

# Længere varighed af ubehandlet depression tyder på en dårligere prognose

Simon Hjerrild & Poul Videbech

## STATUSARTIKEL

Center for Psykiatrisk  
Forskning, Aarhus  
Universitetshospital,  
Risskov

Ugeskr Læger 2014;176:  
V11120667

Depression er en folkesygdom, og omkring 4% af den voksne danske befolkning lider til enhver tid af depression [1]. Ifølge Verdenssundhedsorganisationen, WHO, er depression den sygdom, der i mellem- og højindkomstlande giver anledning til det største tab af sygdomsjusterede leveår [2]. Trods effektiv antidepressiv behandling og remission efter første depressive episode er langtidsprognosen relativt dystert [3, 4], og hos ca. 20% udvikles der kronisk depression; det vil sige, at de opfylder symptomkriterierne for depression uafbrudt gennem en toårig periode [5]. Der eksisterer således et stort behov for at identificere modificerbare risikofaktorer, der kan have betydning for både behandlingsresponsen og for senere relaps eller tilbagefald efter veloverstået behandling; alt sammen med det sigte at forbedre langtidsprognosen for patienter med depression.

Det er en generel klinisk erfaring, at varigheden af ubehandlet depression er en vigtig prognostisk faktor med hensyn til både respons på behandling og på langtidsprognosen efter remission af den depressive episode. At varigheden af ubehandlet sygdom skulle have negative korttids- og langtidseffekter er kendt fra skizofreniforskningen, hvor varigheden af ubehandlet førstegangpsykose er fundet at være associeret til dårligere behandlingsrespons samt højere forekomst af positive og negative symptomer [6, 7], og i et magnetisk resonans-skanningsstudie med patienter med depression har man påvist, at volumen af hippocampus, som er en central neuroanatomisk struktur i vores forståelse af depressionens patogenese, er korreleret til varigheden af ubehandlet de-

pression [8]. Tilsvarende er atrofi af hippocampus fundet at være korreleret til multiple depressive episoder, selvom det ikke sikkert vides, hvad der er årsag, og hvad der er virkning [9].

Det neurobiologiske grundlag for denne kliniske erfaring er illustreret ved *kindling*-hypotesen, der ved affektive sygdomme angiver, at jo flere depressive episoder, man har haft, des kortere er varigheden mellem episoderne (cyklusacceleration), og jo mindre skal der til at udløse endnu en episode (autonomi fra eksterne stressorer). Disse fænomener vil blive tydeliggjort, såfremt depressionen ikke bliver behandlet tilstrækkeligt, og kan tages som udtryk for, at nogle af de neurobiologiske forandringer, og givetvis også psykosociale forandringer, ved depression ikke er fuldt reversible [10].

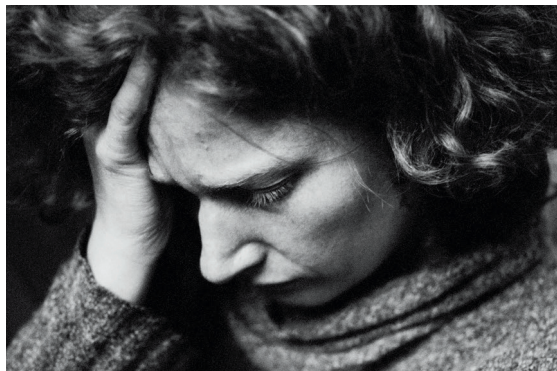
Det er naturligvis ønskeligt, at varigheden af ubehandlet depression er så kort som mulig for at minimere patientens lidelser, men hvis varigheden af ubehandlet depression er en vigtig prognostisk faktor, må det få betydning for omfanget af screening for depression især i primærsektoren, hvor man behandler størsteparten af patienterne med depression.

Formålet med denne statusartikel er at beskrive den foreliggende evidens for sammenhængen mellem varigheden af ubehandlet depression og behandlingsprognosen. PubMed blev anvendt til identifikation af relevante studier. Beskrivelse af søgestrategi kan rekvireres hos forfatterne.

