

# Medikamentell behandling av depresjoner i allmennpraksis

■ LARS TANUM *Seksjonsoverlege dr.med., spesialist i psykiatri og klinisk farmakologi, Psykiatrisk forskning og undervisning, Diakonhjemmet sykehus*

Depresjon er vår vanligste psykiatriske lidelse. Lidelsen kan ha til dels ulikt klinisk uttrykk og symptomene kan variere fra pasient til pasient ut fra alder, kjønn og personlighet. I henhold til ICD diagnosemanual kan depresjoner grovt sett deles i følgende undergrupper: unipolar depressiv episode, dystymi, dobbelt depresjon (dystymi + depressiv episode), kortvarig tilbakevendende depresjon, cyklotymi og bipolar depresjon. Vinterdepresjon er siden 2010 ikke lenger klassifisert som en depressiv lidelse. Blant disse typene av depresjon er det unipolar depresjon og dystymi, inkludert dobbeltdepresjon, som responderer best på antidepressive legemidler.

Depressive pasienter kan ofte ha andre psykiatriske symptomer i tillegg, som angst, panikkklidelse, søvnproblemer eller symptomer på kronisk psykososialt stress. Dette kan være forvirrende for klinikerer når farmakologisk behandling skal velges. Tidligere ble det hevdet at depresjon som er ledsaget av slike tilleggssymptomer angivelig responderer dårligere på antidepressiva. Dette er ikke riktig. Redusert respons sees først og fremst ved kronisk stress eller etter alvorlige traumer. Slike tilstander motvirker legemidlenes virkemekanisme og effekt på nervesystemet og dosen må således økes noe når slike pasienter behandles med antidepressiva.

## Hvilket antidepressivum skal jeg velge?

Dersom det er indikasjon for farmakologisk behandling, bør et SSRI eller et nor-adrenerg antidepressivum (mianserin, mirtazepin, reboxetin, bupropion) være førstevalget. Tricykliske antidepressiva er ikke et naturlig førstevalg i Norge. Som regel velges et legemiddel som pasienten har respondert godt på tidligere, eller som legen har god erfaring med å bruke.

Dosering gis i henhold til klinisk skjønn og erfaring. Hos flertallet av pasientene gir dette en adekvat respons. Den største utfordringen ved medikamentell depresjonsbehandling i praksis er således når pasienten ikke responderer som forventet. I en slik situasjon er det klokt å bruke en huskeliste eller enkel algoritme for pasienter som ikke responderer som forventet på farmakologisk behandling:

## 1. Er diagnosen riktig?

Det er viktig å kontrollere at symptomene ikke skyldes andre lidelser, som for eksempel hypotyreose, anemi, malign lidelse, abnorm emosjonell enkeltreaksjon eller bipolar depressiv episode. Antidepressiva er primært virksomme ved unipolar depressiv episode og dystymi, og fungerer dårlig ved tilstander som kortvarig tilbakevendende depresjon, cyklotymier eller bipolar depresjon.

## 2. Er dosen adekvat?

I allmennpraksis brukes ofte lavere doser av antidepressiva enn i spesialistpraksis. Dette skyldes at pasienter i spesialisthelsetjenesten ofte har mer langvarig sykdom eller har vist dårligere respons på legemidler. Doseintervallet i Felleskatalogen viser hvor produsenten mener å ha de mest robuste data for behandling og hvor de erkjenner sitt produktansvar. Denne doseangivelsen er ikke nødvendigvis riktig for alle pasienter, og legen kan fritt overstige det angitte doseintervall dersom nødvendig for å optimalisere responsen. I psykiatrisk spesialistpraksis er det min personlige erfaring at omtrentlig halvparten av pasientene henvist pga mangelfull respons på farmakologisk behandling, var i behov av doser eller kombinasjoner av antidepressiva som overstiger Felleskatalogens doseangivelser.

Det er også viktig å huske at de ulike antidepressive legemidlene ikke er ekvipotente, det vil si at ulike legemidler ikke reflekterer samme terapeutiske styrke. Et eksempel er paroxetin som gjennom hemning av sin egen metabolisme er relativt mer potent enn andre SSRI i økende dose. Det anbefales likevel ikke å bytte legemiddel innenfor gruppen SSRI'er men heller regulere dosen, siden alle SSRI i stor grad virker på de samme reseptorsystemer.

