

handling. Derfor kan behandlingen overvejes til de kvinder, hos hvem ikkefarmakologisk behandling har vist sig at være utilstrækkelig, og som selvstændigt kan forholde sig til den potentielle risiko. Modsat anbefales det at være yderst tilbageholdende med østrogenbehandling til kvinder, der er i behandling med aromatasehæmmere.

KORRESPONDANCE: Ann Mosegaard Bak, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, 8000 Aarhus C. E-mail: ann.m.bak@gmail.com

ANTAGET: 20. maj 2010

FØRST PÅ NETTET: 13. september 2010

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Kræftens bekæmpelse: <http://www.cancer.dk/Alt+om+kraeft/kraeftsygdomme/brystkraeft/statistik+brystkraeft/brystkraeft+i+tal.htm> (4. januar 2010).
2. Trinkaus M, Chin S, Wolfman W et al. Should urogenital atrophy in breast cancer survivors be treated with topical estrogens? *Oncologist* 2008;13:222-31.
3. Hickey M, Saunders C, Partridge A et al. Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1669-80.
4. Al-Baghdadi O, Ewies AAA. Topical estrogen therapy in the management of post-menopausal vaginal atrophy: an up-to date overview. *Climacteric* 2009;12:91-105.
5. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004;363:453-5.
6. Antiøstrogener. <http://www.medicin.dk> (5. oktober 2009).
7. Tamoxifen. <http://www.produktresume.dk> (8. oktober 2009).
8. Femar. <http://www.produktresume.dk> (8. oktober 2009).
9. Notelovitz M, Funk S, Nanavati N et al. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2002;99:556-62.
10. Vagifem. <http://www.produktresume.dk> (4. januar 2010).
11. Ovestin. <http://www.produktresume.dk> (8. oktober 2009).
12. Vassilopoulou-Sellin R, Theriault R, Klein MJ. Estrogen replacement therapy in Women with prior diagnosis and treatment for breast cancer. *Gynecol Oncol* 1997;65:89-93.
13. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR et al. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:754-62.
14. Dew JE, Wren BG, Eden JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric* 2003;6:45-52.
15. Kendall A, Dowsett M, Folkard E et al. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006;17:584-7.
16. Key T, Appleby P, Barnes I et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: Analysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:606-16.
17. Ponzoni R, Biglia N, Jacomuzzi ME et al. Vaginal oestrogen therapy after breast cancer: is it safe? *Eur J Cancer* 2005;41:2673-81.

Behandlingsresistent depression kan behandles

Maj Vinberg, Mette Frandsen Levinsen & Lars Vedel Kessing

Globalt vurderer WHO, at depression er den fjerdemest alvorlige sygdom målt i tabte sygdomsjusterede leveår. Følgerne er alvorlige, idet depression forringer evnen til at fungere i hverdagen og påvirker livskvaliteten for såvel patienten som for dennes familie [1]. Patienterne har øget mortalitet både som følge af somatisk komorbiditet og øget risiko for selvmord [2].

De farmakologiske muligheder for at behandle depression har udviklet sig gennem de seneste årtier med introduktion af de selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI-præparater) i 1980'erne samt efterfølgende serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI), og der kommer stadig nye præparater på markedet. På trods af flere farmakologiske behandlingsmuligheder opnår en del af patienterne fortsat ikke fuld remission (patienterne frembyder få depressive symptomer svarende til < 8 point på Hamiltons depressionsskala, 17 items) [3]. I studier udviser 30-40% af patienter med depression ikke respons (se definition i næste afsnit) efter den første antidepressive behandling, og 60-70% vil ikke opnå fuld remission [4]. Resultaterne fra flere studier

har vist, at ca. 20% af patienterne stadig er syge efter to år [5].

