
Farmakoterapi vid unipolär depression hos vuxna och äldre

- Bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarnas enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Patofysiologi vid depression

Elias Eriksson

”How little we know”

Hjärnan är extremt mycket mer komplex än något annat organ, och dessutom, genom sin skyddade position under skallbenet, osedvanligt svåråtkomlig för studium. Att våra kunskaper om de psykiatriska sjukdomarnas patofysiologi ännu är mycket begränsade är därför inte alls ägnat att förvåna.

Vad gäller depressionssjukdomen är det lätt att sammanfatta vad vi med säkerhet vet avseende underliggande biologiska förändringar: *ingenting*.

Det är således ännu inte klarlagt vilka gener som är av betydelse för uppkomsten av denna sjukdom, ej heller huruvida den är associerad med avvikelser i specifika signalämnen, och i så fall vilka, och ej heller i vilka delar av hjärnan den har sin hemvist.

Denna brist på säkra kunskaper om depressionssjukdomens patofysiologi kan synas nedslående. Men även om vi ännu inte kunnat påvisa vilka biologiska mekanismer som ger upphov till depressiva symtom föreligger det omfattande teorier avseende hur stämningssläge hos människa kan moduleras. Och att dessa teorier inte är alldeles felaktiga, och att de har relevans för depression, bekräftas av att de möjliggjort framtagande av en rad nya effektiva farmaka. The proof of the pudding is in the eating.

Hypoteser avseende psykiatriska sjukdomars biologi baseras i huvudsak på data som genererats längs tre parallella forskningslinjer: 1) djurförsök, 2) interventionsstudier och 3) studier vari man försökt mäta centralnervös aktivitet hos patienter och kontroller. I det följande skall kort redovisas hur dessa tre strategier tillämpats inom depressionsforskningen, och något om vilka teorier de data som härvid genererats har givit upphov till.

Djurförsök

Djurförsök spelar normalt en central roll för den biomedicinska vetenskapen. Inom den psykiatriska forskningen begränsas deras användbarhet dock av det faktum att psykiatriska diagnoser, till skillnad från t.ex. hypertoni, baseras främst på anamnestiska uppgifter. Och eftersom råttor och möss inte kan berätta hur de mår kan vi aldrig vara säkra på att de fenomen

vi studerar i djurförsök överensstämmer med psykiatriska symtom eller syndrom hos människa. För vissa psykiatriska sjukdomar, men troligen inte depression, gäller kanske också att de är unika för människan.

I två avseenden har likväl djurförsöken spelat en central roll för formulerandet av hypoteser avseende patofysiologi inom psykiatin. För det första är det med hjälp av djurförsök vi lyckats kartlägga hur farmaka som lindrar eller framkallar psykiatriska symtom utöver sina effekter, vilket kommer att diskuteras ytterligare nedan. Och för det andra är djurförsök användbara för att kartlägga hur nervsystemet kontrollerar specifika, observerbara aspekter på beteende, en kunskap som indirekt kan kasta ljus över patofysiologin vid psykiatriska sjukdomar.

Denna senare typ av studier ger vid handen att mänskligt beteende i många avseenden tycks styras av samma signalämnen som beteendet hos försöksdjur. Dopamin styr t.ex. motorisk aktivitet både hos djur och människa; det var studier av beteende hos kaniiner som fick Arvid Carlsson att förstå att Parkinsons sjukdom är relaterat till brist på dopamin. Och det finns också många andra exempel på att betydelsen av ett visst signalämne för ett visst beteende tycks vara gemensam för människa och andra djurslag. Detta gäller exempelvis inflytandet av acetylcholin på minne och inlärning, effekten av serotonin på aggression, sexuellt beteende och födointag och betydelsen av dopamin för belöningsupplevelser.

Denna typ av studier av hur normalt beteende kontrolleras kan delvis bidra till att kasta ljus över depressionssjukdomens biologi, men är också relevanta när det gäller att förklara vissa biverkningar av antidepressiva, t.ex. den sexuella dysfunktion som kan framkallas av SSRI-preparat, och den konfusion som kan uppträda som bieffekt av medel med antikoagulerande egenskaper.

För övrigt har mycket av den djurexperimentella forskningen gått ut på antagandet att den minskade aktivitet som uppträder hos djur som utsatts för kronisk stress återspeglar depression hos människa. Det främsta stödet för denna hypotes utgörs av det

faktum att olika typer av antidepressiv behandling reverserar denna inaktivitet, något som också inneburit att denna typ av djurmodeller använts inom läkemedelsindustrin för att sälla fram nya substanser med möjlig antidepressiv effekt.

Graden av överensstämmelse mellan denna typ av inaktivitet hos djur och depression hos människa är dock alltjämt en öppen fråga. Liksom i vad mån man med denna typ av modeller kan fånga upp alla de farmaka som har antidepressiva effekter hos människa, eller bara substanser vars verkningsmekanism är besläktad med mekanismen för de antidepressiva preparat med vars hjälp modellerna ursprungligen togs fram. Dessutom finns det gott om exempel på farmaka som tagits fram med denna typ av djurmodell men inte infriat förhoppningarna när de nått kliniska prövningar.

Det är inte bara upprepad stress som kan framkalla en inaktivitet hos djur som i sin tur kan motverkas av antidepressiv behandling. Också vissa neurokirurgiska ingrepp, t.ex. i olfaktoriska bulben, har visats ha samma effekt. Vilka eventuella slutsatser som kan dras av denna observation vad gäller patofysiologin vid depression är dock oklart.

Vad gäller aktuell forskning rörande djurmodeller för depression kan två metodologiska utvecklingslinjer skönjas: dels en ökad benägenhet att kombinera studier av beteende på djur med imaging-baserad analys av den centralnervösa aktiviteten hos djuren in vivo, dels ett ökat användande av genetiskt modifierade djur. Det finns också ett ökat intresse för studier av djur som utsatts för tidig stress, t.ex. i form av separation från modern.

Interventionsstudier

För vår moderna syn på de psykiatriska sjukdomarnas biologi har farmakologiska iakttagelser varit av helt avgörande betydelse, långt viktigare än både djurexperimentella studier och jakten på biologiska markörer.

Utvecklingen har oftast initierats av att uppmärksamma kliniker av en slump noterat att vissa substanser lindrar symtomen vid en viss sjukdom, alternativt förvärrar dem. Därefter har man i djurförsök funnit att dessa ämnen ganska specifikt påverkar en eller några av hjärnans transmittorsubstanser, vilket lett till formulering av hypotesen att just dessa signalämnen är involverade i sjukdomens patofysiologi. Och som stöd för denna teori har man sedan funnit att nyframtagna läkemedel som selektivt påverkar signalämnet i fråga visar sig ha den effekt på sjukdomssymtomen som hypotesen predikterar.

Det var således denna typ av observationer som en gång ledde fram till teorin att psykosor är relaterade till dopamin, en hypotes som nyligen, 40 år senare, kunnat bekräftas i PET-studier. Och det är också denna typ av observationer som lett fram till teorin att signalämnena serotonin och/eller noradrenalin

kan vara av betydelse för depression.

Den farmakologiska grunden för denna hypotes avseende depressionssjukdomens patofysiologi har ofta redovisats, och skall här inte rekapituleras. Men i korthet baseras den ju på det faktum att en rad substanser som på olika sätt – genom hämmat återupptag, hämmad nedbrytning eller ökad frisättning – faciliterar hjärnans noradrenerga och/eller serotonerga transmission, har visats utöva antidepressiva effekter. Och att å andra sidan behandling som minskar aktiviteten hos serotonin och/eller noradrenalin kan förvärra eller till och med utlösa depressiva symtom.

Fyrtio år efter det att den först formulerades är denna hypotes fortfarande högaktuell. En lång rad nya farmaka har syntetiserats som förstärker effekten av serotonin och/eller noradrenalin, och som i kliniska studier bekräftat att dessa effekter leder till en reduktion av depressiva symtom. Och fortfarande gäller att inga farmaka kommit till klinisk användning som antidepressiva vilka inte på ett eller annat sätt förstärker effekten av just serotonin och/eller noradrenalin.

Huruvida serotonin eller noradrenalin är viktigast för reglering av stämningsläge har varit föremål för diskussion alltsedan 60-talet och är fortfarande en öppen fråga. Merparten av idag använda farmaka förstärker framför allt effekten av serotonin, men det finns även preparat som selektivt påverkar noradrenalin vilka tycks ha antidepressiva egenskaper.

En fråga som både är av klinisk betydelse och teoretiskt intresse är huruvida medel som påverkar både serotonin och noradrenalin, som t.ex. de tri-cykliska preparaten, är mer antidepressivt effektiva än mer selektiva medel. Enstaka välgjorda studier ger stöd för detta synsätt. Att man i många andra studier inte kunnat påvisa denna typ av skillnad kan sannolikt förklaras av de många metodologiska problemen som vidlåder depressionsstudier, särskilt sådana som utförs i öppenvård. Studier som visar statistiskt säkerställd skillnad mellan olika preparat bör troligen tillmätas större betydelse än studier som inte visar någon skillnad.

Hur förstärkning av serotonin och/eller noradrenalin leder till en antidepressiv effekt är ännu ej känt, och inte heller varför effekten dröjer ett antal veckor. Enligt en aktuell hypotes är den antidepressiva effekten relaterad till neuronal nybildning i hippocampus, men för detta saknas ännu konklusiva bevis.