## RESULTATER

Overordnet set defineres varigheden af ubehandlet depression som tidsrummet fra debut af patientens første depressive episode til foranstaltningen af behandling heraf. Man har undersøgt dette i tre studier [11-13]. I et spansk studie undersøgte man 141 patienter, der havde major depression defineret ud fra DSM-IV og ikke havde fået antidepressiv behandling i de seneste seks måneder [11]. De havde ved inklusionen en gennemsnitlig depressionssværhedsgrad på 23,5 point på Hamiltons depressionsskala (HAMD<sub>17</sub>) og var blevet henvist enten fra primærsektoren eller en psykiatrisk skadestue. Patienterne blev fulgt prospektivt i seks uger efter påbegyndelse af behandling med fluoxetin eller citalopram og enten pindolol eller

Ifølge klinisk erfaring er varigheden af ubehandlet depression en vigtig prognostisk faktor med hensyn til respons på antidepressiv behandling, men der eksisterer overraskende lidt forskning på området.



placebo, og udfaldsmålet var respons- og remissionsrate samt tid til respons. Respons blev defineret som en halvering af den initiale HAMD<sub>17</sub>-score og remission som en HAMD<sub>17</sub>-score under 9. Den mediane varighed af ubehandlet depression (VUD) var otte uger, hvorfor patienterne blev opdelt i to grupper med VUD under og over otte uger. Patienterne i gruppen med kort VUD havde en gennemsnitlig depressionsvarighed på 6,9 uger (standarddeviation (SD): 1,8), mens varigheden for gruppen med lang VUD var 13,8 uger (SD: 5,2). Overordnet set havde patienterne med kort VUD signifikant højere responsrate (68% vs. 45,5%), remissionsrate (62,1% vs. 45,3%) og kortere tid til respons end patienterne med lang VUD målt efter seks ugers behandling. Så man specifikt på undergruppen af patienterne med førstegangsdepression ( $n = 83$ ), var kun responsrate og tid til respons signifikant forskellig, når man sammenlignede kort og lang VUD. Hos patienter med tilbagevendende depression observerede man ingen forskelle i udfaldsparametrene mellem kort og lang VUD, hvilket stemmer overens med observationer fra et amerikansk studie med patienter med tilbagevendende depression [14].

I et japansk studie undersøgte man 133 behandlingsnaive førstegangsdeprimerede, der havde en gennemsnitlig HAMD<sub>17</sub>-score på 20,8, før og efter otte ugers behandling med fluvoxamin [12]. Patienterne blev opdelt i fem omtrent lige store grupper efter VUD, således at varigheden af den ubehandlede depression var henholdsvis < 1 måned, 1-2 måneder, 2-3 måneder, 3-6 måneder og > 6 måneder. I alt 56,4% oplevede respons på behandling, 43,6% fik remission, og man fandt, at lang VUD var associeret med lavere respons- og remissionsrater efter otte ugers behandling end kort VUD.

I et nyere dansk kombineret registerstudie og klinisk studie med 270 førstegangsdeprimerede patienter undersøgte man VUD's betydning for opnåelse af remission efter foranstaltningen af farmakologisk antidepressiv behandling [13]. Via Psykiatrisk Centralregister blev patienter, der var indlagt med førstegangsdepression, identificeret og efterfølgende kontaktede med henblik på deltagelse. Der blev udført grundig psykiatrisk udredning med strukturerede interview. Man fandt, at længere VUD var forbundet med signifikant lavere remissionsrate. Patienter med VUD > 6 måneder havde som gruppe signifikant lavere remissionsrate end patienter med VUD ≤ 6 måneder. Der var ikke forskel i remissionsrate hos patienter, der havde henholdsvis VUD ≤ 2 måneder og VUD 2-6 måneder. Dette tyder på, at en VUD > 6 måneder er associeret med dårligere prognose end en kortere VUD, og ingen andre kliniske eller demografiske variable modificerede effekten af VUD på remis-



#### FAKTABOKS

Det er en almen klinisk erfaring, at længere varighed af ubehandlet depression (VUD) er forbundet med dårligere behandlingsresultat.

Evidensen for, at VUD som sådan er årsag til dårligere behandlingsrespons, er begrænset. Området er særligt vigtigt, da VUD er en potentielt modificerbar risikofaktor.

Overordnet set ser det ud som om, at lang VUD er forbundet med dårligere prognose.

Der eksisterer multiple metodologiske problemer i de studier, hvor man har undersøgt problematikken. De er ukontrollerede og i mange tilfælde retrospektive. Dette betyder, at diagnosticeringen og varighedsangivelsen er usikker, og at det kan være svært at skelne mellem effekten af varighed og andre fænomener som *regression to the mean* og spontan remission.