## 3. Tar pasienten sin medisin som forskrevet?

Medisin-etterlevelsen (compliance) for antidepressiva er dessverre variabel og gjennomgående lavere enn det vi liker å tenke. Flere studier har vist at opp mot 50 prosent av pasientene som hadde fått forskrevet antidepressive legemidler av sin allmennlege ikke brukte disse som forskrevet fire uker senere. Man vet i dag at god informasjon til pasienten er viktig for høy etterlevelse. Dersom pasien-

ten har innsikt i hvorfor de får legemidler og hvordan disse virker i kroppen, og i tillegg får muligheten til å diskutere mulige bivirkninger, synes dette å øke medisin-etterlevelsen betydelig. Det er også viktig at pasienten har tillitt til medisinen og at legen klarer å formidle optimisme med henblikk på et vellykket behandlingsutfall. Det anbefales å ta en blodprøve for å undersøke legemiddelnivået i plasma ved uforklarlig non-respons. Dersom pasienten har en uvanlig legemiddelomsättning, vil dette komme frem ved en blodprøve.

## 4. Psykososiale stressorer

Unipolar depresjon utløses som oftest av psykososial stress, konflikter eller emosjonell overstreking. Utløsende stressor trenger ikke være åpenbar dersom pasienten har en høy sårbarhet eller hvis det har vært en lavgradig belastning over tid. Dersom pasienten fortsatt står under betydelig psykososial stress på tidspunkt for behandling må man beregne en høyere dose enn vanlig for å få effekt. Årsaken til dette er at stress direkte motvirker antidepressiva sine nevrofysiologiske effekter i hjernen og kan således ansees som en ekstra terskel som legemidlene skal overvinne for å gi klinisk effekt.

## 5. Særskilte farmakokinetiske forhold

Enkelte pasienter har avvikende metabolsk omsättning av legemidler, enten i form av ultrarask eller langsom legemiddelomsättning. Ved ultrarask legemiddelomsättning vil pasienten ikke oppnå terapeutisk nivå av et legemiddel gitt i adekvat dose.

Langsomme legemiddelomsettere vil som oftest reagere med sterke bivirkninger allerede på lav dose fordi konsentrasjonen i blodet vil bli høy i forhold til normal opptapping. Slike pasienter vil ofte auto-seponere og fortelle legen at de ikke tålte medisinen. Gjennom farmakogenetisk undersøkelse av de viktigste metabolske nedbrytingsveier vil man kunne forebygge og hindre bivirkninger og uhensiktsmessig bruk av legemidler.

## Iatrogene årsaker til manglende respons ved farmakologisk behandling av depresjoner

Det finnes også kjente iatrogene årsaker til at pasienter ikke responderer på farmakologisk

behandling av depresjoner. Her er en liste over mulige årsaker modifisert etter Akiskal og Ottoson:

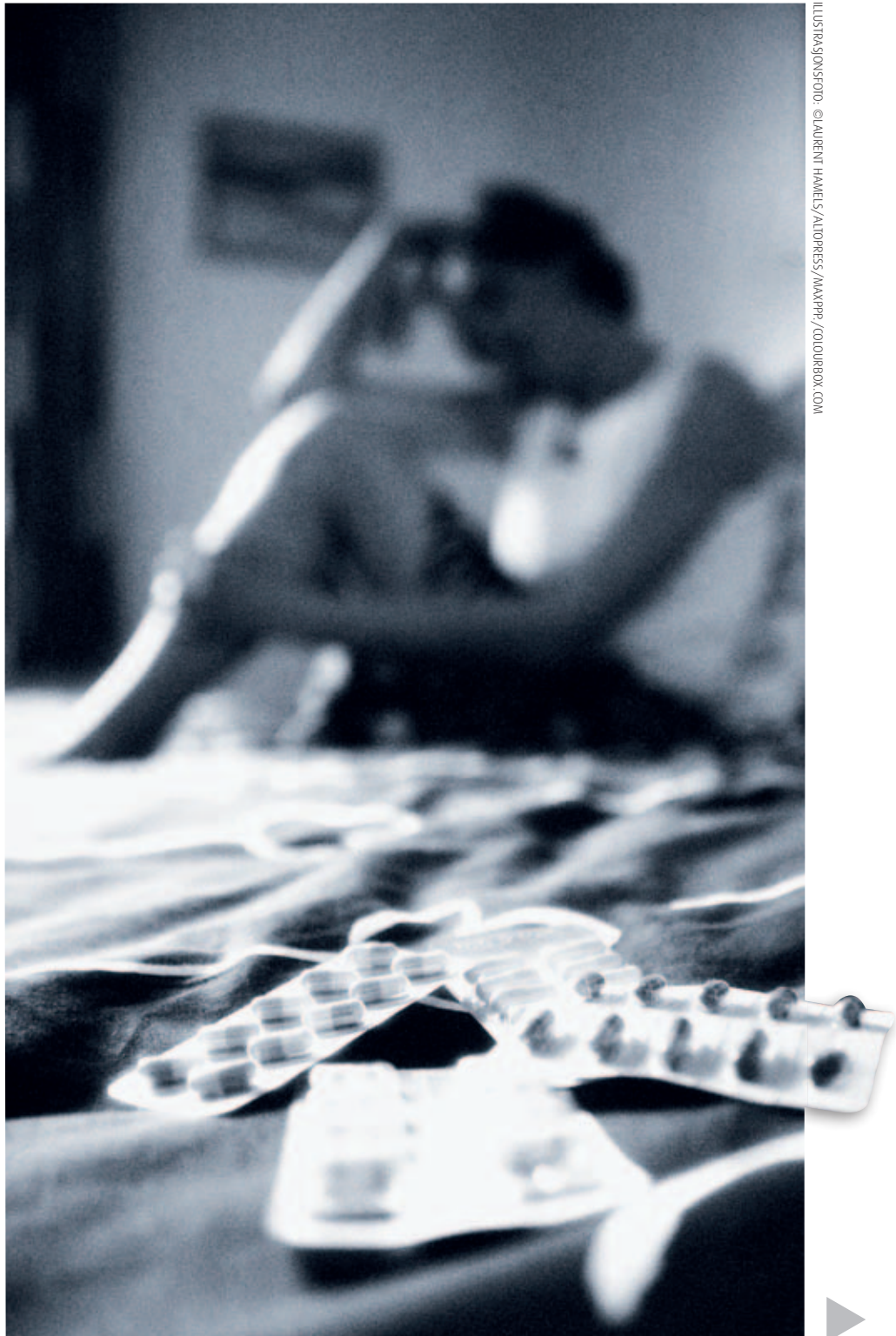
- Fokusering på ett til to symptomer uten å få frem hele sykdomsbildet
- Manglende kunnskap om atypiske manifestasjoner
- Karaktertrekk tillegges for stor vekt
- For store psykoterapeutiske ambisjoner
- Skepsis til medikamenter ved lidelser man syns er forståelige psykososiale reaksjoner.
- Inadekvat dosering og behandlingstid ved antidepressiva
- Litiumbehandling brukes for sjelden
- For lite bruk og forsinket bruk av ECT
- Overforbruk av antipsykotika og anxiolytika
- Mangelfull oppfølging og behandlingskontroll

