

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V03220195

Depression og angst hos voksne patienter med epilepsi

Lars Hageman Pinborg¹ & Martin Balslev Jørgensen²

1) Epilepsiklinikken og Neurobiologisk Forskningsenhed, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Psykiatrisk Center København, Region Hovedstadens Psykiatri

Ugeskr Læger 2022;184:V03220195

HOVEDBUDSKABER

- Angst og depression hos voksne med epilepsi er meget hyppigt forekommende, underdiagnosticeret og årsag til øget sygelighed og død.
- Systematisk screening bør være en fast del af den kliniske rutine i landets epilepsiklinikker.
- Behandling bør ske i et formaliseret samarbejde mellem neurolog, psykiater og psykolog.

Det vil være de fleste bekendt, at de etiske forpligtelser formuleret i lægeløftet tager sit udgangspunkt i den hippokratiske ed, men det er nok færre bekendt, at Hippokrates for 2.500 år siden skrev indsigtfuldt og fremsynet om epilepsi. I »Om den hellige sygdom« gjorde han op med opfattelsen af epilepsi som en sygdom påført menneskene af guderne (Figur 1), men mente i stedet, at epileptiske anfald skyldtes abnorme processer i hjernen. Ydermere gjorde Hippokrates den originale observation, at »melankolikere ofte får epilepsi, og epileptikere melankoli«. Denne bidirektionelle association mellem epilepsi og depression er i de senere år bekræftet i flere epidemiologiske studier [1, 2] og omfatter også andre psykiatriske lidelser [3] og kognitiv dysfunktion [4]. Den bidirektionelle association er interessant derved, at den tyder på fælles patofysiologiske processer og/eller risikofaktorer og herved udfordrer opfattelsen af psykiatriske og kognitive symptomer ved epilepsi blot som værende komorbiditet til epileptiske anfald [5]. Epilepsi er en sygdom, som diagnosticeres og defineres ved forekomsten af epileptiske anfald, men for den enkelte patient forebygges og behandles epilepsi ved iagttagelse af alle de nævnte aspekter af sygdommen, hvor specielt tilstedeværelsen af angst og depression har en veldokumenteret negativ effekt på livskvalitet [6], som i flere studier endog er påvist at være større end effekten af manglende anfaldskontrol [7, 8]. Angst og depression er af stor betydning for den markant højere forekomst af selvmord blandt patienter med epilepsi end blandt baggrundsbefolkningen [9, 10].

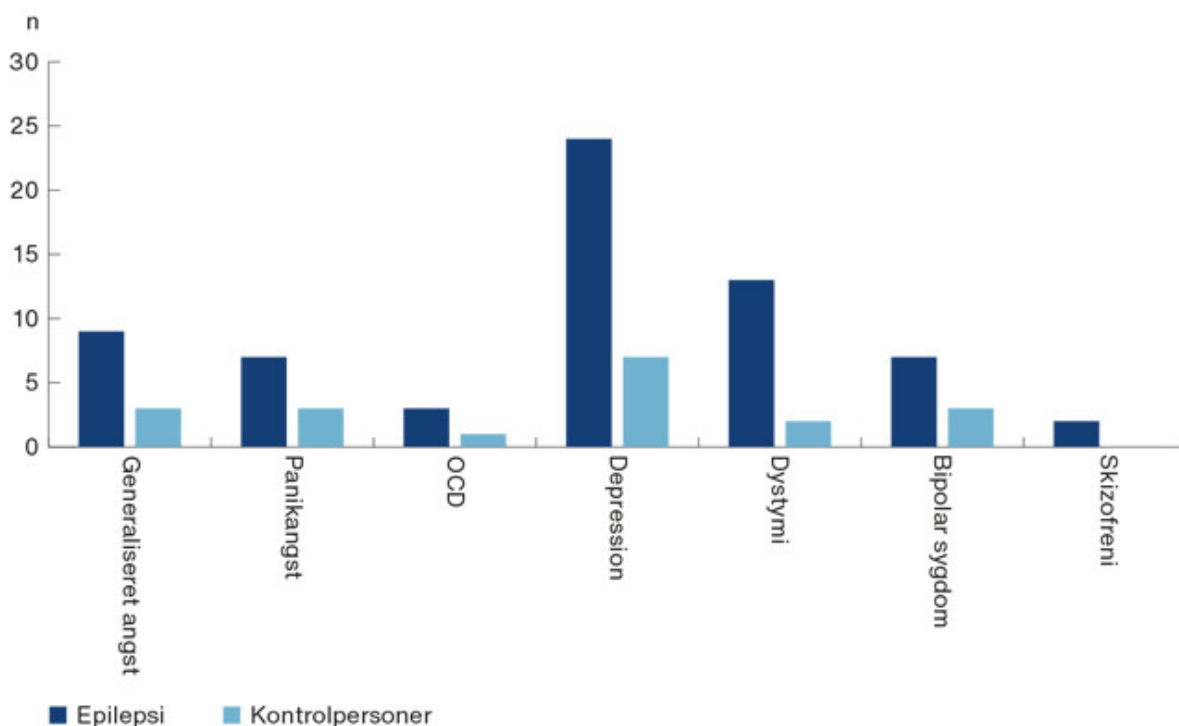
FIGUR 1 Maleri fra 1500-tallet, der viser djævleuddrivelse hos en kvinde med et formodet epileptisk anfald. Maleriet kan ses på Museo Horne i Firenze. Opfattelsen af patienter med epilepsi som besat af djævle eller dæmoner har bestået helt op i vor tid. Foto: Scala, Firenze.



