VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Antaget: 11. oktober 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Delay J, Deniker P, Traitement des états d'excitation et d'agitation par une méthode medicamenteuse dérivée de l'hibernothérapie. Ann Med Psychol 1952;110:267-73.
2. Carlsson A, Lindquist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3 methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. Acta Pharmacol Toxicol 1963;20:140-4.
3. Seeman P, Lee T, Chau-Wong M et al. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. Nature 1976;261:717-9.
4. Kane JM, Honigfeld G, Singer J et al. Clozapine in treatment-resistant schizophrenics. Psychopharmacol Bull 1988;24:62-7.
5. Davis JM, Chen N, Glick ID. A Meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry 2003;60:553-64.
6. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N England J Med 2005;353: 1209-23.
7. Jones PB, Barnes TRE, Davies et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (CUtLASS 1), Arch Gen Psychiatry 2006;63:1079-87
8. Chan WY, McKinzie DL, Bose S et al. Allosteric modulation of the muscarinic M4 receptor as an approach to treating schizophrenia, Proc Natl Acad Sci 2008;105:10978-83.
9. Weinberger D. Schizophrenia drug says goodbye to dopamine. Nat Med 2007;13:1018-9.
10. Roser P, Vollenweider FX, Kawohl W. Potential antipsychotic properties of central cannabinoid (CB1) receptor antagonists World J Biol Psychiatry 2008, 7. februar (Epub ahead of print).

Behandling af psykotisk depression

Reservelæge Jens Kristoffersen,
overlæge Claus Havregaard Sørensen,
overlæge Connie Thurøe Nielsen & overlæge Kurt Bjerregaard Stage

Syddansk Universitet,Forskningsenheden for Psykiatri,
Klinisk Institut,
Odense Universitetshospital, Psykiatrisk afdeling P, og
Psykiatricenter Vest, Esbjerg

Psykotisk depression er hyppigt forekommende blandt hospitaliserede patienter med svær depression. Patienter med denne depressionstype udviser en række særlige karakteristika. De har en højere risiko for suicidal adfærd, de udviser et sværere og mere langvarigt sygdomsbillede, ligesom de efterfølgende har større risiko for recidiv. Undersøgelser viser, at monoterapi med antidepressiva er mere effektiv end antipsykotikamonoterapi. Elektrokonvulsiv terapi (ECT) må stadig anses for den mest effektive behandling, mens tricykliske antidepressiva i monoterapi også har effekt. Såfremt monoterapeutisk antidepressiv behandling ikke har effekt inden for 2-4 uger, kan der tillægges et antipsykotikum.

I henhold til den internationale sygdomsklassifikation ICD-10 forekommer unipolar depression af moderat til svær grad med en punktprævalens på 3,3% i Danmark [1]. Ved depression af moderat til svær grad som hoveddiagnose ses stor komorbiditet til andre psykiatriske lidelser og somatisk lidelser, og lidelsen er ledsaget af en forøget suicidalrisiko. Livstidsrisikoen for depression anslås at være omkring 18%. *World Health Organisation* forudser, at depression i 2020 vil rykke op på andenpladsen over de økonomisk mest belastende sygdomme på verdensplan. I dag er de årlige omkostninger ved affektive lidelser i Danmark cirka 10 milliarder kroner [2].

Psykotisk depression er ifølge ICD-10's definition altid af svær grad, men udgør kun en mindre del af de svære depressioner. Behandlingen af psykotisk depression adskiller sig på væsentlige punkter fra behandlingen af ikkepsykotisk depression, og dette gennemgås i det følgende.

