

## Faktaboks

15-20% af patienterne med depression frembyder psykotiske symptomer.

Ca. 50% af patienterne med mani frembyder psykotiske symptomer.

Psykotiske symptomer er associeret med dårligere prognose, særligt ved depression, hvor psykose er associeret med øget risiko for recidiv af depression samt øget risiko for udvikling af bipolar lidelse og selvmord.

kongruente og stemningsinkongruente psykotiske symptomer synes ens.

Mani med psykotiske symptomer kræver oftest behandling under indlæggelse og med et atypisk antipsykotikum evt. i kombination med lithium eller et antikonvulsivum. Ved behandlingsresistente tilstande kan elektrokonvulsiv terapi (ECT) være påkrævet.

Det diskuteres fortsat, hvorvidt depression med psykose og mani med psykose udgør selvstændige sygdomsenheder, og endvidere debateres berøringsfladen til den skizoaffektive

lidelse og skizofreni [5]. Der er et stort behov for afklaring af den genetiske baggrund og for identifikation af biomarkører for psykotiske affektive lidelser.

Korrespondance: Lars Vedel Kessing, Psykiatrisk Center, Rigshospitalet, Afsnit 6233, DK-2100 København Ø. E-mail: lars.kessing@rh.regionh.dk

Antaget: 15. juli 2008  
Interessekonflikter: Ingen

## Litteratur

1. Lunn V. Psykosebegrebet. *Ugeskr Læger* 1979;141:1261-6.
2. Larsen JK, Bech P. Affective disorders – depression diagnosis and prognosis. *Ugeskr Læger* 2007;169:1427-31.
3. Ohayon MM, Schatzberg AF. Prevalence of depressive episodes with psychotic features in the general population. *Am J Psychiatry* 2002;159:1855-61.
4. Kessing LV. Severity of depressive episodes during the course of depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2008;192:290-3.
5. Keller J, Schatzberg AF, Maj M. Current issues in the classification of psychotic major depression. *Schizophr Bull* 2007;33:877-85.
6. Kessing LV. Subtypes of depressive episodes according to ICD-10: prediction of risk of relapse and suicide. *Psychopathology* 2003;36:285-91.
7. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. Oxford: Oxford University Press, 1990.
8. Keck PE Jr., McElroy SL, Havens JR et al. Psychosis in bipolar disorder: phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Compr Psychiatry* 2003;44:263-9.
9. Kessing LV. Subtypes of manic episodes according to ICD-10-prediction of time to remission and risk of relapse. *J Affect Disord* 2004;81:279-85.
10. Coryell W, Leon AC, Turvey C et al. The significance of psychotic features in manic episodes: a report from the NIMH collaborative study. *J Affect Disord* 2001;67:79-88.

## Farmakologisk behandling af psykotiske tilstande

Klinikchef Anders Fink-Jensen, overlæge John Teilmann Larsen, overlæge Bent Nielsen & centerchef Henrik Lublin

Psykiatrien i Region Hovedstaden,  
Psykiatrisk Center Rigshospitalet og  
Psykiatrisk Center Glostrup, og  
Odense Universitetshospital, Psykiatrisk Afdeling P

Igennem flere hundrede år har patienter med psykiske lidelser været forsøgt behandlet ad medicinsk vej. I det nittende århundrede introduceredes opiumsdråber, og i det tyvende århundrede anvendtes barbiturater. I begge tilfælde var den primære effekt sedation. Præparaterne havde ingen egentlig antipsykotisk effekt og var endvidere behæftet med en del bivirkninger, bl.a. udviklede patienterne ofte afhængighed. I 1930'erne anvendte man insulinslumrekure, og i samme periode vandt lobotomierne (de hvide snit) indpas. Elektrisk stimulationsbehandling – de såkaldte elektrochok – påbegyndtes i samme periode. Sidstnævnte behandling er som den

eneste videreført og forbedret og fremstår i dag som en særdeles virksom behandling af bl.a. svære depressive tilstande med eller uden psykotiske symptomer, ligesom den fortsat har en plads i behandling af ikkeaffektive psykotiske tilstande.