HVOR MANGE VOKSNE PATIENTER MED EPILEPSI LIDER AF DEPRESSION ELLER ANGST?

Resultater fra et nyligt systematisk review af artikler fra perioden 2008-2018 (**Figur 2**) viser klart, hvordan psykiatrisk sygdom og i særdeleshed depression og angstlidelser er overrepræsenteret blandt patienter med epilepsi sammenlignet med baggrundsbefolkningen [11]. For depression er resultaterne i god overensstemmelse med to ældre systematiske reviews, hvor man kunne påvise, at depression inden for det seneste år forekom hos 20-25% af de inkluderede patienter med epilepsi [12, 13]. Tæt på 40% af patienter med epilepsi antages at få en depression i løbet af livet [14]. Studierne af angst er generelt af dårligere kvalitet end studier af depression. Det estimeres, at ca. 15% af patienter med epilepsi på et givet tidspunkt lider af angst, samt at 30% af patienter med epilepsi i løbet af livet vil opleve angst [11, 14, 15]. Det er en klinisk erfaring, at når patienter med epilepsi har ledsagende psykiatriske symptomer, optræder disse ofte subsyndromalt og »stjæler« symptomer fra flere psykiatriske syndromer.

FIGUR 2 Antal syge/9.282 for psykiatriske sygdomme ved epilepsi poolen fra 23 artikler og sammenlignet med data på 9.282 kontrolpersoner diagnosticeret i henhold til DSM-IV-kriterier [11].



ER VISSE GRUPPER AF PATIENTER MERE UDSATTE FOR DEPRESSION OG ANGST END ANDRE?

Der mangler gode prospektive kohortestudier til afdækning af årsagsfaktorer og konfoundere af betydning for udvikling af angst og depression ved epilepsi. F.eks. i hvilket omfang udvikler patienterne depression og angst som følge af sygdomsprocessen i sig selv og/eller som en psykosocial reaktion på at lide af en alvorlig sygdom? Der kan udledes vigtig klinisk information fra systematiske review af den eksisterende litteratur [16]: Flere studier har samstemmende vist, at patienter med temporallapsepilepsi er mere udsatte for udvikling af angst og depression end patienter med andre fokale epilepsier. Forekomsten af depression og angst er mindre hyppig hos patienter med genetisk generaliseret epilepsi (GGE) end hos patienter med fokal epilepsi, men højere end hos baggrundsbefolkningen, hvilket også støttes af et nyligt dansk registerbaseret case-control-studie, der viste, at psykiatrisk komorbiditet forekommer hos 23% af patienter med GGE, men hos 13% af kontrolpersonerne [17]. Flere studier har samstemmende vist, at et lavt uddannelsesniveau og arbejdsledighed er en risikofaktor for udvikling af depression. Flere studier har samstemmende vist, at depression og angst forekommer hyppigere blandt kvinder end blandt mænd og patienter med medicinsk intractabel epilepsi. Flere faktorer kan have betydning herfor, såsom anfaldsbyrden, kognitiv dysfunktion, social isolation og psykiske bivirkninger til polyterapi med lægemidler mod epileptiske anfald (anti-seizure medications (ASM)).