Karakteristika for psykotisk depression

Ved psykotisk depression er depressionsperioderne af længere varighed, og risikoen for recidiv er højere [3]. Endvidere er risikoen for suicidal adfærd forhøjet, ligesom patienter med psykotisk depression efter remission (en Hamilton Depressionsskalascore på mindre end otte) fortsat har nedsat erhvervsevne og større grad af psykosocial dysfunktion sammenlignet med ikkepsykotiske depressive patienter. Graden af disse deficits ser ud til at fortage sig over tid [3]. Risikoen for at få psykotiske symptomer ved efterfølgende depressioner er også større [3]. Neurobiologiske studier har fundet karakteristika i hypothalamus-hypofyse-binyreaksen i form af højere niveauer af frit kortisol i urinen hos patienter med psykotisk depression sammenlignet med svært depressive uden psykotiske symptomer [4]. Der er yderligere fundet en øget hyppighed af neuropsykologiske deficits i form af kognitive forstyrrelser, og det psykomotoriske tempo er mere påvirket hos patienter med psykotisk depression end hos patienter med svær depression uden psykotiske symptomer. De kognitive *deficits* er fortsat udtalte to år efter første psykotiske depression og sammenlignelige med de *deficits,* der optræder hos patienter med skizofreni. De kognitive forstyrrelser hos ikkepsykotiske førstegangsdepressive er mindre udtalte og primært relaterede til opmærksomhedsforstyrrelser [5].

ICD-10 skelner mellem psykotisk depression med stemningskongruente og stemningsinkongruente psykotiske symptomer. Den kliniske betydning heraf er dog uafklaret,

Faktaboks

1. Elektrokonvulsiv terapi er den mest effektive behandling af psykotisk depression.
2. Tricykliske antidepressiva i monoterapi er sandsynligvis det bedste valg ved medikamentel behandling af psykotisk depression.
3. Hvis effekten af et tricyklisk antidepressivum ikke skønnes tilstrækkelig, kan der tillægges et antipsykotikum.
4. Der er ikke evidens for behandling af psykotisk depression med antipsykotika i monoterapi.

Ovenstående er i overensstemmelse med anbefalingerne i Referenceprogram for unipolar depression hos voksne. Sundhedsstyrelsen, 2007. Version: 1.0. Versionsdato: November 2007. www.sst.dk

idet der ikke findes studier, der har statistisk styrke til at klarlægge eventuelle forskelle i behandlingseffekt ved forskellige interventionsformer, og i det følgende skelnes der derfor ikke mellem de to underformer af psykotisk depression. Psykotisk depression ved bipolar sygdom udgør en særlig udfordring, hvad behandling angår, og selv om der findes flere studier, som omhandler behandlingen af bipolar depression [6], har vi af pladshensyn ikke berørt det i det følgende.

Behandlingsmuligheder

ECT er den mest effektive behandling af psykotisk depression og bør overvejes tidligt i behandlingsforløbet, især ved høj suicidalrisiko, ved delirøse tilstande, eller hvis patienten er spise- eller drikkevægrende [7].

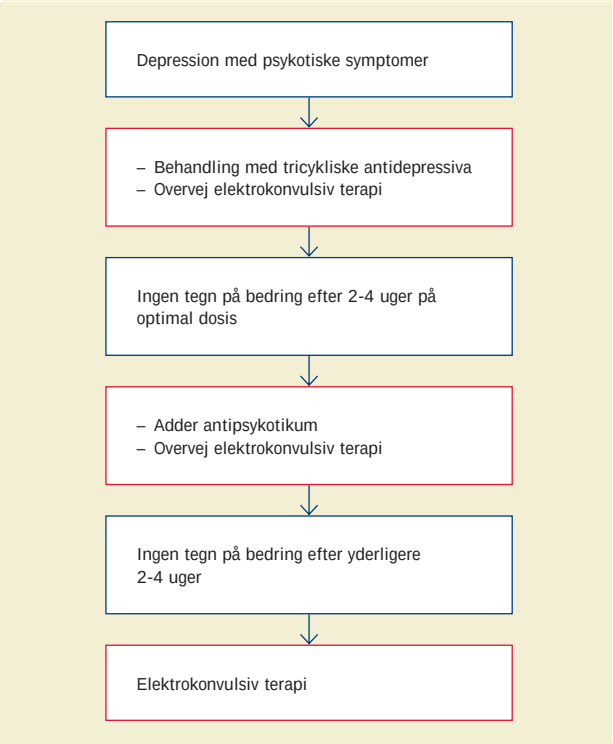
Behandling af psykotisk depression med ECT er bredt accepteret som »guldstandard« (se **Figur 1**) [3]. Der er endog nogle studier, der viser, at ECT er mere effektiv til behandling af psykotisk depression end til behandling af depression uden psykosesymptomer. Således viser et randomiseret nordamerikansk studie, at 95% af en gruppe patienter med psykotisk depression opnåede remission efter ECT-behandling mod 87% af en gruppe patienter med depression uden psykosesymptomer [8]. I den kliniske praksis indebærer behandling med ECT dog særlige overvejelser, idet denne behandling ofte er vanskelig at acceptere for patienten og de pårørende. Endvidere er ECT på kort sigt forbundet med flere udgifter end farmakologisk behandling. ECT-behandling er – ceteris paribus – forbundet med høj risiko for recidiv i månederne efter ophør, såfremt der ikke følges op med forebyggende antidepressiv behandling. Det er dårligt belyst, hvilket antidepressivum, der skal anvendes som profylaktikum efter ECT, idet der kun findes meget få og inkonklusive randomiserede undersøgelser til belysning af denne problemstilling, og studierne skelner ikke mellem psykotisk og ikkepsykotisk depression. Dette er særligt relevant for patienter med psykotiske depressioner grundet den større recidivrate [3]. *Danish University Antidepressant Group* (DUAG) påbegynder i løbet af 2008 en randomiseret undersøgelse angående profylaktisk behandling af depressive patienter efter ECT.