DEFINITION AF BEHANDLINGSRESISTENT DEPRESSION

Begrebet behandlingsresistent depression (BRD) blev introduceret i 1974 [6]. BRD refererer til manglende respons trods relevant antidepressiv behandling af patienter med unipolar depressiv lidelse. Respons defineres som mindst 50% eller større nedgang i depressionsscore ved anvendelse af en standard-ratingskala som Hamiltons depressionsskala [7]. BRD kan inddeles i svær (< 25% symptomreduktion i forhold til *baseline*), partiel (> 25% men < 49% symptomreduktion i forhold til *baseline*) og respons uden fuldstændig bedring (> 50% symptomreduktion i forhold til *baseline*) [8]. Som det fremgår, er der væsentlig forskel på respons og remission. Således defineres en depressiv tilstand i den nyere litteratur som behandlingsresistent, når patienten ikke har opnået remission efter at have forsøgt mindst to forløb med antidepressiv medicin fra forskellige farmakologiske klasser, og behandlingen har været adækvat med hensyn til dosis, varighed og kompliance

STATUSARTIKEL

Kompetencecenter for Affektive Lidelser og Affektiv Forskningsenhed, Psykiatrisk Center, Rigshospitalet

[3, 9]. Således kan en patient trods et behandlingsrespons på f.eks. 50% (fra en Hamiltonscore på 26 til en score på 13) fortsat have en BRD, da der ikke er opnået fuld remission.

UDREDNING AF BEHANDLINGSRESISTENT DEPRESSION

Ved mistanke om BRD anbefales en totrinsmodel [9]: Først vurderes faktorer, som kan forklare det manglende respons, f.eks. komorbide tilstande (Figur 1, trin 1). I klinisk praksis er forkert diagnose en hyppig årsag til formodet BRD. Så det anbefales at revurdere diagnosen og forløbet, gerne ved anvendelse af et struktureret psykiatrisk interview. Dette kan involvere henvisning til *second opinion*-vurdering, f.eks. ved ambulans specialafsnit eller ved indlæggelse. Somatisk anbefales bred udredning afhængig af de specifikke klager, alder og anamnese (blodprøve-screening, somatisk medicin, bivirkningsprofil, farmakologiske interaktioner, indikation for billed-dannede diagnostisk af cerebrum, computertomografi eller magnetisk resonans-skanning).

Hvis man finder, at patienten lider af BRD, foretages en detaljeret beskrivelse af tidligere medicinsk behandling, dosis, varighed, effekt, bivirkninger samt en vurdering af depressionsgraden og graden af BRD (Figur 1, trin 2).

Man bør have i erindring, at depression er en heterogen lidelse med stor patogenetisk diversitet, og følgelig er behandlingsmulighederne forskellige afhængig af sværhedsgraden og evt. undertypen af depression, f.eks. tidligt kontra sent indsættende

depression. Sent indsættende depression udvikles hyppigere i forbindelse med en somatisk sygdom (organisk depressiv lidelse) med deraf følgende behandlingskonsekvenser (f.eks. depression efter akut myokardieinfarkt, hvor behandlingen også bør inkludere den somatiske behandling; regulering af blodtryk, kolesterol etc.) [4, 9].

BEHANDLINGSMULIGHEDER

Der eksisterer ikke en generelt accepteret behandlingsalgoritme for BRD, og efter en eventuel optimering af den oprindelige behandling med hensyn til dosis og varighed, findes der flere principielle behandlingsstrategier [4, 8] (Figur 2).

Substitutionsstrategi

Undersøgelser vedrørende responsrater ved skift af antidepressiv medicin er overvejende baseret på ikke-blindede forsøg, og disse viser responsrater på ca. 50%, hvilket er sammenligneligt med resultater fra ikke-blindede studier, hvor man har anvendt enten kombinations- eller augmentationsbehandling [10]. I en nyere metaanalyse har man sammenlignet to substitutionsstrategier: Den ene var skift fra et SSRI til et andet SSRI, og den anden strategi var skift til en anden antidepressiv klasse. Her udviste den sidstnævnte strategi en moderat, men dog signifikant højere remissionsrate (*risk ratio* = 1,29, *p* = 0,007, *number needed to treat* (NNT) = 22) [11]. Fordelene ved at skifte præparat kan være færre bivirkninger og interaktioner og bedre kompliance, ulemperne kan være seponeringssymptomer og perioden, indtil det nye præparat virker.