Kunde man identifiera antidepressiva egenskaper hos preparat som ej påverkar serotonin och/eller noradrenalin skulle det förstås öppna nya perspektiv på depressionssjukdomens biologi. En mekanism till vilken knutits stora förhoppningar i detta avseende är antagonism av neuropeptiden substans p. Framtiden får utvisa hur antidepressivt effektiva farmaka som utövar denna effekt är. Bland andra signalämnena som också tillskrivits betydelse för behandling av depression kan nämnas dopamin, neuropeptiderna NPY och CRF och aminosyran glutamat.

Sammanfattningsvis innebär tillgänglig dokumentation mycket starkt stöd för att förstärkning av inflytandet av signalämnena serotonin och/eller noradrenalin medför antidepressiva effekter. Det är dock viktigt att understryka att detta inte med nödvändighet innebär att sjukdomen är associerad med en avvikelse hos dessa ämnen. Man kan således mycket väl tänka sig att farmaka som förstärker effekterna hos ett visst signalämne utövar gynnsam effekt utan att för den skull avvikelser i detta signalämne är vad som orsakat de depressiva symtomen.

Under rubriken interventionsstudier bör också icke-farmakologiska studier kommenteras. Kunde det t.ex. visas att vissa miljöfaktorer ökar risken att drabbas av depression skulle denna iakttagelse öka vår förståelse för sjukdomens underliggande mekanismer. Liksom om det gick att visa att någon specifik form av psykoterapi är mer effektiv än ospecifikt psykologiskt stöd.

Studier av betydelsen av miljöfaktorer för depression är dock förenade med stora metodologiska problem. Av betydande intresse är de studier som antyder att tidiga traumatiska händelser, t.ex. en förälders död, ökar risken att senare i livet drabbas av depression. Men en svårighet vid tolkningen av denna typ av data är förstås att det sällan kan uteslutas att det finns okända faktorer, t.ex. genetiska, som leder både till en ökad risk att utsättas för traumatiska händelser och till ökad risk för depression. Och på samma sätt kan det vara svårt att klarlägga om det faktum att patienter med depression inte sällan rapporterar ökad stress i arbetslivet beror på att sjukdomen, eller den premorbida personligheten, gör att de upplever den stress de utsätts för som värre än hur andra skulle uppleva den, eller på att stress faktiskt kan utlösa depression.

Vad gäller effekten av psykoterapi vid depression hade det förstås varit av stort teoretiskt intresse om en viss metod visats mer effektiv än någon annan, eller mer effektiv än ospecifikt psykologiskt omhändertagande. Tyvärr ger den tillgängliga litteraturen dock inget entydigt svar på frågan om så är fallet.

Biologiska markörer

Många olika metoder har använts för att identifiera skillnader mellan patienter med depression och friska kontroller vad avser centralnervös aktivitet. Man har bland annat studerat hjärnvävnad postmortalt, cerebrospinalvätskans sammansättning, serumnivåer av hypofyshormoner, och aktiviteten hos vissa CNS-relaterade proteiner i trombocyter. Man har vidare mätt EEG under vakenhet och sömn, och studerat blodflöde och glukosomsättning i olika regioner av CNS med PET och SPECT. Och på senare år har ett stort antal studier genomförts med syfte att klarlägga vilka gener som är involverade i uppkomsten av depression.

Givet hjärnans komplexitet är det inte ägnat att

förvåna att dessa studier inte givit några konklusiva och lätt tolkbara resultat. Man har visserligen funnit vissa avvikelser som uppträder oftare hos patienter med depression än hos kontroller, t.ex. avseende hormoninsöndring, CSF-markörer, sömn-EEG, cerebralt blodflöde och cerebral glukosomsättning, men för de flesta av dessa gäller att det föreligger stor överlap mellan grupperna. Och för samtliga dessa potentiella avvikelser gäller att det varit omöjligt att klarlägga huruvida de spelar en kausal roll för uppkomsten av de depressiva symtomen, eller är sekundära till tillståndet.

Det faktum att medel som påverkar serotonin och/eller noradrenalin utövar antidepressiv effekt, och att dessa signalämnen i djurförsök visats påverka beteenden som avviker vid depression, har förstås lett till intensiva försök att avgöra om deprimerade patienter avviker från kontroller vad avser aktiviteten hos just dessa signalämnen. Dessa studier har givit många indikationer på att sådana förändringar faktiskt kan föreligga, men ännu inga riktigt robusta och konsistent replikerade fynd. Man kan således inte hävda att det är visat att patienter med depression avviker med avseende på hjärnans serotonerga och/eller noradrenerga transmission. Men man kan förstås heller inte hävda att sådana skillnader inte föreligger bara för att man inte kunnat detektera dem med idag tillgängliga tekniker.

Att identifiera de gener som ökar sårbarheten för vanliga, multigenetiska sjukdomar har visat sig svårt, och depression utgör härvidlag inget undantag. Många associationsstudier avseende intressanta kandidatgener har genomförts, t.ex. vad gäller den gen som kodar för serotonintransportören, men de positiva fynd som rapporterats har visat sig svåra att replikera. Detta behöver inte innebära att de var felaktiga, men indikerar att de gener som hittills befunnits vara associerade till depression bara spelar en begränsad roll. Förhoppningsvis kommer man genom att studera många gener samtidigt, och samverkan mellan genetiska faktorer och miljöfaktorer, att kunna öka kunskapen om vilka gener som är viktiga för depressionssjukdomens uppkomst. Det skall dock understrykas att helt olika genotyp sannolikt kan resultera i likartad fenotyp. Hos två individer med likartad depressiv bild kan således tillståndet orsakas av helt olika genkombinationer.

Stresshypotesen

En aktuell hypotes avseende de biologiska mekanismerna vid depression är fokuserad på betydelsen av stress, och av den hormonella axel som aktiveras av stress, dvs. CRF/ACTH/kortisol. Teorin indikerar att hyperaktivitet i denna axel, som bland annat kan framkallas av kronisk stress, kan leda till uppkomst av depressiva symtom.

Bland de stöd som presenterats för denna teori kan nämnas följande:

1. Kliniska observationer talar för att stress kan framkalla depression.
2. Upprepad exposition för stressorer kan hos försöksdjur framkalla minskad aktivitet, en effekt som reverseras av antidepressiv behandling.
3. Det är väl dokumenterat att cirka 60 % av patienter med djup depression uppvisar förhöjd insöndring av kortisol. Vissa studier talar också för att de har en hypertrofierad binjurebark.
4. Det har rapporterats, även om det är mindre väl dokumenterat, att nivåerna av CRF i hjärnvävnad och CSF är förhöjda vid depression.
5. Det finns enstaka, små studier som talar för att farmaka som motverkar inflytandet av kortisol kan ha antidepressiv effekt.
6. Det är känt dels att höga kortisolnivåer kan leda till en atrofi av hippocampus, dels att patienter med depression ibland uppvisar en sådan atrofi, samtidigt som man i djurförsök visat att ECT och antidepressiva farmaka kan stimulera neuronal tillväxt i denna del av hjärnan.

Denna teori är intressant och förtjänar ytterligare studium. Ett uppenbart problem är dock att många av de kortisolrelaterade förändringar som iakttagits hos patienter med depression kan vara sekundära till den påtagliga stress som sjukdomen i sig innebär, snarare än av kausal betydelse. Kunde man entydigt visa att farmaka som motverkar CRF, ACTH eller kortisol

utövar antidepressiv effekt skulle detta dock förstås innebära starkt stöd för teorin att kortisol kan utöva depressiögena effekter. Studier vari effekten av denna typ av substanser undersöks pågår för närvarande.

Sammanfattning

Vi vet att gener spelar en roll för uppkomsten av depression, men ännu ej vilka gener. Vi vet att miljöfaktorer också är av betydelse, men är osäkra på vilka dessa är. Vi är ganska säkra på att signalämnena serotonin och/eller noradrenalin kan påverka ett patologiskt sänkt stämningsläge, men vet ännu ej om det är avvikelser hos dessa substanser som ger upphov till depression. Och vi har identifierat en del biologiska avvikelser som oftare förekommer hos deprimerade patienter än hos kontroller, men är inte klara över deras eventuella roll för sjukdomens uppkomst.

Det kan sammanfattningsvis synas som om vi vet generande lite om de mekanismer som ger upphov till depression. Men faktum är att vi inte vet särskilt mycket mer om etiologi och patofysiologi vid andra komplexa folksjukdomar. Att de flesta fall av depression kan behandlas effektivt med farmaka, och att vi har så pass stor kunskap om dessa medels verkningsmekanism att vi på förhand kan korrekt prediktera att ett nyframtaget preparat kommer att uppvisa antidepressiv effekt, får trots allt anses som ett hyggligt utgångsläge för den fortsatta forskningen.