Tilrettelæggelse af medikamentel behandling af psykotisk depression

I de tilfælde, hvor ECT ikke kan anvendes, er der god evidens for effekt af antidepressiv behandling, omend effekten er mindre end ved ECT. Emnet er belyst i et Cochrane-*review* af 10 randomiserede undersøgelser, som senere er fulgt op af en publikation af forfatterne til det primære Cochrane-*review* [9]. Forfatterne anbefaler, at der startes antidepressiv behandling i monoterapi, og at der først påbegyndes kombinationsbehandling med et antipsykotikum, såfremt patienten ikke responderer tilfredsstillende på monoterapi. Tricykliske antidepressiva er sandsynligvis det bedste valg i monoterapi [9] f.eks. nortriptylin under plasmamonitorering.

Valg af antipsykotikum

Evidensen for monoterapeutisk behandling af psykotisk depression med antipsykotika er utilstrækkelig, om end der findes enkelte studier med olanzapin og risperidon [3]. Disse andengenerationsantipsykotika benyttes hyppigt af såvel praktiske som teoretiske årsager i kombination med antidepressiva ved behandling af psykotisk depression. Anden-



Figur 1. Sundhedsstyrelsens behandlingsalgoritme ved unipolar psykotisk depression.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

generationsantipsykotika er bedre tolererede end førstegenerationsantipsykotika, hvorfor de – ud fra et klinisk synspunkt – bør foretrækkes. Visse andengenerationsantipsykotika har potent antagonistisk effekt på den serotonerge 5-HT2-receptor, hvilket kan være associeret med antidepressiv effekt [3].

Ved kombinationsbehandling bør behandlingen med antipsykotikum fortsætte i mindst fire måneder efter remission [10]. Det er dog vores kliniske erfaring, at det i mange tilfælde er nødvendigt med længere behandling med antipsykotikum i kombination med antidepressiv behandling. Når den antipsykotiske behandling aftrappes, bør dette foregå meget langsomt, f.eks. over 2-3 måneder for at mindske risikoen for recidiv.

Korrespondance: *Jens Kristoffersen*, Psykiatrisk Afdeling P, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: jens.k@dadlnet.dk

Antaget: 9. september 2008
Interessekonflikter: *Jens Kristoffersen* har modtaget foredragshonorar fra AstraZeneca. *Claus Havregaard Sørensen* har modtaget foredragshonorarer fra AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Pfizer og Wyeth. *Connie Thurøe Nielsen* har modtaget foredragshonorarer fra AstraZeneca, Pfizer samt Bristol-Myers Squibb. *Kurt Bjerregaard Stage* har modtaget foredragshonorarer fra Eli Lilly, AstraZeneca, Lundbeck Pharma og fondsmidler fra Eli Lilly, Lundbeck Pharma og Bristol-Myers Squibb.