Kombinationsstrategi

Her suppleres det oprindelige antidepressivum med et sekundært. Ved at anvende et antidepressivum med en anden virkningsmekanisme end det primære kan der opnås synergistisk effekt og et hurtigere respons. Patienten kan undgå en risikoperiode, mens det første antidepressivum aftrappes med øget risiko for tilbagefald til følge. Omvendt kan man ved kombinationsstrategien øge risikoen for bivirkninger og interaktioner, hvilket kan medføre nedsat compliance. Der er begrænset evidens, og den er oftest fra ukontrollerede studier, der viser nogen effekt af kombinationsstrategi [12], hvilket også beskrives i Sundhedsstyrelsens referenceprogram for unipolar depression [13].

Augmentationsstrategi

Ved denne strategi suppleres den oprindelige behandling med et stof, som ikke er et godkendt antidepressivt middel, f.eks. lithium eller T3. Denne strategi an-

FIGUR 1

Udredning af patienter, hos hvem man mistænker behandlingsresistent depression.

Trin 1

Diagnose: Er det primær unipolar depression?

Differentialdiagnostiske overvejelser (bipolar affektiv sindslidelse, skizotypisk sindstilstand, depression sekundært til organisk lidelse)

Præmorbid psyke, herunder information fra pårørende

Er der behov for somatisk udredning?

Komorbidity: angst, demens, personlighedsforstyrrelse eller misbrug

Er der væsentlige psykosociale stressorer?

Er der indikation for struktureret psykoterapeutisk intervention?

Er der behov for en *second opinion* eller behandling i mere intensivt regi?

Trin 2

Behandlingstilstrækkelighed

Hvor lang tid er der behandlet?

Er der anvendt sufficente doser?

Er der behandlet længe nok?

Tager patienten medicinen?

Serumværdimonitorering (specielt ved anvendelse af tricykliske antidepressiva og litium)

Har der været bivirkninger?

Sværhedsgrad af den behandlingsresistente depression?

befales, når der opnået et partielt respons. Der findes solidt videnskabeligt belæg for potensering af behandlingen med litium, og stoffet er i Danmark godkendt til kombinationsbehandling af depression. I en velgennemført metaanalyse af placebokontrollerede undersøgelser viste man, at potensering af de tricykliske antidepressiva fluoxetin og citalopram med litium medfører effekt i løbet af 14 dage hos 50% af patienterne mod 23% ved potensering med placebo (NNT = 3,7) [14]. Man konkluderer i nyere metaanalyser, at ud over litium kan tillægsbehandling med T3 øge responset hos patienterne [4, 15]. Fordelene ved augmentationsstrategien er en hurtigere virkning, og at man undgår seponeringssymptomer. Ulemperne er øget risiko for bivirkninger samt interaktioner og dermed nedsat compliance. Anvendelse af et atypisk anti-psykotikum i kombination med SSRI er også en mulighed, men evidensen for dette er fortsat begrænset [15]. Denne behandling kan derfor ikke anbefales generelt, hvilket er i overensstemmelse med anbefalingerne i Sundhedsstyrelsens referenceprogram for unipolar depression [13].

Endvidere kan patienten indlægges med henblik på tættere observation, og muligheden for elektrokonvulsiv terapi (ECT) skal overvejes. ECT kan være en meget effektiv behandling ved depression og anbefales til svære depressioner med svær forpintethed, alvorlig suicidalfare eller stupor, hvor man vil prioritere den sikre og hurtigt indtrædende effekt højt [13]. Til udvalgte patienter, som ikke kan holdes fri af depression, kan vedligeholdelsesbehandling med ECT forsøges. Desværre er der mangel på kontrollerede kliniske forsøg vedrørende ECT's rolle ved BRD.