I klinikken er det vigtigt at være opmærksom på, at vi med vores valg af ASM har mulighed for at påvirke angst og depressive symptomer både i positiv og negativ retning. Pregabalin anvendes til behandling af generaliseret angst, og lamotrigin og valproat benyttes i psykiatrien til stemningsstabilisering ved bipolar lidelse, hvilket kan benyttes ved tilrettelæggelsen af den bedst mulige behandling for den enkelte patient. Dette forhold er naturligvis også et vigtigt opmærksomhedspunkt, hvis patienter efter nedtrapning af ASMs udvikler angst eller

depressive symptomer. For virkninger og bivirkninger til de enkelte ASMs henvises til promedicin.dk. For ASMs gælder generelt, at det anbefales at udvise forsigtighed, da behandling er forbundet med en let øget risiko for suicidaltanker eller suicidaladfærd. For topiramat gælder, at depression er kategoriseret som en meget almindelig bivirkning (> 10%), og depression og/eller angst/nervøsitet ses som en almindelig bivirkning (1-10%) ved behandling med levetiracetam, brivaracetam, gabapentin, eslicarbazepin, oxcarbazepin, zonisamid, lacosamid og perampanel. Bivirkningsprofilerne for de enkelte ASMs tilsiger ikke, at det er kontraindiceret at behandle patienter med en forhistorie med depression eller angst, men tilsiger, at behandlende læge nøje monitorerer udvikling/ændring i angst eller depressive symptomer ved ændringer i dosis eller medikament til behandling af epileptiske anfald.

HVORDAN STILLES DIAGNOSERNE ANGST OG DEPRESSION?

På det største offentlige hospital i Houston i Texas screenede man 192 konsekutive ambulante patienter med epilepsi for depressive symptomer først med The Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E) [18], og på baggrund heraf gennemgik patienter, der var under mistanke for depression, et semistruktureret psykiatrisk interview til diagnostik i henhold til DSM-IV-kriterier for depression [19]. I alt havde 26% af patienterne betydelige depressive symptomer ved NDDI-E-screening, hvoraf 89% opfyldte DSM-IV-kriterier for depression. Af dem var 65% ikke diagnosticeret med depression tidligere [19]. Det er bemærkelsesværdigt, at blandt 192 patienter set i klinikken umiddelbart inden indførelse af screening med NDDI-E blev depressive symptomer kun anført i journalerne hos 2,6% af patienterne. Man kan selvsagt diskutere, hvorvidt resultaterne direkte lader sig overføre til danske epilepsiklinikker, men de fleste vil genkende, at der i en travl epilepsiklinik ikke spørges systematisk til psykiatriske symptomer, men typisk fokuseres mest på forekomst af epileptiske anfald siden sidste ambulante fremmøde og ændring i ASM som følge heraf. For patienterne bliver angst og forstemning en del af hverdagen, som ikke deles med lægen, medmindre der eksplicit bliver spurgt.

Det er vigtigt, at læger i epilepsiklinikkerne har klinisk erfaring med psykiatriske patienter: »Man ser, hvad man ved« [20]. Ovennævnte studie fra Texas viser til gengæld også, at man ved anvendelse af et enkelt spørgeskema som NDDI-E kan identificere patienterne med behandlingskrævende depression med høj specificitet og sensitivitet [19]. Spørgeskemaer lader sig nemt implementere i elektroniske patientjournalssystemer, og ad den vej benyttes struktureret til regelmæssig screening. Hvilke instrumenter som bedst anvendes til at diagnosticere depression og angst ved epilepsi, er diskuteret i en række publikationer de senere år [21-24]. I henhold til Den Nationale Behandlings- og Visitationsvejledning for Epilepsi anbefales Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E) og Generalised Anxiety Disorder Assessment (GAD-7) til screening for hhv. depressive symptomer og angstsymptomer ved epilepsi (**Figur 3**). Det er vigtigt ved screening at være opmærksom på, at validiteten af screeningsinstrumenterne ikke er den samme ved testning af patienter med kognitive problemer, samt at angst og depressive symptomer kan opstå periiktalt – i dagene omkring epileptiske anfald. Her er behandlingen primært at optimere ASM og effekten af antidepressiv eller angstdæmpende behandling på psykiatriske symptomer beskeden eller fraværende [25].