### ***Ulike typer antidepressive legemidler***

Antidepressive legemidler utøver sin effekt gjennom flere typer mekanismer, men det vanligste er å dele de antidepressive legemidler inn i to hovedgrupper. Det er serotonerge (SSRI og moclobemide) og nor-adrenerge (reboxetin, mirtazapin, mianserin, bupropion). I tillegg kommer kombinasjonspreparater, slik som tricykliske antidepressiva, venlafaxine og duloxetine. Til tross for ulike mekanismer virker alle antidepressiva etter samme prinsipp, nemlig ved å øke tilbud av serotonin og / eller noradrenalin (evt. også dopamin) i synapsene i nervesystemet.

Moderne antidepressiva sies å være selektive. Dette er kun riktig i den forstand at de binder seg til kun en type reseptor, men alle antidepressiva induserer metabolske endringer i alle monaminerge systemer og til en viss grad også i andre signalsystemer. Det grunnleggende reaksjonsmønsteret er at økt serotonerg transmisjon hemmer noradrenalin og dopamin via såkalte inhibitoriske heteroreseptorer. Dersom man øker noradrenerg eller dopaminerg transmisjon reduserer man i tilsvarende grad serotonerg aktivitet.

Økende doser av SSRI gir således en tiltakende hemning av noradrenalin og dopamin, som hos enkelte pasienter kan gi seg kliniske utslag som bivirkninger av typen lett paradoksal dysfori, lett nevrastenien eller lettere re-



ILLUSTRASJONSFOTO: © LAURENT HAMELS/ALTO PRESS / MAXPPP / COLOURBOX.COM



duert kognitiv funksjon. Det er viktig å være oppmerksom på dette fenomenet når SSRI brukes i høye doser. Dersom slike bivirkninger skulle oppstå kan kombinasjonsbehandling med to ulike antidepressiva eller skifte til et noradrenergt middel være nødvendig. Dersom pasienten viser lav toleranse for serotonerg stimulering i form av bivirkninger, vil det likeledes være aktuelt å skifte til et noradrenergt medikament tidlig i behandlingsforløpet.

### ***Kvinner fra Venus, menn fra Mars***

Også i farmakologisk depresjonsbehandling er det signifikante forskjeller mellom kvinner og menn. Fertile kvinner eller kvinner på hormonsubstitusjonsbehandling vil i høyere grad nytte seg SSRI fordi østrogen og serotonin virker gjensidig potensierte. På grunn av denne hormoneffekten bør menn ha høyere dose SSRI enn kvinner, selv når forskjell i kroppsmasse ikke med-

regnes. Noradrenerge antidepressiva blir til en viss grad forsterket av testosteron og menn opplever derfor en vel så god effekt av slike legemidler som kvinner på samme dose. På grunn av forskjell i kroppsmasse og metabolsk kapasitet er det som regel ikke aktuelt å gi kvinner høyere doser noradrenerge antidepressiva enn menn, mens det motsatte er tilfellet for SSRI.