Behandlingsmål och långtidsbehandling

Lars von Knorring

Under senare år har man allt mer entydigt fokuserat intresset vid depressionsbehandling, inte på symtomreduktion, utan på att åstadkomma fullständig remission efter den aktuella episoden samt att bryta det kroniska förloppet med recidiverande depressiva episoder. Keller och Berndt (1) har uttryckt det på följande sätt: "Depression is associated with considerable disability, morbidity, and mortality. In many patients, depression follows a course of relapse and/or recurrence. However, there is significant evidence that the majority of patients with depressive disorders are undertreated and this imposes a substantial economic burden on society...It is vital that treatment be targeted appropriately to break the cycle of relapse/recurrence. Rather than short-term improvement of symptoms, the optimal outcome of treatment of depressive disorders should be full symptom resolution (remission) and long-term recovery. Patients with histories of recurrent depressive episodes may require long-term, indefinite treatment with antidepressants."

Behandling av en enskild depressiv episod

Spontanförlopp

De enskilda depressiva episoderna tenderar att vara långvariga. Redan i tonåren finner man att tre av fyra patienter har depressioner med mer än sex månaders duration. Sjukdomsförlopp med mer än ett års duration förekommer hos majoriteten (2). I vuxen ålder är det sedan länge känt att det är en mycket stor variationsvidd när det gäller längden av den enskilda episoden. Vid recidiverande depressioner är medianlängden av den depressiva episoden fem månader men med en variationsvidd från 0,8-85 månader. Vid bipolär sjukdom är de enskilda depressiva episoderna något kortare, medianvärde fyra månader men med en variationsvidd från 0,4-27 månader (3).

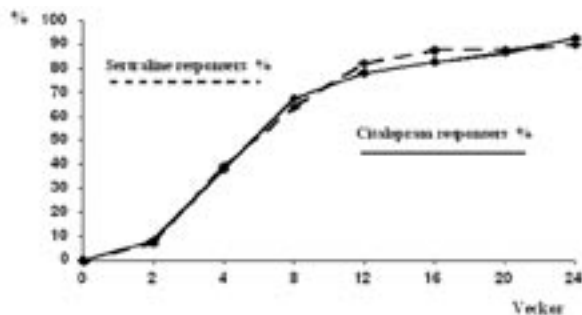
Behandlingsresultat

I de placebokontrollerade studier som ligger till grund för registrering av antidepressiva läkemedel har man normalt symtomreduktion som behand-

lingsmål. Vanligen uttrycks antalet s.k. responders i form av patienter med minst 50 % reduktion av symtomatologin på Hamiltons depressionsskattningsskala (HAM-D) eller på Montgomery Åsbergs Depressionsskattningsskala (MADRS). I en analys av FDAs (Food and Drug Administration, USA) databas finner Khan och medarbetare (4) att i studier av sju nya antidepressiva, vilka totalt inkluderat 19 639 patienter så var symtomreduktionen efter sex till åtta veckors behandling 41 % med det nya läkemedlet, 42 % för den aktiva kontrollen och 31 % för placebo. Skillnaden i effekt mellan det antidepressiva läkemedlet och placebo brukar vara 3-4 poäng på HAM-D, vilket inte är kliniskt relevant även om det är ett tecken på antidepressiv effekt hos läkemedlet. Symtomreduktion på kort sikt kan således inte vara ett behandlingsmål även om tidigt behandlingssvar, redan vid vecka två, tycks indikera senare behandlingsframgång (5).

För att nå fullständig remission, ofta definierat som symtomreduktion + symtomfrihet + påtaglig förbättring vid en global bedömning (vanligen ett index framtaget från MADRS eller HAM-D + Clinical Global Improvement Scale (CGI-I) + Clinical Global Severity Scale (CGI-S)) krävs ofta minst 12 veckors behandling (Fig. 1)(6).

Figur 1. Tid till behandlingssvar. 400 oselecterade patienter med egentlig depression behandlade i primärvård (Ekselius och medarbetare 1997)



Även efter det att man uppnått fullständig symtomreduktion tar oftast ytterligare en tid innan man fått en fullständig normalisering med återställd full arbetsförmåga (7).

Behandlingsutfall i primärvård

Nyligen rapporterades resultaten från en stor internationell multicenterstudie (8) där totalt 968 patienter med egentlig depression behandlats i primärvård i sex olika länder (Spanien, Israel, Australien, Brasilien, Ryssland och USA) och följts under ett års tid. Vid ettårskontrollen visade det sig att 36 % av patienterna hade bestående depression, 29 % hade en partiell remission och endast 35 % hade fullständig remission.

Man kunde också visa att behandlingsframgång med fullständig remission resulterade i förbättrad arbetsförmåga och mindre utnyttjande av hälso- och sjukvård, dvs. mindre kostnader för samhället. Fullständig remission är således ett väsentligt behandlingsmål såväl för den enskilde individen som för samhället.

Sammanfattning av behandlingsmål vid behandling av en enskild depressiv episod.

1. Symtomförbättring är inte ett adekvat behandlingsmål.
2. Man bör eftersträva fullständig remission från den aktuella episoden.
3. Återgång till premorbid funktionsförmåga, t.ex. vad gäller arbetsförmåga tar ofta längre tid än behandling till full symtomfrihet men är ett viktigt behandlingsmål.
4. De enskilda depressiva episoderna varierar mycket i längd. För att förhindra återfall i samma depressiva episod (relapse) behövs vanligen behandlingstider på minst ett år.

Behandlingsmål vid recidiverande depressiva syndrom och bipolära störningar

Spontanförlopp

De depressiva störningarna är till sin natur recidiverande. För patienter med recidiverande depressioner som följts under 19 år finner man att endast 15 % har endast en sjukdomsepisod. För bipolära patienter följda i 26 år fann man ingen med endast en sjukdomsepisod. Antalet episoder uppvisar dock en mycket stor variationsvidd. För patienter med recidiverande depressioner rör det sig om en till 31 episoder med ett medianvärde på fyra episoder och för patienter med bipolär störning två till 54 episoder med ett medianvärde på nioepisoder (3). I en senare studie (9) har man kunnat visa att för patienter som följts under en observationstid av 30-40 år så är den kumulativa intensitetskurvan för omvandling av fullt tillfrisknande till nya episoder linjär vilket innebär att det finns en konstant, stabil risk för återinsjuknanden under hela livstiden, åtminstone upp till 70 års ålder. Återfallsrisken för recidiverande depressioner var 0,20 episoder per år och för bipolära patienter 0,40 episoder per år. Det kommer således för stora patientgrupper att bli aktuellt med profylaktisk behandling som verkar behöva pågå under större delen av den återstående livstiden.

Effekt av profylaktisk behandling

I en relativt aktuell översiktsartikel (10) har man sammanfattat resultaten från 31 randomiserade studier, inkluderande totalt 4 410 patienter, som behandlats under längre tid, vanligen i 12 månader men i enskilda studier upp till 36 månader. Kontinuerlig antidepressiv terapi reducerade återfallsrisken med 70 %.

Återfall inträffade hos 41 % under placebobehandling och 18 % hos patienterna på aktiv behandling. Vid långtidsbehandling får man dock vara medveten om att det finns betydande problem med behandlingsföljksamhet (adherence) (11). I många studier finner man bristande behandlingsföljksamhet hos varannan patient.

Behandlingsmål vid långtidsbehandling

Vid långtidsbehandling av såväl patienter med recidiverande depressioner som patienter med bipolära störningar är det primära behandlingsmålet att förhindra återfall (recurrences). Samtidigt blir det naturligtvis allt viktigare när behandlingen pågår under många år, kanske hela återstående livstiden att också åstadkomma maximal livskvalitet och maximal funktionell funktionsförmåga samt att normalisera den överdödlighet man annars ser hos deprimerade patienter.

Livskvalitet vid depression

Att mäta livskvalitet i form av ett sammanfattande index har visat sig innebära avsevärda svårigheter. Under senare år har man dock i ett par nordiska studier studerat deprimerade inneliggande patienter (12) respektive deprimerade i befolkningen (13). I den danska studien har man använt SF-36 och WHO's Quality of Life formulär medan man i den svenska studien använt SF-36 samt Health State Utilities, framtagna med hjälp av den s.k. Time Trade Off tekniken. I bägge studierna visar sig de deprimerade patienterna ha mycket låg livskvalitet i jämförelse med normalbefolkningen men också i jämförelse med patienter med olika somatiska sjukdomar t.ex. astma, diabetes, hypertension eller angina pectoris. Att normalisera, eller åtminstone avsevärt förbättra, livskva-

liteten bland deprimerade patienter måste då vara ett viktigt behandlingsmål vid långtidsbehandling.

Överlevnad som långsiktigt behandlingsmål

Patienter med depressioner har en hög samsjuklighet med somatisk sjukdom (14). Den höga prevalensen av somatisk sjukdom finns under fem år före och under sex år efter den aktuella depressiva episoden. Detta leder i sin tur till högt utnyttjande av somatisk öppen och sluten vård samt en hög konsumtion av icke psykotropa läkemedel från praktiskt taget samtliga farmakologiska grupper.

Patienter med affektiva störningar har också en betydande överdödlighet i såväl suicid, olyckor samt i somatisk sjukdom (Tabell I) (15). Som framgår av tabellen har man inte oväntat nästan 20 gångers överdödlighet i suicid och 2,5 gångers överdödlighet i olyckor och annan våldsamt död. Man har dock också mer än nio gångers överdödlighet i infektionssjukdomar, en nästan fördubblad överdödlighet i andningsorganens sjukdomar och 16 % överdödlighet i cirkulationsorganens sjukdomar.

