere virkning af KAT end af medicin eller ren adfærdsaktiveringsterapi ved sværere depression på kontinuerte symptomskalaer, men ikke på dikotome effektmål (bedrede/ikkebedrede). Kvaliteten af KAT blev her vurderet som mindre god af et hold bedømmere, men ikke af et andet.

Der er ingen dokumentation for virkning af psykoterapi alene hos patienter med de sværeste depressioner, herunder indlagte eller psykotiske tilfælde [4, 6]. Bemærk, at vurderingen af, om psykoterapi er egnet over for svære tilfælde, naturligvis afhænger af, hvad man mener med »svær depression«, der kan variere fra HamD-værdier ≥ 18 til ≥ 30 .

Prognostiske patientvariabler

Patientvariabler i form af lidelsens sværhedsgrad, komorbiditet med andre psykiske lidelser, personlighedsforstyrrelser eller somatiske sygdomme, biologiske markører for »endogenitet« (f.eks. søvnforstyrrelser eller afvigende resultat af *dexametason suppression test*), neuropsykologiske forstyrrelser, antallet af tidligere episoder og kroniske symptomer (herunder dystymi) er forbundet med dårlige resultater af psykoterapi. Det er imidlertid empirisk uafklaret, om variablerne vil kunne spille en rolle for valget mellem psykoterapi og medicin. Der er ingen dokumentation for betydningen af køn eller alder, og psykoterapi er også fundet at være virksom over for børn, unge og ældre med depression.

I en stor undersøgelse (nr. 5 i Tabel 1) af en særlig form for KAT (*cognitive behavioural analysis system of psychotherapy*) og medicin (nefazodon) over for kronisk depression fandt man, at patienter med traumatiske barndomsoplevelser (der var særdeles udbredte i stikprøven) havde væsentligt dårligere udbytte af medicinsk behandling alene (32% remitterede) end af psykoterapi eller kombinationsbehandling (hhv. 48% og 52% remitterede) [7]. Resultatet er meningsfuldt, men foreløbig enkeltstående.

Virkningens holdbarhed

Generelt tyder forskningen på, at virkningen af KAT er holdbar ud over terapiforløbet og således kan forebygge tilbagefald, i hvert fald på kortere sigt [2-4, 6]. I en oversigt [6] fandt man signifikant bedre virkning og/eller mindre tilbagefald efter KAT end efter tidsbegrænset medicin over for ambulante depressive patienter ved opfølgningstidspunkter efter 1-2 år i fem ud af syv undersøgelser. På nær en er undersøgelserne imidlertid naturalistiske uden kontrol af behandling i opfølgningsperioden.

I en ny, stor undersøgelse (nr. 6 i Tabel 1) med kontrolleret opfølgning over et år efter akutbehandling [8] sammenlignede man: 1) paroxetin aftrappet efter den akutte behandlingsfase på fire måneder, 2) KAT i akutfasen og op til tre *booster*-sessioner under opfølgning og 3) paroxetin i hele perioden over i alt 16 måneder. Antal patienter med stabil respons i opfølgningsperioden fordelte sig således: gruppe 1: 16%; gruppe 2: 37%; gruppe 3: 27% (kun forskellen mellem gruppe 1 og gruppe 2 er signifikant).

Der er dog også rapporteret om et betydeligt tilbagefald efter KAT; 20-40% inden for et år if. en oversigt [6]. Psykologisk korttidsbehandling er således ikke nogen garanti mod tilbagefald.

Kombinationsbehandling

Generelt er der ikke dokumentation for bedre virkning af kombinationsbehandling med både KAT og medicin end af monoterapi med KAT alene [6, 9]. Mange undersøgelser omhandler dog lettere depression, og her opnår placebogrunder også bemærkelsesværdig fremgang, hvilket kan give anledning til en loftseffekt.

Der er imidlertid tiltagende dokumentation for, at man med kombinationsbehandling opnår bedre virkning end med monoterapi over for sværere eller kroniske tilfælde, eller hvor der er tale om mange tidligere depressive episoder [3, 6, 9, 10]. I alle tre undersøgelser med kombinationsbehandling i Tabel 1 (nr. 2, 3 og 5) opnåede man med denne behandling noget bedre virkning end med medicin eller psykoterapi alene, selv om forskellen kun var signifikant i et tilfælde (nr. 5).