FIGUR 3 To spørgeskemaer, der af Den Nationale Behandlings- og Visitationsvejledning for Epilepsi er anbefalet til screening for hhv. depressive symptomer og angstsymptomer ved epilepsi. I Epilepsiklinikken på Rigshospitalet vil patienter med en samlet NDDI-E-score > 15 og en samlet GAD-7-score > 10-14 typisk blive henvist til psykiatrisk vurdering, men hver enkelt patient kræver individuel vurdering, idet mange faktorer kan have indflydelse på udvikling af angst og depressive symptomer ved epilepsi. **A.** Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E). **B.** Generalised Anxiety Disorder Assessment (GAD-7).

A

| Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E) | Altid eller ofte | Sommetider | Sjældent | Aldrig |
|---|------------------|------------|----------|--------|
| Det er svært at opleve glæde | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Frustreret | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Det ville være bedre, hvis jeg døde | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Jeg har skyldfølelse | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Intet af det, jeg gør, er rigtigt | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Alt er en kamp | 4 | 3 | 2 | 1 |

B

| Generalized Anxiety Disorder (GAD-7) | Næsten hver dag | Mere end halvdelen af dagene | Flere dage | Aldrig |
|--|-----------------|------------------------------|------------|--------|
| Følt dig nervøs, ængstelig eller anspændt | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Ikke kunnet holde op med at bekymre dig eller kunnet styre din bekymring | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Bekymret dig for meget om alt muligt | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Haft svært ved at slappe af | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Været så rastløs, at du har haft svært ved at slappe af | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Har let ved at blive sur eller irriteret | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Været bange, som om noget frygteligt kunne ske | 3 | 2 | 1 | 0 |

HVORDAN BEHANDLES ANGST OG DEPRESSION HOS PATIENTER MED EPILEPSI?

Såfremt en patient med epilepsi diagnosticeres med depression eller angst, følger behandlingen de samme retningslinjer som ved depression og angst uden epilepsi [26, 27]. Alle selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI) og selektive noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI) kan benyttes og kun betragtes som prokonvulsive i toksiske doser. I henhold til den Internationale Liga Against Epilepsy (ILAE)s retningslinjer fra 2022 til behandling af depression hos voksne mennesker med epilepsi [28] anbefales til patienter med let til moderat depression psykologisk behandling. Kognitiv adfærdsterapi er p.t. den psykologiske behandling med bedst evidens ved behandling af patienter med epilepsi [29]. I tilfælde af behov for medicinsk behandling eller hos patienter med moderat til svær depression er førstelinjebehandlingen et SSRI [28]. Hvis SSRI har en utilfredsstillende effekt på depressive symptomer, anbefales som andenlinjebehandling SNRI – og specielt