Et meget væsentligt fremskridt i den psykofarmakologiske behandling skete inden for en tiårig periode, der startede med opdagelsen af lithiums effekt på maniske tilstande i 1949, opdagelsen af chlorpromazins antipsykotiske effekt i 1952 og de tricykliske antidepressivas effekter på depression i 1957. Ligeledes udvikledes benzodiazepinerne til behandling af angst og uro op gennem 1950'erne. Psykiatrien var således i slutningen af 1950'erne i besiddelse af terapeutiske præparater til behandling af skizofreni (antipsykotika), mani (lithium), depression (antidepressiva) samt angst og uro (benzodiazepiner), hvilket medførte en dramatisk forbedring af forholdene for de alvorligst syge psykiatriske patienter, særligt de psykotiske patienter, der tidligere havde tilbragt størstedelen af deres liv på institutioner bag låste døre. Forbedringerne kunne ikke udelukkende tilskrives den farmakologiske be-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

handling, men antipsykotikas gunstige effekt gjorde, at det nu var muligt at udøve terapiformer, som patienterne på grund af sygdommens sværhedsgrad tidligere havde været afskåret fra.

### Antipsykotika

I 1952 beskrev *Delay & Deniker* som de første den antipsykotiske effekt af chlorpromazin [1], hvilket var begyndelsen til en helt ny æra inden for behandling af psykotiske tilstande. I 1958 syntetiserede *Poul Janssen* Serenase (haloperidol), der fortsat er verdens mest anvendte antipsykotikum. Stoffet blev godkendt til klinisk brug mindre end et år efter, at det var blevet syntetiseret. I de efterfølgende år udvikledes en lang række antipsykotika, bl.a. Cisordinol (zuclopenthixol) og Truxal (chlorprothixen) fra Lundbeck A/S. Disse tidlige prototypiske antipsykotika (også kaldet førstegenerations-antipsykotika) blev inddelt efter dosis i lavdosis (f.eks. Serenase), middeldosis (f.eks. Cisordinol) og højdosis (f.eks. Truxal). Stofferne har forskellige biokemiske profiler og forskellige bivirkningsprofiler.

Der skulle gå yderligere nogle år, før antipsykotikas virkningsmekanismer blev nærmere afklaret. Det er vigtigt at huske, at man i 1950'erne ikke var bekendt med de biokemiske metoder, primært radioligandbindingsstudier, som senere blev anvendt til at undersøge antipsykotikas receptorinteraktioner. En af de første undersøgelser af antipsykotikas virkningsmekanismer kom fra *Arvid Carlsson*, som viste, at administration af antipsykotika til mus medførte en stigning i neurotransmitteren dopamins primære metabolitter, og som ganske korrekt konkluderede, at dette måtte være betinget af en blokade af dopaminreceptorer [2]. Senere udvikledes radioligandbindingsteknikken. Ved hjælp af denne teknik kunne man vise, at antipsykotika displacerede radioligander med affinitet til hjernens dopamin D2-receptorer, og at der var en tæt sammenhæng mellem præparaternes affinitet til dopamin D2-receptorer og klinisk virksomme antipsykotiske doser [3]. Det gælder stadig, at alle klinisk anvendte antipsykotika binder sig til dopamin D2-receptorer, og at stort set alle blokerer receptoren, dvs. udøver en receptor-antagonistisk effekt. Antipsykotika binder sig i varierende grad til en række andre receptorer, hvoraf nogle menes at have betydning for den terapeutiske effekt, mens andre er relateret til stoffernes mulige bivirkninger.

### Anvendelse af antipsykotika

Antipsykotika anvendes for en stor dels vedkommende i den medicinske behandling af lidelser inden for det skizofreniforme spektrum, men præparaterne finder også anvendelse inden for andre indikationsområder. De væsentligste lidelser, hvor antipsykotika vil være indiceret, fremgår af faktaboksen.