Det finns relativt få långtidsstudier där man med hjälp av aktiv farmakologisk behandling kunnat normalisera överdödligheten hos deprimerade patienter. Det finns dock två studier där man med hjälp av profylaktisk litiumbehandling uppnått normaliserad dödlighet (16,17). I en ledare i Lancet (18) påpekas att bägge dessa studier kommer från specialkliniker för affektiv sjukdom. I Coppens studie (16) görs också en jämförelse med litiumbehandlade patienter som inte behandlats på specialklinik. För dessa kvarstår den höga överdödligheten. En framgångsrik långtidsbehandling tycks således kräva såväl farmakologisk långtidsbehandling som strukturerat omhändertagande med hög grad av specialkompetens.

Tabell I. Överdödlighet hos patienter med affektiv sjukdom följda under lång tid (Harris och Barraclough 1998)

	Antal studier	Population	Standardised Mortality ratio (SMR). SMR för normalbefolkningen =100
Alla dödsorsaker	25	18 997	171*
Onaturliga	25	18 997	785*
Naturliga	25	18 997	134*
Suicid	18	11 432	1990*
Andra våldsamma dödsorsaker	18	11 432	250*
Infektionssjukdomar	2	1 852	938*
Andningsorganens sjukdomar	2	5 361	194*
Cirkulationsorganens sjukdomar	8	14 054	116*

*p<0,05

Sammanfattning av behandlingsmål vid långtidsbehandling

1. Det primära behandlingsmålet är att under lång tid förhindra återfall (recurrences)
2. Det är också väsentligt att återställa fullständig social och arbetsmässig funktionsförmåga
3. Det bör vara en av målsättningarna vid långtidsbehandling att optimera livskvaliteten.
4. Det är ett viktigt mål att minska den höga samsjukligheten med somatisk sjukdom
5. På sikt är målsättningen att även normalisera den överdödlighet man annars har vid affektiv sjukdom
6. Aktuella epidemiologiska studier talar för att risken för återfall kvarstår hela livet och att risken är konstant och stabil över hela livsloppet.
7. Det synes således som om en betydande patientgrupp kan komma att vara i behov av livslång profylaktisk behandling.

Referenser

1. Keller MB, Berndt ER. Depression treatment: a lifelong commitment? *Psychopharmacol Bull* 2002;36 Suppl 2:133-41.
2. Olsson GI, von Knorring AL. Adolescent depression: prevalence in Swedish high-school students. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99:324-31.
3. Angst J. Verlauf unipolar depressiver, bipolar manisch-depressiver und schizoaffektiver Erkrankungen und psychosen. Ergebnisse einer prospektiven studie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1980;48:3-30.
4. Khan A, Leventhal RM, Khan SR et al. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:40-5.
5. Aberg-Wistedt A, Agren H, Ekselius L et al. Sertraline versus paroxetine in major depression: clinical outcome after six months of continuous therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:645-52.
6. Ekselius L, von Knorring L, Eberhard G. A double-blind multicenter trial comparing sertraline and citalopram in patients with major depression treated in general practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:323-31.
7. Mintz J, Mintz LI, Arruda MJ et al. Treatments of depression and the functional capacity to work. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:761-8.
8. Simon GE, Chisholm D, Treglia M et al. Course of depression, health services costs, and work productivity in an international primary care study. *Gen Hosp Psychiatry* 2002;24:328-35.
9. Angst J, Gamma A, Sellaro R et al. Recurrence of bipolar disorders and major depression. A life-long perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253:236-40.
10. Geddes JR, Carney SM, Davies C et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003;22;361:653-61.
11. Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:164-72.
12. Nørholm V, Bech P. The WHO Quality of Life (WHOQOL) Questionnaire: Danish validation study. *Nord J Psychiatry* 2001;55(4):229-35.
13. Isacson D, Binge-fors K, von Knorring L. Self-reported depression, illness-related Quality of Life and Health State Utilities. An epidemiological study in Sweden. 2004, submitted.
14. Binge-fors K, Isacson D, Von Knorring L et al. Antidepressant-treated patients in ambulatory care long-term use of non-psychotropic and psychotropic drugs. *Br J Psychiatry* 1996;168:292-8.
15. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998;173:11-53.
16. Coppen A, Bailey J, Houston G et al. Lithium and mortality: a 15 year follow-up. *Clin Neuropharmacol* 1992;15 Suppl 1 Pt A: 448A-9A.
17. Müller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Volk J et al. Reduced mortality of manic-depressive patients in long-term lithium treatment: an international collaborative study by IGSLI. *Psychiatry Res* 1991;36:329-31.
18. Editorial. Depression and suicide: are they preventable? *Lancet* 1992;340:700-1.

Personlighet och effekten av antidepressiva läkemedel

Björn Mårtensson

Samsjuklighet (komorbiditet), dvs. förekomst av mer än en diagnos samtidigt, är vanligt bland psykiatriska patienter. Detta kan ha betydelse för både effekten av en given behandling och prognosen. Vid depression finns inte sällan någon form av personlighetsstörning med i bilden (1) (Se Faktaruta 1). En allmän uppfattning har varit att det är svårare att behandla deprimerade patienter som samtidigt har en personlighetsstörning. Äldre studier av depressioner, där man huvudsakligen använt tricykliska antidepressiva (TCA), ger också stöd för att man har en sämre terapeutisk effekt vid samtidig förekomst av personlighetspatologi (2). Några nyare studier talar däremot för att man med SSRI-medel skulle kunna ha likvärdig antidepressiv effekt oberoende om patienten visar tecken på personlighetsstörning eller inte (3,4). Det finns ytterligare några studier som talar för att effekterna av TCA- och SSRI-medel kanske skiljer sig åt i det här sammanhanget. I en studie av Fava et al. fann man vid behandling med fluoxetin att förekomst av en personlighetsstörning hörande till kluster B (Se Faktaruta 2) predicerade för en bättre antidepressiv effekt (5). I en annan studie, visserligen randomiserad men inte dubbelblind, fann man att nortriptylin gav en sämre antidepressiv effekt jämfört med fluoxetin om patienten hade en personlighetsstörning av kluster B-typ (6). I samma studie fann man att fluoxetin hade en lika god antidepressiv effekt hos de deprimerade patienterna oberoende om en personlighetstörning förelåg eller inte.

Det har också föreslagits att den bättre metodologi som tillämpats i nyare studier delvis skulle kunna förklara fynden att samtidig förekomst av personlighetsstörning inte tycks inverka lika negativt på behandlingsresultatet (7). Vid belysning av hur personlighetspatologi påverkar behandling av depression är metodfrågor kring avgränsning och mätning av patologin centrala. Det kan i det här sammanhanget påpekas att det är viktigt att skilja på förekomst av avvikande personlighetsdrag och förekomst av en fullständig personlighetsstörning. Personlighetspatologi kan beskrivas kategoriskt, som med DSM-systemet i form specifika störningar, men också mera dimensionellt. I en nyligen publicerad översikt av James Reich, håller författaren med om att det i vissa senare studier finns indikationer på att samtidig personlighetspatologi inte alltid behöver inverka negativt (8). Författaren anser dock på det hela taget att dysfunktionella personlighetsdrag har en negativ inverkan på effekten vid behandling av depression och menar att resultaten i vissa nyare studier har tolkats väl positivt. Exempelvis, i en ovanligt stor studie av Hirschfeld och

medarbetare som rapporterar god effekt av behandling med ett SSRI-medel oberoende av förekomst av personlighetsstörning, hade man exkluderat individer med svår störning (9).

Om samtidig förekomst av personlighetsstörning kan predisponera för ett sämre behandlingsutfall, betingas då skillnaden av att de personlighetsstörda har en annan patofysiologi med avseende på depressionen eller sköter de helt enkelt sin behandling sämre, dvs. uppvisar sämre behandlingsföljksamhet (compliance)? Möjliga förklaringar i det senare avseendet skulle kunna vara sämre förmåga att knyta an till behandlingen och större känslighet för biverkningar. En sämre förmåga att svara på ospecifika behandlingsfaktorer skulle kunna vara en annan förklaring. I studien av Ekselius och medarbetare finner man också en koppling mellan vissa personlighetsdrag och sämre compliance (10). En bättre effekt vid behandling med SSRI-medel jämfört med TCA behöver inte enbart bero på att en serotoninpåverkan mekanistiskt skulle vara mera gynnsam, utan skulle också kunna bero på den gynnsammare biverkningsprofilen hos SSRI med bättre compliance som följd.