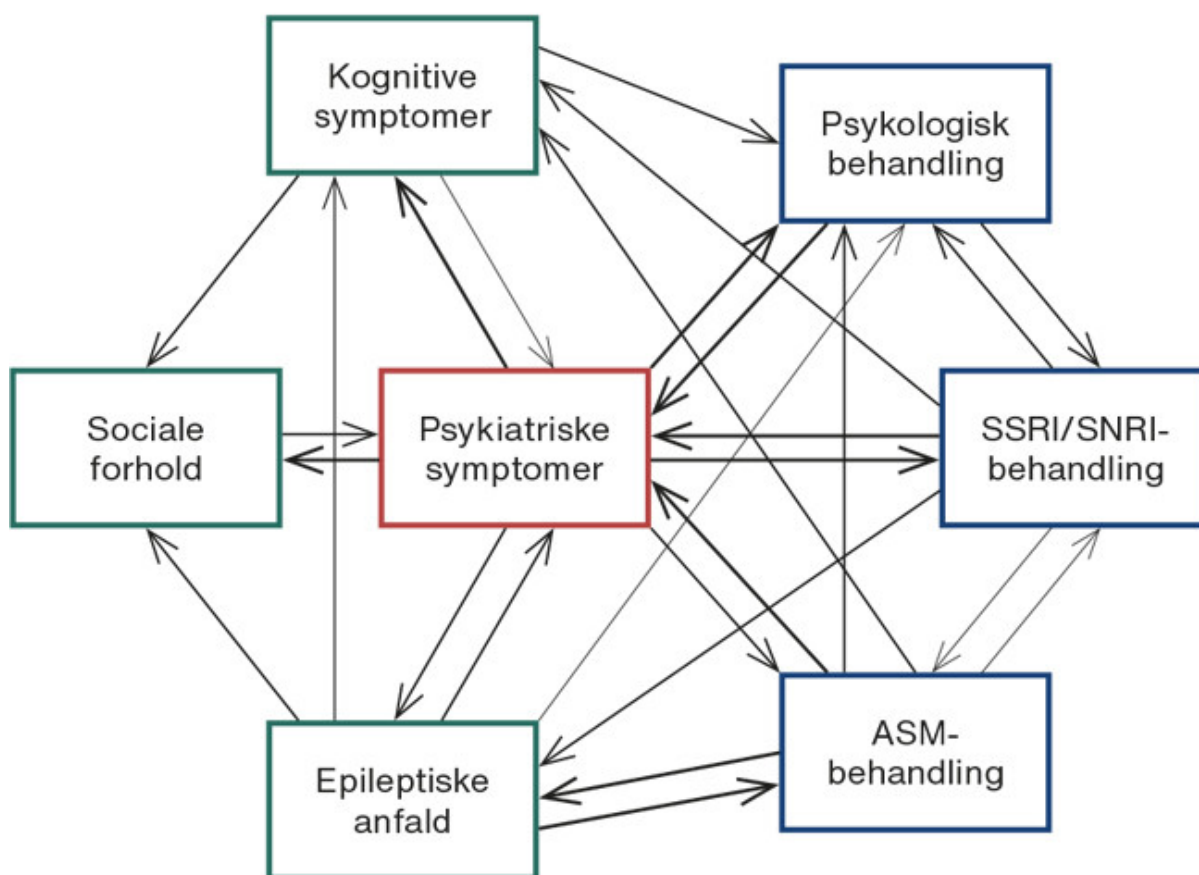
venlafaxin. Elektrokonvulsiv terapi er ikke kontraindiceret hos patienter med epilepsi. Det anbefales at fortsætte den antidepressive behandling i minimum seks måneder efter fuld remission af symptomer og minimum ni måneder hos patienter med en forhistorie med depressive episoder [28].

Ved samtidig behandling med ASM og antidepressiva skal man for hvert enkelt præparat være opmærksom på mulige farmakokinetiske interaktioner: Det er velkendt, at ASMs som f.eks. fenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon og rufinamid inducerer CYP P450-systemet og derigennem forventeligt vil reducere serumkoncentrationen af SSRI'erne med ca. 25%. Omvendt kan SSRI gennem hæmning af specielt CYP 3A4, CYP 2C9 og CYP 2C19 øge serumkoncentrationen af fenytoin og carbamazepin samt i mindre omfang valproat [26, 28]. Det er ligeledes nødvendigt at være opmærksom på mulige farmakodynamiske interaktioner: Mange ASM-samt SSRI- og SNRI-præparater kan f.eks. hver især medføre osteopeni/osteoporose, vægtændringer og reducere S-natriumkoncentration. Det drøftes, om samtidig brug af disse lægemidler kan forstærke effekten, men data på området er på nuværende tidspunkt begrænset [26].

HVORDAN TILRETTELÆGGES DIAGNOSE OG BEHANDLING AF ANGST OG DEPRESSION HOS PATIENTER MED EPILEPSI?