Alligevel må man ud fra den neurobiologiske forskning konkludere, at det er sandsynligt, at ubehandlet depression kan forværre prognosen.

sionsraterne fraset depressiv personlighedsstruktur, hvor der var en overvægt i gruppen med kort VUD. Særligt interessant i denne sammenhæng er, at man opgjorde betydningen af depressionssværhedsgraden på forholdet mellem varigheden af ubehandlet depression og remission i forbindelse med antidepressiv behandling og fandt, at dette ikke havde betydning.

I andre studier [15-19] har man undersøgt blandede grupper af patienter med henholdsvis førstegangsdepression og tilbagevendende depressive episoder, og her vanskeliggjordes tolkningen af resultaterne, da andre risikofaktorer kan gøre sig gældende senere i sygdomsforløbet, og eventuel forebyggende behandling rummer metodologiske problemer. I et større prospektivt, naturalistisk japansk studie med 90 patienter med enten førstegangsepisode eller tilbagevendende unipolar depression undersøgte man, om man ud fra VUD kunne forudsige remissionsraten efter antidepressiv behandling [15]. Patienterne, der ikke havde fået antidepressiv behandling i tre måneder inden inklusionen, havde en gennemsnitlig HAMD<sub>17</sub>-score på 20,2 og blev fulgt i 24 måneder. 87% oplevede remission i løbet af den toårige followup, men man fandt ingen sammenhæng mellem VUD og tiden til remission. Samme gruppe undersøgte patienterne efter seks år, men varigheden af ubehandlet depression ved indeksepisoden havde ingen prædiktiv værdi for forekomsten af relaps [16]. Scott *et al* [20] påviste, at tidsrummet fra depressionens opståen til foranstaltningen af adækvat antidepressiv behandling var korreleret med varighed til remission. I et tilsvarende studie fandt man, at patienter, der ikke havde oplevet remission ved 12-måneders-followup, havde længere VUD end patienter, der havde opnået remission [21]. I yderligere retrospektive studier har man endvidere fundet, at patienter med lang VUD havde længere sygdomsvarighed, var yngre ved første sygdomsepisode og havde flere tilbagefald [17-19].

## DISKUSSION

Det er en klinisk erfaring, at langvarig ubehandlet depression er associeret til dårligt behandlingsrespons og alvorlig prognose. Imidlertid foreligger der relativt få videnskabelige studier af dette, og de studier, der foreligger, er ikke entydige i deres resultater. Det skyldes bl.a., at undersøgelser, hvor man entydigt kan bevise hypotesen, ikke kan udføres af etiske grunde. På baggrund af de få undersøgelser, der findes på området, ser det dog ud som om, at længere VUD er forbundet med en længere tid til behandlingsrespons og nedsat forekomst af remission. Det er imidlertid vanskeligt at vurdere underliggende årsag-virknings-sammenhænges bidrag til denne observation, primært pga. studiernes metodologiske svagheder.

For det første er det vanskeligt retrospektivt at vurdere, hvornår en patient formelt opfyldte kriterierne for depression, da sygdommen kan have en gradvis udvikling. At måle fra symptomdebut kan være både upræcist og misvisende. Patienter med svær depression kan pga. sygdommens symptomatologi angive en længere depressionsvarighed, end der reelt foreligger, og patienter med svær kognitiv påvirkning kan have svært ved at redegøre for tidspunktet for symptomdebut.

For det andet er studierne ukontrollerede, hvilket betyder, at man ikke kan skelne behandlingsrespons fra *regression to the mean* eller spontan remission. Sidstnævnte er et problem, da sandsynligheden for spontan remission er større, jo kortere depressionen har varet, for efterfølgende at mindske, jo længere depressionen varer [22, 23]. Således vil patienter med en kort VUD, uanset efterfølgende behandling, have en bedre prognose end patienter med længere VUD, udelukkende pga. en højere spontan remissionsrate. Den spontane remissionsrate i studier med indlagte patienter vil erfaringsmæssigt være af mindre betydning end hos ambulante patienter med let til moderat depression. Dog tyder resultaterne i [13] på, at spontan remission ikke er af afgørende betydning i denne sammenhæng, da man fandt, at sværhedsgraden af depression ikke modulerede forholdet mellem varigheden af ubehandlet depression og remission efter antidepressiv behandling.