DISKUSSION

Der er ikke international enighed om definitionen af BRD, som kan variere fra manglende respons på adækvat behandling med et enkelt antidepressivum i minimum fire uger til manglende respons på mindst en behandlingsserie med ECT. Disse definitioner er ikke velundersøgte med hensyn til reliabilitet, validitet eller prædikativ anvendelighed. BRD er således ikke en entydig tilstand, men dækker over et kontinuum fra delvis respons til fuldstændig behandlingsresistens [16].

I nyere artikler kritiseres det, at man ikke i definitionen af BRD har inkluderet, hvorvidt patienten har modtaget psykoterapi [8, 16]. Man har hidtil overvejende anskuet BRD ud fra en medicinsk sygdomsmodel, og i definitionen af behandlingsresistens indgår effekten af psykoterapi ikke – til trods for at der er nogen evidens for effekt af struktureret psykoterapi ved BRD [17]. Resultater fra nyere studier, bl.a. det store amerikanske multicenterstudie



FIGUR 2

Behandlingsstrategier ved behandlingsresistent depression.

- 1) Substitutionsstrategi (*switching*): skifte til andet præparat inden for samme klasse (fra et SSRI til et andet SSRI) eller skifte mellem klasser (f.eks. fra SSRI til tricyklisk antidepressivum).
- 2) Kombinationsstrategi: supplere det oprindelige antidepressivum med endnu et antidepressivum, der har en anden virkningsmekanisme.
- 3) Augmentationsstrategi: potensere det oprindeligt valgte antidepressivum ved tillæg af et ikkeantidepressivum.
- 4) Indlæggelse med mulighed for elektrokonvulsiv terapi.

Mht. øvrige behandlingsmuligheder som monoaminoxidasehæmmere, transkraniel magnetstimulation, fysisk træning, søvndeprivation, lysbehandling m.fl. er der kun foretaget begrænsede undersøgelser af disse behandlings effekter ved behandlingsresistent depression. I øvrigt henvises til Sundhedsstyrelsens referenceprogram for unipolar depression [13].

SSRI = selektiv serotoningenoptagelsehæmmer

STAR*D [18], har vist værdi af samtidig kognitiv terapi. Dog skal det fremhæves, at man i dette studie overvejende inkluderede ambulante patienter, og således kan resultaterne ikke generaliseres til patienter med sværere indlæggelseskrævende BRD. Imidlertid hører en vurdering af effekten af tidligere psykoterapeutisk behandling med til det samlede kliniske billede ved BRD, herunder en vurdering af evt. indikation for start af en psykoterapeutisk intervention. Der er ikke evidens for, at BRD er associeret med specifikke undertyper af depression, men lavere sociodemografisk status, mandligt køn, komorbid personlighedsforstyrrelse og oplevelse af stressende livsbegivenheder er associeret med øget risiko for BRD [19]. Herudover synes visse genetiske polymorfier at være associeret med nedsat remission, men effekten af enkeltstående polymorfier er hidtil fundet at være relativt beskedne [20].

KONKLUSION

Variationen af BRD-definitionerne er en komplicerende faktor i forhold til at opnå en bedre behandling af tilstanden, da konsensus om definitionen er en forudsætning for, at der kan udføres systematisk forskning med henblik på evaluering og forbedring af eksisterende behandlingsmuligheder. Upåagtet er BRD en invaliderende lidelse, hvorfor det klinisk er væsentligt at identificere tilstanden og efterfølgende revurdere og strukturere behandlingsstrategien, så patienterne får tilbudt den optimale behandling.