Såvel diagnose, behandling og kontrol af angst og depression hos patienter med epilepsi er fagligt set en kompliceret opgave, men også en alvorlig opgave, fordi en manglende erkendelse af de forskellige betydende faktorer, og hvordan de påvirker hinanden indbyrdes, kan have fatale konsekvenser for patienten (Figur 4). Det må forventes at være patientens epilepsiansvarlige læge, som først får mistanke om behandlingskrævende angst eller depression. Der er den kliniske erfaring, og flere studier har samstemmende vist, at angst og depression ved epilepsi er markant underdiagnosticeret. Det er nærliggende at tænke, at dette specielt angår patienter med lette til moderate symptomer, men resultaterne af en nyligt publiceret dansk registerbaseret undersøgelse viser, at kun 20% af patienterne med epilepsi, som var i alderen 18-49 år og begik selvmord i årene 2007-2009, forud var kendt med affektiv sygdom [30]. Hvis man har mistanke om, at en patient har let til moderat angst eller depression, henvises patienten typisk til alment praktiserende læge, mhp. at denne varetager videre henvisning til privatpraktiserende psykolog eller psykiater. Herved introduceres ekstra ventetid på diagnostik og behandling, og muligheden for at interagere faggrupperne imellem går tabt. Diagnostik og behandling af patienter, som har epilepsi samt angst og depression (Figur 4), adskiller sig fra behandlingen af patienter uden epilepsi, idet patienter med epilepsi ofte er mere socialt udsatte, kognitivt dysfunktionelle, personlighedsmæssigt forandrede og naturligvis lider af tilbagevendende epileptiske anfald, som kan påvirke complians til både medicinsk og psykologisk behandling. Såvel ASM som SSRI/SNRI vil ofte også være kompliceret af farmakokinetiske og -dynamiske interaktioner.

FIGUR 4 En model til beskrivelse af, hvordan multiple faktorer kan påvirke udviklingen af psykiatriske symptomer hos patienter med epilepsi, samt hvordan psykiatriske symptomer påvirker patienter med epilepsi. Der er tale om et komplekst samspil, som bedst varetages i tæt samarbejde mellem neurolog, psykiater og psykolog.



ASM = anti-seizure medications; SSRI/SNRI = serotoningenoptagshæmmere/selektive noradrenalingenoptagshæmmere.

Det bør ved den fremtidige nationale tilrettelæggelse af behandlingen af patienter med epilepsi sikres, at udredning og behandling af psykiatriske symptomer finder sted i et direkte og formaliseret samarbejde mellem neurolog, psykiater og psykolog.

Korrespondance Lars Hageman Pinborg. E-mail: lars.pinborg@nru.dk

Antaget 27. april 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 27. juni 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Taksigelse Arbejdsgruppe inden for psykiatri ved udarbejdelse af »National behandlings- og visitationsvejledning for epilepsi«. Medlemmerne takkes for inspiration

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V03220195

SUMMARY

Depression and anxiety in adult patients with epilepsy

Lars Hageman Pinborg & Martin Balslev Jørgensen

Ugeskr Læger 2022;184:V03220195

There is a bidirectional association between epilepsy and depression and anxiety which are more prevalent in temporal lobe epilepsy and medically intractable epilepsy and are underdiagnosed. Many factors determine the occurrence of psychiatric symptoms. It is recommended that The Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E) and Generalised Anxiety Disorder Assessment (GAD-7) are employed for screening. This review finds that systematic screening should be routinely performed and treatment should be carried out in a formalized collaboration between neurologist, psychiatrist and psychologist.