Eftersom antipsykotika blokerer hjernens dopaminreceptorer, er det ikke overraskende, at antipsykotisk behandling, specielt anvendelse af de ældre (førstegenerations-) lavdosis-antipsykotika, kan medføre parkinsonistiske bivirkninger i

form af rigiditet, bradykinesi og tremor. Specielt lavdosisantipsykotika kan også medføre akut dystoni, hvor der ses akut indsættende muskeltkræmper specielt i skuldre, nakke og/eller kæbemuskulatur, men også mere udbredt. Præparaterne kan også medføre tardive dyskinesier, der er ufrivillige bevægelser, som kan observeres i alle muskelgrupper, men specielt svarende til mund, læber og tunge (bukolingvomastikatorisk (BLM)-syndrom), og som typisk optræder efter nogen tids behandling. Dyskinesierne kan være både reversible og irreversible. En anden motorisk bivirkning er akatisi, der ofte ses ved antipsykotisk behandling og er en voldsom generende uro i muskulaturen, der ofte gør, at patienterne slet ikke kan sidde stille. Desuden ses hormonelle bivirkninger, som især er relateret til øget prolaktinniveau og ofte i et kompliceret samspil med kønshormonerne. Symptomerne er typisk brystspænding, galaktoré, amenoré, nedsat libido og osteoporose. Højdosispræparaterne medfører ikke i samme grad motoriske bivirkninger, men kan derimod bl.a. forårsage sedation og blodtryksfald. De prototypiske (førstegenerations-antipsykotika) havde endvidere yderst beskedne effekt på de såkaldte negative symptomer og kognitive deficit, og der var derfor behov for udvikling af nye antipsykotika med bedre effekt og færre bivirkninger.

Igennem de sidste 12 år er der da også udviklet en lang række nyere antipsykotika med færre motoriske bivirkninger: de såkaldte atypiske antipsykotika (andengenerations-antipsykotika) (se **Figur 1**). Flere af disse præparater har dog vist sig at have andre bivirkninger, bl.a. øget risiko for udvikling af metabolisk syndrom, som igen øger risikoen for udvikling af kardiovaskulære sygdomme. Ligesom det var tilfældet for en

#### Faktaboks

De væsentligste lidelser, hvor antipsykotika vil være indiceret

Skizofreni (F20)

Skizotypisk sindslidelse (F21)

Kronisk paranoide psykoser (F22)

Akut og forbigående psykose (F23)

Skizoaffektiv tilstand (F25)

Manisk episode (F30-31)

Depressiv episode med psykotiske symptomer (F32-33)

Delirøs tilstand uden relation til misbrug (F05)

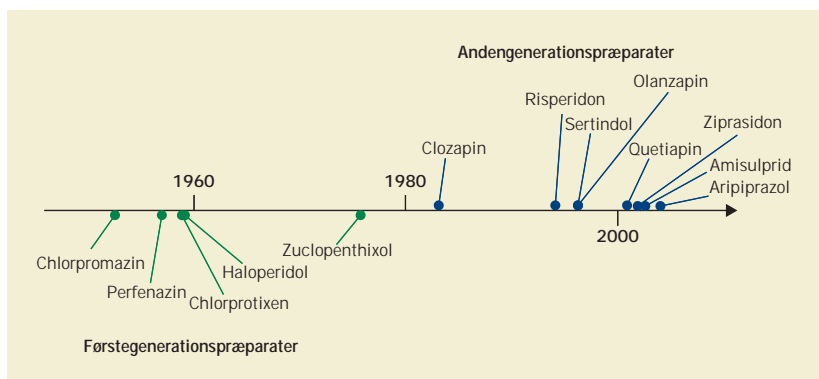
Organiske psykoser (F06)

Psykotisk tilstand med relation til misbrug (F1X.5)

Bipolar lidelse (F31.X) forebyggende behandling

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Figur 1. Introduktionsår for antipsykotiske præparater på det danske marked.



del af de typiske (førstegenerations-) antipsykotika, blokerer de fleste nyere (andengenerations-) antipsykotika serotonin-, acetylkolin-, noradrenalin-, acetylkolin- og histaminreceptorer i varierende grad. Det er dog tydeligt, at de atypiske antipsykotika som gruppe betragtet har en relativt højere affinitet til serotonin 5HT<sub>2A</sub>-receptoren end de ældre præparater (med undtagelse af amisulprid der er et rent dopamin D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-receptorblokerende antipsykotikum), hvilket menes at være medvirkende til disse præparaters relativt færre motoriske bivirkninger. Til gruppen af andengenerations-antipsykotika hører også det ældre præparat Leponex (clozapin), som hos en del behandlingsresistente skizofrene patienter har vist at have antipsykotisk effekt [4]. Desværre er der risiko for kardielle bivirkninger og knoglemarvshæmning, hvorfor patienterne skal følges nøje under behandlingen, ligesom præparatet ofte medfører vægtøgning og øget risiko for udvikling af type 2-diabetes.