Vad händer med avvikande personlighetsdrag och eventuella personlighetsstörningar när man behandlar en depression? Ekselius och medarbetare fann att 61 procent av de deprimerade patienter som ingick i en stor svensk behandlingsstudie i allmänläkarvård fyllde diagnostiska kriterier för en personlighetsstörning (3). Vanligast var fobisk personlighetsstörning (38 %). Vanliga var också paranoid (27 %), tvångsmässig (23 %), borderline (20 %) och osjälvständig (20 %) personlighetsstörning. Siffror av den här storleksordningen har redovisats även i andra studier, men då från material som bestått av mer eller mindre kroniskt deprimerade patienter i psykiatrisk vård (11,12). Ekselius och medarbetare fann vidare att flera personlighetstörningar, bl.a. borderline, minskade signifikant i frekvens liksom att vissa personlighetsdrag, mätta med KSP (Karolinska Scales of Personality), förändrades när de patienterna behandlades för depression med antingen citalopram eller sertralin (3,13). Dessa fynd är i flera avseenden mycket intressanta. Det finns dock anledning att misstänka att den screeningmetod för personlighetsstörning (självskattning) som användes i studien gav upphov till överinklusion. Det har också framhållits i litteraturen att intervjubaserad diagnostik är säkrare än den baserad på självskattning (7,14). Ekselius och medarbetare fann ingen sämre antidepressiv effekt om patienterna förutom depression även fyllde kriterierna för en personlighetsstörning (3). I ytterligare

en analys av samma material visar man att depressionssjukdom med tidig debut i högre utsträckning är kopplad till både högre frekvens av vissa specifika personlighetsstörningar respektive högre frekvens av vissa personlighetsdrag mätta med KSP (15). I flera studier där patienters personlighet karaktäriserats med Cloningers skala Tridimensional Questionnaire Personality (TPQ) förbättrades avvikande personlighetsdimensioner hos de patienter som under behandlingens gång blev mindre deprimerade (16).

Det är viktigt att ta hänsyn till förhållandet att det depressiva tillståndet i sig, kanske framförallt depressionens svårighetsgrad, tycks påverka de instrument som används för att mäta personlighetsvariabler. Finns det likheter mellan vissa symtom som kan förekomma vid depression och symtom eller drag som hänförs till personlighetsstörningar? Fungerar personlighetsinstrumenten som symtomskattningsskalor för depressionen? Man kan också undra över om det finns olika tillstånd där behandlingsresultatet blir olika; personlighetsstörningar med sekundär depression respektive primära depressioner där avvikelser i personligheten framträder tydligare eller enbart i samband med depressionen.

Ytterligare en aspekt på sambandet mellan antidepressiva läkemedel och personlighet är frågan om man kan påverka personligheten hos friska personer. I två studier på friska försökspersoner fick man något motsägande resultat. I den ena studien, sex veckors enkel-blind behandling med fluoxetin, fann man inga effekter på vad som egentligen kanske mera var en mätning av depressionssymtom och välbefinnande (17). I den andra studien, fyra veckors behandling med paroxetin, såg man signifikant positiva effekter på vad som betraktades som personlighetsmässiga drag (18). Försökspersonerna uppvisade minskad fientlighet och förbättrad samarbetsförmåga. Ett intressant fynd i den senare studien var att de positiva förändringarna var relaterade till den plasmakoncentration av paroxetin som uppmättes vid studiens slut.

Det finns data som tyder på att samtidig förekomst av personlighetsstörning vid bipolär sjukdom också kan påverka resultat av behandling och prognos negativt (19). På senare år har man diskuterat en överlappning mellan borderline personlighetsstörning och bipolärt syndrom II (en blandning av depressiva och enbart hypomana episoder). I analogi med hur det förhåller sig vid egentlig depression kan man även vid bipolär sjukdom betrakta effekter av läkemedel från flera utgångspunkter. Det finns bl.a. en studie som visat att valproat kan påverka patienter med samtidig borderline personlighetsstörning och bipolärt syndrom II gynnsamt (20).

Sambandet mellan depression, personlighet/personlighetsstörning och effekt av antidepressiva läkemedelsbehandling tycks vara mycket komplext. Resultaten från de relativt få studier som finns ger en

motsägande eller åtminstone svårtolkad bild. Samspelen kompliceras ytterligare om det också finns ett ångestsyndrom med i bilden. I brist på exakt kunskap förefaller det vara definitionsfrågor vad som är sjukdom, personlighetsstörning eller avvikande personlighetsdrag. Resultaten från olika studier kan bli olika beroende på vad, hur och när man mäter effekter. Som i så många olika sammanhang handlar det slutligen om betraktarens position.

I översikten av Reich blir konklusionen att på det hela taget tycks det fortfarande som att dysfunktionella personlighetsdrag har en negativ inverkan på effekten vid behandling av axel I-syndrom, bl.a. depression (8). Denna generella slutsats kan dock modifieras med att vissa personlighetsdrag faktiskt inte inverkar negativt, utan till och med kan inverka positivt. Om någon praktisk slutsats skall dras rörande farmakologisk behandling, tycks data tala för att om det föreligger en personlighetsstörning av borderlinetyp eller störningar hörande till kluster C samtidigt med en depression, så kan det vara lämpligt att i första hand välja ett SSRI-preparat. I de fall där en borderline personlighetsstörning är huvuddiagnos kan specifik psykoterapi vara aktuell (21). Fortsatt forskning som kan ligga till grund för bättre behandlingsriktlinjer är ytterst angelägen, särskilt som samtidig förekomst av depression och personlighetsstörning tycks öka risken för suicid (22).

Referenser

1. Hirschfeld RM. Personality disorders and depression: comorbidity. *Depression and Anxiety* 1999;10:142-6.
2. Shea MT, Widiger TA, Klein MH. Comorbidity of personality disorders and depression: implications for treatment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1992;60: 857-68.
3. Ekselius L, von Knorring L. Personality disorder comorbidity with major depression and response to treatment with sertraline or citalopram. *International Clinical Psychopharmacology* 1998;13:205-11.
4. Åberg-Wistedt A, Ågren H, Ekselius L, Bengtson F, Åkerblad A-C. Sertraline versus paroxetine in major depression: clinical outcome after six months of continuous therapy. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000;20:645-52.
5. Fava M, Bouffides E, Pava JA, McCarthy MK, Steingard RJ, Rosenbaum JF. Personality disorder comorbidity with major depression and response to fluoxetine treatment. *Psychotherapy and Psychosomatics* 1994;62:160-7.
6. Mulder RT, Joyce PR, Luty SE. The relationship of personality disorders to treatment outcome in depressed outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64:259-64.
7. Mulder RT. Personality pathology and treatment outcome in major depression: a review. *American Journal of Psychiatry* 2002;159:359-71.
8. Reich J. The effect of axis II disorders on the outcome of treatment of anxiety and unipolar depressive disorders: a review. *Journal of Personality Disorder* 2003;17:387-405.
9. Hirschfeld RMA, Russell JM, Delgado PL, Fawcett J, Friedman RA, Harrison WM, et al. Predictors of response to acute treatment of chronic and double depression with sertraline or imipramine. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998;59:669-75.
10. Ekselius L, Bengtsson F, von Knorring L. Non-compliance with pharmacotherapy of depression is associated with a sensation seeking personality. *International Clinical Psychopharmacology* 2000;15:273-8.

11. Fava M, Farabaugh AH, Sickinger AH, Wright E, Alpert JE, Sonawalla S, et al. Personality disorders and depression. *Psychological Medicine* 2002;32:1049-57.
12. Russell JM, Kornstein SG, Shea MT, McCullough JP, Harrison WM, Hirschfeld RM, et al. Chronic depression and comorbid personality disorders: response to sertraline versus imipramine. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64:554-61.
13. Ekselius L, von Knorring L. Changes in personality traits during treatment with citalopram or sertraline. *British Journal of Psychiatry* 1999;174:444-8.
14. Dreesen L, Arntz A. The impact of personality disorders on treatment outcome of anxiety disorders: best evidence synthesis. *Behavior Research and Therapy* 1998;36:483-504.
15. Ramklint M, Ekselius L. Personality traits and personality disorders in early onset versus late onset major depression. *Journal of Affective Disorders* 2003;75:35-42.
16. Corruble E, Duret C, Pelissolo A, Falissard B, Guelfi JD. Early and delayed personality changes associated with depression recovery? a one-year follow-up study. *Psychiatry Research* 2002;109:17-25.
17. Gelfin Y, Gorfine M, Lerer B. Effect of clinical doses of fluoxetine on psychological variables in healthy volunteers. *American Journal of Psychiatry* 1998;155:290-2.
18. Knutson B, Wolkowitz OW, Cole SW, Chan T, Moore EA, Johnson RC, et al. Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. *American Journal of Psychiatry* 1998;155:373-9.
19. Kaye JH, Altshuler LL, Ventura J, Mintz J. Impact of axis II comorbidity on the course of bipolar illness in men: a retrospective chart review. *Bipolar Disorders* 2002;4:237-42.
20. Frankenburg FR, Zanarini MC. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63:442-6.
21. Bohus M, Haaf B, Simms T, Limberger MF, Schmahl C, Unckel C, et al. Effectiveness of inpatient dialectical behavioral therapy for borderline personality disorder: a controlled trial. *Behaviour Research and Therapy* 2004;42:487-99.
22. Hansen PE, Wang AG, Stage KB, Kragh-Sorensen P, The Danish University Antidepressant Group. Comorbid personality disorder predicts suicide after major depression: a 10-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2003;107:436-40.

Faktaruta 1

Allmänna kriterier (något förenklade) för personlighetsstörning enligt DSM-IV

- A. Varaktigt mönster av avvikande upplevelser och beteenden inom minst två av följande områden
 - kognitioner
 - affektivitet
 - mellanmänskligt samspel
 - impuls kontroll
- B. Mönstret är oflexibelt och framträder i olika sammanhang
- C. Mönstret leder till lidande och försämrad funktion i olika avseenden
- D. Mönstret kan spåras tillbaka till tonåren eller tidig vuxenålder
- E. Mönstret kan inte förklaras av någon annan psykiatrisk störning
- F. Mönstret beror inte heller på effekter av missbruk eller någon somatisk sjukdom eller skada.