REFERENCER

1. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L et al. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: A bidirectional association. *Ann Neurol.* 2012;72(2):184-91.
2. Kanner AM. Depression and epilepsy: a bidirectional relation? *Epilepsia.* 2011;52 Suppl 1:21-7.
3. Salpekar JA, Mula M. Common psychiatric comorbidities in epilepsy: how big of a problem is it? *Epilepsy Behav.* 2019;98(Pt B):293-7.
4. Helmstaedter C, Witt JA. Epilepsy and cognition – a bidirectional relationship? *Seizure.* 2017;49:83-9.
5. Helmstaedter C, Aldenkamp AP, Baker GA et al. Disentangling the relationship between epilepsy and its behavioral comorbidities – the need for prospective studies in new-onset epilepsies. *Epilepsy Behav.* 2014;31:43-7.
6. Taylor RS, Sander JW, Taylor RJ, Baker GA. Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: a systematic review. *Epilepsia.* 2011;52(12):2168-80.
7. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL et al. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology.* 2004;62(2):258-61.
8. Park SP, Song HS, Hwang YH et al. Differential effects of seizure control and affective symptoms on quality of life in people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2010;18(4):455-9.
9. Hesdorffer DC, Ishihara L, Webb DJ et al. Occurrence and recurrence of attempted suicide among people with epilepsy. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(1):80-6.
10. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB et al. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):693-8.
11. Lu E, Pyatka N, Burant CJ, Sajatovic M. Systematic literature review of psychiatric comorbidities in adults with epilepsy. *J Clin Neurol.* 2021;17(2):176-86.
12. Fiest KM, Dykeman J, Patten SB et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2013;80(6):590-9.
13. Kim M, Kim YS, Kim DH et al. Major depressive disorder in epilepsy clinics: a meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2018;84:56-69.
14. Gurgu RS, Ciobanu AM, Danasel RI, Panea CA. Psychiatric comorbidities in adult patients with epilepsy (a systematic review). *Exp Ther Med.* 2021;22(2):909.
15. Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D et al. Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical

- management. *Epilepsy Behav.* 2005;7(2):161-71.
16. Yang Y, Yang M, Shi Q et al. Risk factors for depression in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2020;106:107030.
 17. Gesche J, Antonson S, Dreier JW et al. Social outcome and psychiatric comorbidity of generalized epilepsies – a case-control study. *Epilepsia.* 2021;62(5):1158-69.
 18. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP et al. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol.* 2006;5(5):399-405.
 19. Friedman DE, Kung DH, Laowattana S et al. Identifying depression in epilepsy in a busy clinical setting is enhanced with systematic screening. *Seizure.* 2009;18(6):429-33.
 20. Lopez MR, Schachter SC, Kanner AM. Psychiatric comorbidities go unrecognized in patients with epilepsy: "you see what you know". *Epilepsy Behav.* 2019;98(Pt B):302-5.
 21. Bermeo-Ovalle A. Psychiatric comorbidities go untreated in patients with epilepsy: ignorance or denial? *Epilepsy Behav.* 2019;98(Pt B):306-8.
 22. Czarnota M, Wiglusz MS, Cubala WJ. Diagnosis of psychiatric comorbidities in epilepsy – the role of screening tools. *Epilepsy Behav.* 2019;101(Pt A):106266.
 23. Gill SJ, Lukmanji S, Fiest KM et al. Depression screening tools in persons with epilepsy: a systematic review of validated tools. *Epilepsia.* 2017;58(5):695-705.
 24. Wang Z, Luo Z, Li S et al. Anxiety screening tools in people with epilepsy: a systematic review of validated tools. *Epilepsy Behav.* 2019;99:106392.
 25. Munger Clary HM, Salpekar JA. Should adult neurologists play a role in the management of the most common psychiatric comorbidities? *Epilepsy Behav.* 2019;98(Pt B):309-13.
 26. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(2):106-16.
 27. Mula M. Pharmacological treatment of anxiety disorders in adults with epilepsy. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(17):1867-74.
 28. Mula M, Brodie MJ, de Toffol B et al. ILAE clinical practice recommendations for the medical treatment of depression in adults with epilepsy. *Epilepsia.* 2022;63(2):316-34.
 29. Michaelis R, Tang V, Goldstein LH et al. Psychological treatments for adults and children with epilepsy: evidence-based recommendations by the International League Against Epilepsy Psychology Task Force. *Epilepsia.* 2018;59(7):1282-302.
 30. Kløvgaard M, Lyng TH, Tsiropoulos I et al. Comparing seizure-related death and suicide in younger adults with epilepsy. *Ann Neurol.* 2021;90(6):983-7.