I studier, hvor effekten af utilstrækkeligt behandlet depression undersøges, er der også problemer med at registrere varigheden validt, idet disse studier ofte er af retrospektiv karakter, og pga. usikkerhed om kompliance er det usikkert, hvilken dosis patienten rent faktisk har indtaget inden inklusionen.

## KONKLUSION

Trods de nævnte metodologiske problemer er det rimeligt at konkludere, at længere VUD er forbundet

med en dårligere prognose. Det vil sige, at patienter, der har gået længe med en ubehandlet depression, har nedsat sandsynlighed for at respondere på antidepressiv behandling og opleve remission af deres depressive symptomer. Den underliggende årsag her til er uklar, men der er sandsynligvis tale om en kombination af nedsat respons på behandling og muligvis nedsat spontan remissionsrate; forskningen har peget på mulige neurobiologiske mekanismer bag dette.

**KORRESPONDANCE:** Simon Hjerrild, Center for Psykiatrisk Forskning, Aarhus Universitetshospital, Risskov, Skovagervej 2, 8240 Risskov.  
E-mail: simon@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 15. januar 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 3. juni 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

- Olsen LR, Mortensen EL, Bech P. Prevalence of major depression and stress indicators in the Danish general population. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109:96-103.
- World Health Organization. Global burden of disease: 2004 Update. 2008. [www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/2004\\_report\\_update/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html) (18. feb 2013).
- Holma KM, Holma IA, Melartin TK et al. Long-term outcome of major depressive disorder in psychiatric patients is variable. *J Clin Psychiatry* 2008;69:196-205.
- Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991; 52(suppl):28-34.
- Gilmer WS, Trivedi MH, Rush AJ et al. Factors associated with chronic depressive episodes: a preliminary report from the STAR-D project. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:425-33.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A et al. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:975-83.
- Perkins DO, Gu H, Boteva K et al. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005;162:1785-804.
- Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003;160:1516-8.
- Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004;161:1957-66.
- Post RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31:858-73.
- de Diego-Adelino J, Portella MJ, Puigdemont D et al. A short duration of untreated illness (DUI) improves response outcomes in first-depressive episodes. *J Affect Disorders* 2010;120:221-5.
- Okuda A, Suzuki T, Kishi T et al. Duration of untreated illness and antidepressant fluvoxamine response in major depressive disorder. *Psychiatr Clin Neurosci* 2010;64:268-73.
- Bukh JD, Bock C, Vinberg M et al. The effect of prolonged duration of untreated depression on antidepressant treatment outcome. *J Affect Disorders* 2013;145:42-8.
- Kupfer DJ, Frank E, Perel JM. The advantage of early treatment intervention in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:771-5.
- Furukawa TA, Kitamura T, Takahashi K. Time to recovery of an inception cohort with hitherto untreated unipolar major depressive episodes. *Brit J Psychiatry* 2000;177:331-5.
- Kanai T, Takeuchi H, Furukawa TA et al. Time to recurrence after recovery from major depressive episodes and its predictors. *Psychol Med* 2003;33:839-45.
- Altamura AC, Dell'Osso B, Mundo E et al. Duration of untreated illness in major depressive disorder: a naturalistic study. *Int J Clin Pract* 2007;61:1697-700.
- Altamura AC, Dell'Osso B, Vismara S et al. May duration of untreated illness influence the long-term course of major depressive disorder? *Eur Psychiatry* 2008;23:92-6.
- Altamura AC, Buoli M, Albano A et al. Age at onset and latency to treatment (duration of untreated illness) in patients with mood and anxiety disorders: a naturalistic study. *Int Clin Psychopharm* 2010;25:172-9.
- Scott J, Eccleston D, Boys R. Can we predict the persistence of depression. *Brit J Psychiatry* 1992;161:633-7.
- Gormley N, O'Leary D, Costello F. First admissions for depression: is the "no-treatment interval" a critical predictor of time to remission? *J Affect Disorders* 1999;54:49-54.
- Posternak MA, Solomon DA, Leon AC et al. The naturalistic course of unipolar major depression in the absence of somatic therapy. *J Nerv Ment Dis* 2006;194:324-9.
- Patten SB. A major depression prognosis calculator based on episode duration. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006;2:13.