### ***Kombinasjonsbehandling med antidepressiver***

Effekten av og tolerabiliteten ved kombinasjonsbehandling med to antidepressive legemidler er godt vitenskapelig dokumentert. Studiene viser at to midler i lavere dose synes bedre tolerert og gir bedre terapeutisk effekt enn monoterapi, særlig hos non-responderer. Dersom pasienten tolererer og responderer på høydose monoterapi er det ingen grunn til å endre behandlingen, men dersom pasienten får plagsomme bivirkninger vil det være gunstig å bruke kombinasjon av to ulike medikamenter. En slik kombinasjon består i prinsipp-

Det er betydelige forskjeller mellom kjønnene også i medisinsk depresjonsbehandling. FOTO: COOURBOX.COM



pet av et serotonergt og et noradrenerg legemiddel. En mulighet er også å skifte til kombinasjonspreparat, f.eks. venlafaxin eller duloxetin, men husk at begge disse midlene har en predominant serotonerg aktivitet og en mindre fremtredende noradrenerg stimulerende.

Alle SSRI har felles grunnleggende virkemekanismer og bivirkninger og det synes ikke hensiktsmessig å bytte legemiddel innenfor gruppen SSRI. Det er heller ikke hensiktsmessig å kombinere to legemidler i samme kategori.

I klinisk praksis vil en kombinasjonsbehandling vanligvis bestå av en av de følgende kombinasjoner:

- SSRI og bupropion
- SSRI og mianzerin / mirtazapin
- SSRI og reboxetin
- venlafaxin og duloxetin kan kombineres med et noradrenerg antidepressivum

I allmennpraksis er disse kombinasjonene trygge å bruke i doser helt opp til høyeste Felleskatalog-dose av begge legemidler. Det er ingen kjente interaksjoner mellom disse legemidlene, bortsett fra mellom bupropion og venlafaxin, der kombinasjonen kan gi en økning i serumnivå av venlafaxin.

### *Augmentasjon med litium*


Bruk av litium i tillegg til serotonerge antidepressiva er svært godt dokumentert i litteraturen. Dette kan brukes når behandling kun har delvis effekt og man ønsker å oppnå remisjon uten å øke dosen av det antidepressive legemiddel. Klinisk effekt av augmentasjonen inntreffer etter få dager. Dersom ikke effekt etter ti dager vil slik augmentasjon trolig ikke være effektiv.

Ved siden av å være en stemningsstabilisator har litium bl.a. evne til å øke sensitiviteten for serotonin postsynaptisk, øke serotonerg frigjøring i hippocampus og øke synteseaktiviteten av serotonin i nevronene. Ved augmentasjonsbehandling er det etablert en serumverdi 0.2–0.4 mmol/L, mens det for bipolar lidelse ligger på 0.5–1.0 mmol/L. I praksis tilsvarende dette som regel 42 mg lithionit morgen og kveld. Augmentasjon med litium er kun hensiktsmessig ved høye doser SSRI. Studier viser at lave doser SSRI i liten grad lar seg argumentere med litium, men at graden av augmentasjon øker med dosen. Serotonerge tri-cykliske antidepressiva, for eksempel clomipramin, har vist god augmentasjonseffekt

selv ved moderat dose. Litium har liten effekt som augmentasjon til noradrenerge antidepressiva.

### *Oppfølging og behandlingskontroll*

Pasienter som behandles med antidepressiver bør ha regelmessig oppfølging. Initialt i behandlingen bør pasienten sees ukentlig eller hver 14. dag med systematisk kartlegging av effekt og bivirkninger. Behandlingseffekten bør følges med et standardisert instrument slik som MADRS, Hamilton eller Becks depresjons skala. Utsagn av typen «nå føler jeg meg mye bedre, doktor» har vist seg å ha svært begrenset verdi for å evaluere respons på behandlingen. Dersom behandlingsrespons ikke registreres på en systematisk måte vil mange pasienter ikke oppnå remisjon, men kun klinisk respons. Studier har vist at rest-depresjoner er viktigste prediktor for at nye depressive episoder skal oppstå, og derfor er full symptomremisjon påtrengende viktig både for behandlingen av depresjoner og for å forebygge nye depressive episoder.

 [lars.tanum@diakonsyk.no](mailto:lars.tanum@diakonsyk.no)