Der anbefales udredning i henhold til Figur 1 og ved verifikation af diagnosen BRD, er der forskellige behandlingsstrategier (Figur 2). Effekten af de forskellige strategier er ikke sammenlignet i noget studie, men der er god evidens for tillægsbehandling med litium. I øvrigt er der ikke klare retningslinjer for valg af alternative behandlingsstrategier. Valget



Til den behandlingsresistente deprimerede patient anbefales trinvis udredning og behandling.

bør ideelt baseres på en kombination af evidens fra kliniske randomiserede lægemiddelforsøg og observationelle studier samt grundige overvejelser vedrørende depressionstype, graden af behandlingsresistens, bivirkningsprofil, mulige farmakologiske interaktioner, patientens sygdomsindsigt og compliance og endelig lægemidlets pris.

KORRESPONDANCE: Maj Vinberg, Kompetencecenter for Affektive Lidelser, Psykiatrisk Center København, Hans Kirks Vej 6, 2200 København N.
E-mail: maj.vinberg@rh.regionh.dk

ANTAGET: 3. juni 2010

FØRST PÅ NETTET: 27. september 2010

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Ustun TB, Yuso-Mateos JL, Chatterji S et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004;184:386-92.

2. Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord* 2002;72:227-36.
3. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:649-59.
4. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2007;68:17-25.
5. Klein N, Sacher J, Wallner H et al. Therapy of treatment resistant depression: focus on the management of TRD with atypical antipsychotics. *CNS Spectr* 2004;9:823-32.
6. Heimann H. Therapy-resistant depressions: symptoms and syndromes. Contributions to symptomatology and syndromes. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1974;7:139-44.
7. Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 16:5-9.
8. Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry* 2007;52:46-54.
9. Berlim MT, Fleck MP, Turecki G. Current trends in the assessment and somatic treatment of resistant/refractory major depression: an overview. *Ann Med* 2008;40:149-59.
10. Marangell LB. Switching antidepressants for treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 18:12-7.
11. Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within-versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 2008;1:63:699-704.
12. Lam RW, Wan DD, Cohen NL et al. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2002;63:685-93.
13. Sundhedsstyrelsen. Referenceprogram for unipolar depression hos voksne. København, Sundhedsstyrelsen, 2007.
14. Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68:935-40.
15. Carvalho AF, Machado JR, Cavalcante JL. Augmentation strategies for treatment-resistant depression. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22:7-12.
16. Berlim MT, Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:696-707.
17. Scott J, Teasdale JD, Paykel ES et al. Effects of cognitive therapy on psychological symptoms and social functioning in residual depression. *Br J Psychiatry* 2000;177:440-6.
18. Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, et al. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2007;164:739-52.
19. Wijeratne C, Sachdev P. Treatment-resistant depression: critique of current approaches. *Aust N Z J Psychiatry* 2008;42:751-62.
20. Drachmann BJ, Bock C, Vinberg M et al. Interaction between genetic polymorphisms and stressful life events in first episode depression. *J Affect Disord* 2009;119:107-15.

Trombose i koronarstent ved behandling med clopidogrel og protonpumpeinhibitorer

Jacob Juel & Svend Eggert Jensen

STATUSARTIKEL

Kardiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus

Der foretages ca. 10.000 ballonudvidelser med stentimplantation (PCI) årligt i Danmark. Samtidig behandling med clopidogrel (CLO) og en protonpumpeinhibitor (PPI) efter PCI er under mistanke for at medføre øget risiko for stenttrombose.

Koronare stents er intrakoronare fremmedlegemer, og de er derfor som udgangspunkt trombogene (Figur 1). Med henblik på at reducere forekomsten af stenttrombose anbefales dobbelt pladehæmmerbehandling med acetylsalicylsyre (ASA) livslangt og

CLO (ofte i op til 12 måneder) efter PCI [1]. Samtidig behandling med PPI anbefales til patienter med øget risiko for øvre gastrointestinal blødning [2].

Imidlertid er CLO et *prodrug*, som aktiveres gennem hepatisk metabolisering. Denne aktivering er under mistanke for at kunne hæmmes i klinisk betydende omfang af PPI'ernes samtidige metabolisering i det samme hepatiske enzymssystem.

I Danmark var der i 2008 i alt 32.027 personer, som var i behandling med CLO, mens 414.583 per-