### Præparatvalg

Den hidtil største metaanalyse af antipsykotikas effekter og bivirkninger viste, at nogle andengenerations-antipsykotika (Leponex (clozapin), Risperdal (risperidon), Zyprexa (olanzapin) og Solian (amisulprid)) havde en bedre effekt på generel psykopatologi end førstegenerations-antipsykotika [5]. De nyere præparater ser også ud til at have en samlet set lidt bedre effekt på negative symptomer og kognitive deficits end de ældre præparater, men effekten er dog beskedent. Danske og internationale retningslinjer for anvendelse af antipsykotika anbefaler da også andengenerations-antipsykotika som førstevalgspræparat. Nyere studier som *The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) [6] og *Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study* (CutLASS) [7] har dog vist overraskende gode resultater af behandling med førstegenerations-antipsykotika, og der vil være behov for nye, uvildige studier af visse førstegenerations-antipsykotikas terapeutiske effekt og bivirkningsprofil.

Selv med det nuværende udbud af antipsykotika vil der ofte være situationer, hvor enten den terapeutiske effekt er utilfredsstillende, eller hvor bivirkningerne er uacceptable,

og hvor der er indikation for at skifte til et andet antipsykotikum. Således viste det amerikanske universitetssponsorerede CATIE-studie med 1.493 patienter, at 74% af patienterne skiftede antipsykotisk behandling i løbet af de første 18 måneder af studiet [6]. Hvis 2-3 antipsykotika har vist utilfredsstillende effekt, bør man forsøge at behandle med Leponex (clozapin). Man tilstræber anvendelse af et antipsykotikum af gangen. Kombination af flere antipsykotika – såkaldt antipsykotisk polyfarmaci – kan som hovedregel ikke anbefales.

Den farmakologiske behandling af psykotiske tilstande har siden *Delay & Denikers* fund af chlorpromazins antipsykotiske effekt i 1952 gennemgået en dramatisk forbedring og muliggjort en gennemgribende forbedring af patientbehandlingen inden for mange felter. Behandlingen er dog, som nævnt oven for, ikke altid effektiv og ofte forbundet med bivirkninger. Hvor disse bivirkninger tidligere helt overvejende var motoriske, er de med anvendelse af andengenerations-antipsykotika nu ofte af metabolisk karakter. Der er derfor brug for en yderligere forståelse af de neurobiologiske mekanismer, der er involveret og for udvikling af nye typer antipsykotika med færre bivirkninger og bedre effekt, specielt hvad angår de negative symptomer og kognitive deficits. Udvikling heraf vil sandsynligvis kræve et multidisciplinært tiltag. Opgaven er kompliceret. Observerede ændringer i centralnervesystemet hos patienter kan naturligvis afspejle den tilgrundliggende ætiologi, men kan også skyldes kompensatoriske ændringer sekundært til sygdommen eller være betinget af medicinsk behandling. Vores forståelse af de neurobiologiske mekanismer, der er involveret ved psykotiske tilstande, øges konstant, og nye farmakologiske tiltag er under udvikling, f.eks. præparater der interagerer med det kolinerge system [8], med det glutamaterge system (metabotrope receptorligander, glycineuptake-hæmmere, ampakiner) [9] eller med cannabinoidsystemet [10]. Det bliver interessant at se, hvilken plads disse nye tiltag vil få i den fremtidige behandling af psykotiske lidelser.

## 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 lidelse, og lidelsen er ledsaget af en forøget suicidalrisiko. Livstidsrisikoen for depression anslås at være omkring 18%. *World Health Organisation* forudsiger, 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 aflængere 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 erhversevne 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,