Faktaruta 2

Klassifikation av specifika personlighetsstörningar

Enligt DSM-IV	Enligt ICD-10
Kluster A	
Paranoid	Paranoid
Schizoid	Schizoid
Schizotyp	
Kluster B	
Antisocial	Antisocial
Borderline	Emotionellt instabil
Histrionisk	Histrionisk
Narcissistisk	
Kluster C	
Fobisk	Ängslig
Osjälvständig	Osjälvständig
Tvångsmässig	Anankastisk

Bruk av antidepressiva ved graviditet og amming

Olav Spigset

Depresjoner forekommer hos inntil 10-20 % av alle kvinner under graviditeten og i post partum-perioden. I de fleste tilfellene dreier det seg om milde depressive episoder der støttende behandling og eventuelt avlastningstiltak som oftest er tilstrekkelig. Ved alvorligere depresjoner har psykoterapi hatt effekt i noen studier, men dokumentasjonen er begrenset. Elektrokonvulsiv terapi (ECT) er dokumentert effektiv behandling ved alvorlig depresjon både under graviditeten og i post partum-perioden. Likevel er behandling med antidepressive legemidler ofte nødvendig.

Depresjon under graviditeten

En ubehandlet depresjon kan gi et økt stressnivå med forhøyet sekresjon av cortisol, noe som vil kunne redusere fødselsvekten hos barnet og øke risikoen for prematuritet. En ubehandlet depresjon kan også føre til uregelmessig livsførsel med dårlig ernæring og i verste fall malnutrisjon med vektnedgang. I tillegg kan kvinnen ty til alkohol for å minske plagene, noe som kan gi alvorlige skader på fosteret. Det er også en viss suicidalrisiko. Ved en depresjon mot slutten av svangerskapet blir fødselsforberedelsene dårligere og fødselskomplikasjoner opptrer hyppigere. I totalvurderingen av hvorvidt en depresjon skal behandles hos en gravid kvinne bør det derfor legges vekt på at manglende behandling kan være skadelig både for kvinnen selv og for det ufødte barnet.

Teratogene effekter

Første trimester er den følsomme perioden for en eventuell teratogen påvirkning av legemidler. Imidlertid eksisterer det praktisk talt aldri for nye legemidler konklusive data på om hvorvidt de er teratogene eller ikke hos menneske. Årsaken til dette er at bakgrunnsrisikoen for misdannelser uavhengig av bruk av legemidler er ca. 2-3 % og at det av statistiske grunner derfor vanligvis trengs anslagsvis 500-1000 eksponerte kvinner for att man med sikkerhet skal kunne si at et legemiddel ikke gir noen klart økt risiko for misdannelser.

Tricykliske antidepressiva

Tricykliske antidepressiva har vært i klinisk bruk siden 1950-tallet, og man må regne med at svært mange kvinner har brukt disse preparatene under graviditeten. Det finnes systematiske studier som omfatter langt over tusen kvinner eksponert i første trimester. I disse studiene har man ikke kunnet påvise noen overhyppighet av misdannelser.

Selektive serotoninreopptakshemmere

I løpet av de siste årene er det publisert en rekke studier om selektive serotoninreopptakshemmere

(SSRI-preparater) og bruk i første trimester. Det finnes mest dokumentasjon på fluoxetin, inklusive studier der over tusen kvinner er fulgt opp. I disse studiene har man ikke påvist noen overhyppighet av alvorlige misdannelser. For citalopram er det rapportert data på rundt 400 kvinner som har vært eksponert i første trimester. Tilsvarende tall for paroxetin og sertralin er 200-300 og for fluvoxamin rundt 100. Heller ikke for disse legemidlene er det påvist noen økt risiko for misdannelser. For escitalopram er ingen publiserte data tilgjengelig.

Øvrige antidepressiva

For venlafaxin er det publisert en studie der 150 kvinner hadde blitt behandlet i første trimester uten at man kunne påvise noen økt risiko for misdannelser. For andre antidepressiva er dokumentasjonen svært sparsom eller mangler helt.

Perinatale effekter

Det finnes en rekke kasuistikker som beskriver ulike effekter hos de nyfødte barna når mødrene har blitt behandlet med antidepressiva den siste tiden før fødselen. Vanligvis debuterer symptomene i løpet av de første timene til det første døgnet etter fødselen, men i noen tilfeller tar det opptil 4-5 døgn før de første symptomene sees. De forsvinner i regelen gradvis i løpet av 1-2 uker. De vanligste symptomene er irritabilitet og lettskremthet, økt gråt, økt eller nedsatt muskeltonus og eventuelle søvnproblemer. I mer uttalte tilfeller forekommer dårlig sugeevne og respirasjonsproblemer og i sjeldne tilfeller kramper. Slike fenomener ser ut til å være vanligere med SSRI-preparater enn med tricykliske antidepressiva, noe som i så fall stemmer overens med at det i alle fall til en viss grad kan dreie seg om serotonerge effekter. Av samme grunn kan man regne med at risikoen i praksis er den samme for alle preparater som øker nivåene av serotonin i synapsene.

Symptomer som lettskremthet og irritabilitet ble i en studie rapportert hos 4-5 % av de nyfødte når mødrene hadde brukt fluoxetin den siste tiden under graviditeten. I en annen studie der man inkluderte langt flere av de mulige aktuelle symptomene var forekomsten var 30 % i fluoxetingroupen sammenlignet med 10 % i kontrollpopulasjonen. I ytterligere en studie fant man att 22 % av barna som ble eksponert for paroxetin trengte overvåking eller behandling som nyfødte, sammenlignet med 6 % i kontrollgruppen. Respirasjonsproblemer var den vanligste årsaken til dette. Dessuten har en nylig publisert systematisk studie påvist signifikant mer søvnforstyrrelser og motorisk affeksjon enn hos kontrollgruppen. Alvorligere komplikasjoner av denne typen må man gå ut fra er

uvanlig, men det finnes ikke data som gjør det mulig å frekvensbestemme denne risikoen nærmere.

Det er helt nylig publisert noen få kasuistikker der nyfødte barn har fått intrakranielle blødninger og der mødrene har brukt SSRI-preparater i siste del av graviditeten. Det er imidlertid usikkert om frekvensen er høyere enn det man ville forvente i normalpopulasjonen. Generelt sett finnes det en rekke risikofaktorer for intrakranielle blødninger i forbindelse med fødselen; blant annet er fenomenet ikke helt uvanlig hos premature. Så langt opplysninger foreligger, var imidlertid de aktuelle barna født til termin. Siden kasuistikken for øvrig er kortfattede, er det ikke mulig med sikkerhet å si at årsaken var SSRI-behandlingen. På den annen side er det kjent at SSRI-bruk kan hemme trombocytffunksjonen, og en årsakssammenheng kan derfor heller ikke utelukkes.

Langtidseffekter

Barn til kvinner som har brukt tricykliske antidepressiva, fluoxetin eller citalopram under graviditeten har vært fulgt til opptil 7 års alder uten at man har kunnet påvise ugunstige effekter på språkutvikling, adferd eller kognitiv eller nevrologisk utvikling. Ettersom det er legemidlenes effekter på neurotransmittorer i hjernen som eventuelt skulle forårsake slike effekter, er det rimelig å anta at heller ikke andre, liknende antidepressiva vil gi dette, selv om det ikke er studert. Siden det er relativt få personer som har vært inkludert i studiene, kan det ikke helt utelukkes at det kan finnes en påvirkning som ikke har vært mulig å oppdage. På den annen side ville det imidlertid, om slike effekter hadde blitt påvist, vært svært vanskelig å fastslå om årsaken var legemiddeleksponering under graviditeten, genetiske forhold, eller ugunstig miljøpåvirkning i spebarns- eller småbarnsperioden. Det finnes en studie som har påvist mindre forandringer i tester for motorisk funksjon hos barn i alderen ½ til 3 år, men disse er neppe av en slik karakter at det har noen åpenbare kliniske konsekvenser.

Post partum-depresjon

Udiagnostiserte eller ubehandlede depresjoner i post partum-perioden kan påvirke kvinnens omsorgsevne. I verste fall kan irritabilitet og aggresjon rettet mot barnet dominere, og langvarige post partum-depresjoner kan tenkes å ha ugunstige effekter på barnets kognitive og emosjonelle utvikling. Det er derfor viktig at pasienter med post partum-depresjoner gis adekvat behandling.

Det finnes flere grunner til å oppmuntre til amming også hos deprimerte kvinner. Morsmelk har betydelig næringsverdi og inneholder enzymer som fremmer fordøyelse og opptak av næringsstoffer. Morsmelk gir også økt motstandskraft mot infeksjoner og beskytter mot allergiske tilstander hos barnet. Psykologisk representerer amming en nærhet og et samspill mellom mor og barn som sannsynligvis også

fremmer utvikling av den emosjonelle kontakten. Disse gunstige effektene av amming må tas med i betraktningen når man vurderer å gi antidepressiva til ammende mødre.