Sekventiel kombination

Sekventiel eller forskudt kombinationsbehandling, hvor metoderne anvendes på skift eller den ene behandlingsform efter et stykke tid supplerer den anden, er almindelig i daglig klinisk praksis. Således kan der tilføjes psykoterapi efter utilfredsstillende virkning af medicin og vice versa. Man har i en række undersøgelser fundet bedre virkning eller mindre tilbagefald ved at tilføje KAT efter indledende behandling med medicin [6, 9, 10]. I to nyere undersøgelser foretaget af *Teasdale et al* har man fundet depressionsforebyggende virkning af meditativ opmærksomhedstræning (*mindfulness*-baseret kognitiv terapi) i gruppe over for ikke-deprimerede personer med mindst tre tidligere depressive episoder.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Bipolar sindslidelse

Standardbehandlingen ved bipolare lidelser er medicin, herunder forebyggende, stemningsregulerende medicin, især lithium. Resultaterne af flere nye, store undersøgelser underbygger imidlertid, at psykoedukative terapiformer, herunder familierapi og KAT, som supplement til stemningsregulerende medicin forebygger tilbagefald og nye indlæggelser [10]. Terapiformerne har mange fælles elementer, bl.a. underviser patient og evt. pårørende i lidelse og behandling, der arbejdes med at identificere tegn på tilbagefald og med at løse psykosociale problemer, som følger af sygdommen. Ofte lægges der også vægt på at regulere »sociale rytmer«, tidspunkter for spisning, søvn og samvær med andre mennesker.

Konklusion

Psykoterapi i form af KAT, interpersonel psykoterapi og antagelig også adfærdsaktiveringsterapi er effektive behandlingsformer over for lette til moderate depressioner (HamD-værdier op til omkring 25). Virkningen af KAT ser ud til at være holdbar ud over terapiforløbet. Der er ikke fundet negative virkninger efter sådanne terapiformer, og mange patienter foretrækker psykoterapi frem for medicin. Ved komplicerede eller kroniske depressioner vil psykoterapi kunne forbedre prognosen i forhold til behandling med antidepressiva alene. Resultaterne af nyere undersøgelser underbygger, at psykoedukative terapiformer kan forebygge tilbagefald ved bipolar affektiv lidelse ved samtidig stemningsregulerende medicin.

Det må anses for at være væsentligt, at patienterne får adgang til virksomme psykoterapiformer som led i den samlede indsats mod depressionssygdomme i Danmark.

Korrespondance: *Esben Hougaard*, Psykologisk Institut, Nobelparken, Jens Chr. Skous Vej 4, DK-8000 Århus C. E-mail: esbenh@psy.au.dk

Antaget: 15. november 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Olfson M, Marcus SC, Druss B et al. National trends in the use of outpatient psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2002;159:1914-20.
2. Behandling av depressionssjukdomar: En systematisk litteraturoversikt, Vol. 1-3. Stockholm: Statens Beredning För Medicinsk Utvärdering, Publ. Nr. 166/1-3, 2004. www.sbu.se/sept 2006.
3. Depression: Management of depression in primary and secondary care. National Clinical Practice Guideline Number 23. London: National Institute for Clinical Excellence, 2004. www.nice.org.uk/sept 2006.
4. Balslev Jørgensen M, Dam H, Bolwig T. The efficacy of psychotherapy in non-bipolar depression: a review. *Acta Psychiatrica Scand* 1998;98:1-13.
5. Dimidjian S, Hollon SD, Dobson KS et al. Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *J Cons Clin Psychol* 2006;74:658-70.
6. Hougaard E, Nielsen T. Forholdet mellem psykologisk og medicinsk behandling af depression. I: Bechgaard B, Jensen HH, Nielsen T, red. Forholdet mellem psykologisk og medicinsk behandling af psykiske lidelser. København: Reitzel 2001:94-142.
7. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME et al. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:14293-6.
8. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC et al. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:417-22.
9. Friedman MA, Jerusha B, Leventhal HA et al. Combined psychotherapy and pharmacotherapy for the treatment of major depressive disorder. *Clin Psychol Sci Prac* 2004;11:47-68.
10. Kessing LV, Hansen HV, Hougaard E et al. Forebyggende ambulant behandling ved svær affektiv lidelse (depression og mani) – en medicinsk teknologivurdering. Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter 2006: 6(9). København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2006. www.cemtv.dk/sept 2006.

Elektrokonvulsiv terapi ved behandling af depression

Professor Tom G. Bolwig

Rigshospitalet, Psykiatrisk Klinik

Elektrokonvulsiv terapi (ECT) har været en behandlingsmodalitet i psykiatrien siden 1938, hvor der for første gang med elektrisk stimulation blev induceret epileptiske kramper i behandling af en svært psykotisk patient.

ECT var en videreudvikling af kemisk induceret krampebehandling med injektion af først kamfer, senere pentylen-

tetrazol med meget stor effekt på psykotiske tilstande påvist i 1934. Kemisk krampebehandling fremkaldte svær angst i minutterne op til krampeanfaldet. Elektrisk krampeinduktion medførte øjeblikkelig bevidstløshed, et væsentligt fremskridt mht. oplevelsen af behandlingen. Krampebehandling fik hurtigt en stor udbredelse i Europa og USA. I de første mange år blev »elektrochok« givet umodificeret, og behandlingen medførte ikke sjældent luksationer i større led og kompressionsfrakturer i columna. Med introduktion af moderne anæstesiologiske principper i 1952 grundlagdes, hvad der i dag er substansen i behandlingen: kortvarig anæstesi, muskelrelaksation