Litteratur

1. 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.
2. Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU et al. Cost of disorders of the brain in Europe. Eur J Neurol 2005;12:1-27.
3. Tyrka AR, Price LH, Mello MF et al. Psychotic major depression. A benefit-risk assessement of treatment options. Drug Saf 2006;29:491-508.
4. Anton RF. Urinary free cortisol in psychotic depression. Biol Psychiatry 1987;22:24-34.
5. Hill SK, Keshavan MS, Thase M et al. Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naive first-episode unipolar psychotic depression. Am J Psychiatry 2004;161:996-1003.
6. Thase ME, MacFadden, W, Richard H et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I og II depression. J Clin Psychopharmacol 2006;26:600-9.
7. Bolwig TG. Elektrokonvulsiv terapi ved behandling af depression. Ugeskr Læger 2007;169:1447-50.
8. Petrides G, Fink M, Husain MM et al. ECT remission rates in psychotic versus nonpsycohtic depressed patients: A report for CORE. J ECT 2001;17:244-53
9. Wijkstra J, Lijmer J, Balk FJ et al. Pharmacological treatment of unipolar psychotic depression: Systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2006;188:410-5.
10. Rothschild AJ, Duval SE. How long should patients with psychotic depression stay on antipsychotic drugs. J Clin Psychiatry 2003;64:390-6.

Psykoterapi ved skizofreni

Overlæge Gertrud Krarup

Århus Universitetshospital, Klinik for unge med skizofreni (OPUS)

Behandlingen ved skizofreni omfatter både psykofarmakologisk behandling, samtaler – som kan dække et spektrum fra rådgivende, støttende samtaler og til egentlig psykoterapi – samt socialpsykiatriske interventioner, f.eks. støtte til mestring af daglige færdigheder, beskæftigelsesforanstaltninger og boforanstaltninger.

Der har været mange diskussioner af, hvad man kan kalde psykoterapi. En stram definition af begrebet vil kræve, at det drejer sig om systematiske, terapeutiske interventioner med psykologiske midler ud fra videnskabeligt baserede psykologiske behandlingsmetoder. Testen skal udføres af personer, som er kvalificeret gennem deres uddannelse, og interventionerne skal finde sted til aftalte tider i et afgrænset tidsrum.

I skizofrenibehandling kan det undertiden være vanskeligt at opretholde interventionen inden for denne stramme definition, når det drejer sig om tidsrammerne for terapien. Der vil ofte være behov for en mere pragmatisk tilgang, idet der kan opstå akutte problemer, som kræver en anden form for intervention her og nu. En ofte anvendt metode er, at terapeuten ved møderne med patienten opdeler sessionen i flere afsnit og laver en dagsorden, hvor et af dagsordenpunkterne kan være »siden sidst«, og et andet kan være det fortsatte psykoterapeutiske arbejde.

De bedst beskrevne psykoterapeutiske metoder ved skizofreni er kognitiv adfærdsterapi (KAT), psykodynamisk psykoterapi og *personal therapy.* Mange forfattere vælger dog også at medtage familieinterventioner, social færdighedstræning og psykoedukation i beskrivelsen af psykoterapeutiske interventioner ved skizofreni. De sidstnævnte interventionsformer beskrives i artiklen *Psykosociale interventioner ved debuterende psykoser i skizofrenispektret* i dette nummer af Ugeskrift for Læger.

Formålet med psykoterapien er at bedre patientens indsigt i og accept af sygdommen, og at lære patienten at håndtere de begrænsninger, som sygdommen medfører, og mindske symptomerne. Endvidere kan formålet være at forbedre kommunikationen med andre, forbedre livskvaliteten og fastholde behandlingskontakten.

Der er i denne artikel lagt vægt på beskrivelsen af interventionsformer, der har en dokumenteret effekt på ovennævnte parametre, og der er bl.a. taget udgangspunkt i nationale og internationale kliniske retningslinjer [1, 2] (**Figur 1**).