Antidepressiva og amming

I motsetning til situasjonen under graviditeten, er den mengden legemiddel som barnet får i seg via morsmelken vanligvis minimal. Likevel kan man ikke alltid utelukke at negative effekter kan forekomme. Dette skyldes blant annet at nedbrytningshastigheten av legemidler er nedsatt hos nyfødte, og fremfor alt hos premature. I løpet av de første månedene etter fødselen modnes lever- og nyrefunksjonen gradvis, og ved rundt et halvt års alder er nedbrytningshastigheten i de fleste tilfeller i omtrent samme nivå som hos voksne. Dette betyr at risikoen for eventuelle negative effekter hos barnet vil være mindre jo eldre barnet er.

Tricykliske antidepressiva

Tricykliske antidepressiva er godt studert hos ammende kvinner og den dosen som barnet får i seg er vanligvis svært liten. Med unntak av ett legemiddel har man ikke observert noen mistenkte bivirkninger hos barna. Unntaket er doxepin, der det er beskrevet at et barn ble sedert og fikk nedsatt respirasjonsfunksjon samtidig som det ble høye nivåer av den aktive metabolitten N-desmetyldoxepin hos barnet.

Barn som har blitt eksponert for tricykliske antidepressiva gjennom morsmelk har blitt fulgt opp i inntil 3-5 år etter avsluttet amming. I disse studiene har man ikke kunnet påvise noen negative effekter på blant annet kognitiv funksjon sammenliknet med hos kontrollgruppene.

Selektive serotoninreopptakshemmere

Selektive serotoninreopptakshemmere utskilles i varierende grad i morsmelk. De dosene barnet får i seg er høyere for fluoxetin og citalopram enn for paroxetin, fluvoxamin og sertralin. For escitalopram finnes det ikke data, men det er inntil videre rimelig å betrakte dette midlet på tilsvarende måte som citalopram. Nivåene i plasma hos barnet har generelt sett vært svært lave for alle midlene bortsett fra fluoxetin. For fluoxetin (pluss den aktive metabolitten norfluoxetin) har konsentrasjonene i en del tilfeller vært like høye som det som voksne får ved terapeutisk bruk. I litteraturen er det rapportert mulige bivirkninger hos barnet i enkelttilfeller, fremfor alt når moren er behandlet med fluoxetin eller høye doser citalopram. De bivirkningene som har vært mistenkt har vært uspesifikke fenomener som kolikk, økt skriking, uro, sedasjon og søvnproblemer. Symptomene har forsvunnet raskt etter at ammingen har blitt avsluttet. Risikoen for slike effekter ser imidlertid alt i alt ut til å være svært lav; trolig er den i de fleste tilfeller så lav at den kan ses bort fra. For eksempel ble det i en fersk studie der forekomsten av en rekke symptomer

ble sammenlignet hos 18 ammede barn til kvinner som ble behandlet med nye antidepressive midler og 68 kontroller ikke påvist noen forskjeller i symptom-score. Det er foreløpig svært sparsomt med data på langtidsutviklingen av barn som har blitt eksponert for SSRI-preparater gjennom morsmelk.

Andre antidepressiva

Venlafaxin skiller ut i mengder som gir klart påvisbare konsentrasjoner hos barnet. Selv om ingen ugunstige effekter er påvist, er serumkonsentrasjonene i et område som kan tenkes kan gi farmakologiske effekter hos barnet. For andre antidepressiva finnes kun ytterst sparsomme data.

I en foreløpig rapport der man studerte mulige effekter på barnet når moren tok naturlegemidlet johannesurt under ammeperioden fant man en signifikant høyere andel av mistenkte bivirkninger hos barna i johannesurtgruppen enn i kontrollgruppen, henholdsvis 17 % og under 3 %. De symptomene som ble observert var tretthet, slapphet og kolikk. Denne frekvensen er så høy at johannesurt ikke bør brukes hos ammende mødre.

Konklusjon

Før behandling med et antidepressivt middel startes opp hos en gravid kvinne bør det gjøres en grundig nytte-risikobedømmelse. To elementer bør være sentrale i en slik vurdering. Det ene er at en ubehandlet depresjon kan ha ugunstige effekter både hos kvinnen selv og hos det ufødte barnet. Det andre er den dokumentasjonen som ligger til grunn for å kunne sannsynliggjøre at legemidlet er ufarlig for barnet.

I andre og tredje trimester vil fysiologiske forandringer hos den gravide kvinnen medføre at serumkonsentrasjonen av mange legemidler synker. Det kan derfor være nødvendig å øke dosen for å få en optimal antidepressiv effekt. Samtidig er det, med tanke på risikoen for ugunstige effekter hos det nyfødte barnet, viktig at dosen ikke er unødig høy. I slike situasjoner kan det være nyttig å måle serumkonsentrasjonen av det aktuelle legemidlet og tilpasse dosen etter dette.

Det å ha en deprimert mor og ikke bli eksponert for antidepressiva via morsmelk kan være langt mer ugunstig for barnets utvikling enn det å ha en symptomfri mor samtidig som man blir eksponert for små eller i mange tilfeller helt ubetydelige mengder av et antidepressivt legemiddel via melken. Det kan også tenkes at det å ikke få morsmelk kan være mer skadelig enn det å bli eksponert for antidepressiva via melken. Det er derfor mye som taler for at man i de fleste tilfeller kan tillate amming til en kvinne som trenger behandling med et antidepressivt legemiddel. Uansett valg av legemiddel bør imidlertid morens dose være lavest mulig. Også i forbindelse med amming kan det derfor være fornuftig å måle serumkonsentrasjonen av legemidlet hos moren og tilpasse dosen etter dette.

I løpet av de siste årene er det publisert en rekke oversiktsartikler om antidepressiva, graviditet og amming. Hvis det er ønskelig med ytterligere informasjon om emnet kan de oversiktsartiklene som presenteres nedenfor (1-7) være til hjelp. Her finnes også komplette referanser til de originalstudiene som nevnes i denne oversikten.

Referenser:

1. Austin MP, Mitchell PB. Psychotropic medication in pregnant women: treatment dilemmas. *Med J Aust* 1998;19: 428-31.
2. Spigset O, Hägg S. Excretion of psychotropic drugs into breast milk. *CNS Drugs* 1998;9:111-34.
3. Burt VK, Suri R, Altshuler K, et al. The use of psychotropic medications during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 2001;158:1001-9.
4. Nordeng H, Bergsholm YK, Böhler E, et al. Overgang av selektive serotoninreopptakshemmere til morsmelk. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001;121:199-203.
5. Berle JØ, Spigset O. Behandling av svangerskapsrelatert psykisk sykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003;123:2037-40.
6. Spigset O, Hägg S. Behandling med nye antidepressiva läkemedel under graviditet och amning. *Läkartidningen* 2004;101:1176-81.
7. Nordeng H, Spigset O. Treatment with SSRIs in the third trimester of pregnancy: effects on the infant. *Drug Saf* 2004;27:in press.

Aktuella biverkningsproblem med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

Karin Hedenmalm

Serotonin medverkar i ett flertal processer i kroppen. Möjligheterna till biverkningar är därför många om serotoninomsättningen förändras. Den här framställningen kommer att beröra redan kända biverkningsproblem som har fått förnyad aktualitet.

Blödningsbenägenhet

Cirka 90 % av det cirkulerande serotoninet är bundet till trombocytterna. Behandling med SSRI har visats sänka serotoninivån i trombocytterna med nedsatt aggregabilitet och aktivitet som följd (1). Den praktiska betydelsen av dessa förändringar är ännu ofullständigt kända. Eventuella positiva effekter hos patienter med hjärtkärlsjukdom (2,3) kommer inte att diskuteras här. En ökad blödningstendens, huvudsakligen i form av lättare hud- och slemhinneblödningar har rapporterats. I en jämförande uppföljning var förekomsten av olika typer av blödningar under första behandlingsmånaden något större, dock ej signifikant, bland patienter som behandlades med SSRI än bland patienter som behandlades med icke-psykiatriska läkemedel (relativ risk 1,38; 95 % konfidensintervall 0,82-2,34) (4). Vid studier av specifika blödningshändelser har man bl.a. funnit att SSRI förefaller öka risken för övre gastrointestinal blödning cirka två till tre gånger (5-7). Identifierade riskgrupper för övre gastrointestinal blödning med SSRI inkluderar äldre (6), patienter med tidigare gastrointestinal blödning (6), och samtidig behandling med icke-steroidala antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (5). Det har diskuterats om den ökade risken för övre gastrointestinal blödning inte enbart hänger samman med effekter på trombocytfunktionen eftersom användningen av magsårsläkemedel i en studie var större än väntat bland patienter som behandlades med antidepressiva läkemedel (8). Vad gäller andra typer av blödningar har man i en studie på postoperativ blödning efter ortopediska ingrepp funnit att blödningsvolymen var större bland SSRI-behandlade patienter än bland patienter som inte behandlades med SSRI, 1019 mL vs 582 mL (9). Risken för intrakraniell blödning tycks däremot inte påverkas nämnvärt av SSRI-behandling (10,11).

Alopeci/håravfall

I likhet med andra antidepressiva läkemedel kan håravfall i sällsynta fall även förekomma vid behandling med SSRI (12,13). Det rör sig huvudsakligen om s.k. telogen håravfall, dvs. växande hårfolliklar övergår i en för tidig vilo/telogen fas och håret tappas efter en tid tillsammans med den tillhörande hårroten. Det

finns ingen exakt kunskap om hur länge hårstrået sitter kvar efter inträdet i vilofasen, men man tror att det fordras att en ny tillväxt/anagen fas har startat innan hårstrået lossnar (14,15), vilket förklarar att det ofta tar någon till några månader efter behandlingens start innan håravfallet sätter in beroende på att vilofasen normalt varar i cirka två till tre månader. I vissa fall kan vilofasen emellertid vara mycket förkortad (14) och i enstaka fallrapporter i litteraturen har håravfall med fluoxetin (16) och paroxetin (17) rapporterats redan en vecka efter insatt behandling. Håravfallet är vanligtvis reversibelt efter dosreduktion eller utsatt behandling, och byte till annat SSRI-preparat kan övervägas (18,19).

Utsättningsreaktioner

När SSRI först introducerades i början på 1990-talet var det ännu inte allmänt känt att utsättningsreaktioner kunde förekomma vid abrupt utsättning. Denna fråga har så småningom kommit att debatteras alltmär, och det står nu klart att samtliga SSRI-preparat associeras med en risk för utsättningsreaktioner som dock tycks variera avsevärt från preparat till preparat (20-24). Utsättningsreaktioner hade redan tidigare varit kända med tricykliska antidepressiva (TCA), något som satts i samband med deras antikolinerga egenskaper eftersom antikolinergika lindrade symtomen (22).

Det krävs vanligtvis att SSRI-behandlingen pågått i åtminstone fyra veckor innan utsättandet leder till en utsättningsreaktion (21). Typiska symtom inkluderar yrsel, trötthet, parestesier, illamående, sömnrubbingar, irritabilitet och nedstämdhet (25). Parestesier kan ofta förvärras av rörelser. En signifikant försämring på vissa depressionsskalor har dessutom noterats i dubbelblinda utsättningsstudier med paroxetin (26,27) respektive sertralin (27).

Dubbelblinda placebokontrollerade studier har visat att utsättningsymtom efter fem dagars (28), fem till åtta dagars (27) och tre till fem dagars (26) behandlingssuppehåll är betydligt vanligare med paroxetin, som har relativt kort halveringstid och saknar aktiva metaboliter, jämfört med fluoxetin som har lång halveringstid och en aktiv metabolit. Sannantaget verkar det finnas en överensstämmelse mellan substansens och eventuella aktiva metaboliters halveringstider (se Tabell) och förekomsten av utsättningsymtom (21). Det är svårt att ge några säkra siffror beträffande den andel av behandlade patienter som drabbas av utsättningsreaktioner, dels beroende på förekomsten av en placeboeffekt och dels beroende

de på hur skattningen sker. För paroxetin rör det sig dock om cirka 10 % eller mer. Merparten av utsättningsreaktionerna upplevs som milda eller måttliga och går som regel tillbaka inom några veckor (21). Reaktionerna uppträder även vid den rekommenderade långsamma dosnedtrappningen och det är oklart vilken effekt denna har på risken. Det karaktäristiska för utsättningsreaktioner är att symtomen snabbt går över när dosen återupptas. En mycket liten andel patienter kan kräva extremt långsam dosnedtrappning.

Eftersom utsättningsymtom kan uppkomma redan efter ett par missade doser rekommenderas det att man i första hand kontrollerar läkemedelsföljsamheten hos patienter som rapporterar biverkningar och/eller försämring i sitt depressionstillstånd (27), särskilt som denna ofta är ofullständig vid antidepressiv medicinering. På så sätt kan onödiga dosjusteringar undvikas.

Urinvägsbiverkningar

Det har rapporterats i litteraturen att SSRI kan framkalla urininkontinens (29,30). Den bakomliggande orsaken tros vara en ökad aktivitet hos detrusor/blåstömningmuskeln som ett resultat av en stimulering av 5-HT₄-receptorer. Som stöd för denna teori har anförts att 5-HT₄-agonisten cisaprid ökar miktionsfrekvensen och blåstömningseffektiviteten. En knappt dubblad risk för urininkontinens i samband med SSRI-behandling uppmättes i en studie (30), vilket för personer 65 år och äldre innebar 60 extra fall per 1 000 individer (6 %) och år. Risken var något större med sertralin jämfört med övriga SSRI, vilket förklarades med att sertralin även hämmar återupptaget av dopamin som i likhet med serotonin har visats stimulera blåstömningen.

Djurexperimentella studier har emellertid visat att serotonin även har motsatta effekter med hämmad blåstömning och ökad aktivitet i urinröret (31).

Möjligen medieras dessa effekter av andra subtyper av serotoninreceptorer. För paroxetins del medverkar möjligen även dess svaga antikolinerga effekt. Till Läkemedelsverkets biverkningsenhet har inte bara fall med urininkontinens utan också fall med urinretention rapporterats, vilket stöder att ovanstående förklaringsmodell kan vara relevant även för människa.

Påverkan på aptit och vikt hos geriatriska patienter

Den aptitreducerande effekten av SSRI är välkänd och har utnyttjats i studier på patienter med obesitas (32,33). Effekten förefaller att vara mest påtaglig under de första behandlingsmånaderna (32,33) varefter en viktuppgång oftast återigen konstateras. Vid en litteraturgenomgång av behandling av äldre patienter med antidepressiva läkemedel var förekomsten av anorexi bland dem som behandlades med SSRI cirka 5-10 % (34), vilket var signifikant vanligare jämfört med TCA. I övrigt tolererades SSRI bättre med färre biverkningar totalt och färre biverkningar som ledde till utsättning. Det är oklart om SSRI-utlöst anorexi är vanligare hos äldre jämfört med yngre patienter, men det är viktigt att vara observant på denna biverkning hos äldre sköra patienter med ett redan undermåligt nutritionsstatus (35). Här bör dock beaktas att även depression i sig är en viktig riskfaktor för viktnedgång (35).

Självmondsbeteende

Frågan om SSRI kan framkalla självmondsbeteende hos enstaka patienter har fått förnyad aktualitet efter att samlade data från kliniska prövningar hos barn och ungdomar visat på en möjlig överrisk för dessa händelser men inget fullbordat självmord med paroxetin jämfört med placebo (36). Liknande data har även presenterats för flera andra antidepressiva läkemedel

Tabell. Halveringstider och förekomst av aktiva metaboliter till selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

Typ av SSRI	Halveringstid	Aktiv metabolit	Halveringstid för aktiv metabolit	Aktiva metaboliters bidrag till effekten
Citalopram	33 timmar	Desmetylcitalopram, di-desmetylcitalopram	Avsevärt längre än moderssubstansen	Begränsat
Escitalopram		Desmetylcitalopram, di-desmetylcitalopram	Avsevärt längre än moderssubstansen	Begränsat
Fluoxetin	2-6 dagar	Norfluoxetin	7-15 dagar	Kliniskt betydelsefullt
Fluvoxamin	15-22 timmar			
Paroxetin	10-21 timmar			
Sertralin	26 timmar	Desmetylsertralin	62-104 timmar	Begränsat

(se bl.a. www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/default.htm). Den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) vidare utredning av paroxetin har mynnat ut i att det inte kan uteslutas att även unga vuxna patienter kan ha en ökad risk. Diskussionen om SSRI och självmordsbeteende startade 1990 som en följd av sex publicerade fallrapporter (37). Redan tidigare har det dock varit känt att självmordsrisken kan öka tidigt efter insatt behandling med antidepressiva läkemedel innan den antidepressiva effekten sätter in, något som har förklarats med att den psykomotoriska hämningen släpper innan stämningsläget höjs. I en nyligen publicerad metaanalys baserad på kliniska prövningar med SSRI och andra antidepressiva läkemedel kunde ingen signifikant överrisk för fullbordade självmord med SSRI jämfört med placebo eller TCA påvisas (38). En numeriskt lägre risk jämfört med placebo vilken man mot bakgrund av den antidepressiva effekten skulle förvänta sig påvisades å andra sidan inte heller. Dödssättet angavs endast för sex av 38 självmord vid behandling med SSRI; hängning i tre fall, överdos i två fall och drunkning i ett fall. I en översiktsartikel om självmordstendenser vid behandling med antidepressiva läkemedel diskuteras möjligheten av en ökad självmordsrisk hos vissa patienter samtidigt som den minskar hos andra (39). Sådana hypoteser är svåra att föra i bevis, men de nya fynden från studier på barn kan här möjligen utgöra ett stöd liksom uppkomst av suicidalitet hos enstaka friska försökspersoner (40). Ett flertal tänkbare mekanismer genom vilka antidepressiva kan framkalla suicidimpulser diskuteras i artikeln, såsom ökad energi hos en patient med tidigare känd suicidbenägenhet, förvärrad depression, akatisi eller manisk förskjutning. En känd affektiv episod föregick självmordsförsöket hos 42/58 (72 %) patienter som under en uppföljningsstudie av patienter med affektiv sjukdom gjorde självmordsförsök (41). Endast cirka hälften av patienterna som gjorde självmordsförsök gjorde det under pågående behandling med antidepressiva läkemedel.

SSRI är kända för att ha en lägre toxicitet vid överdos än TCA, men andelen av suicid som åstadkoms genom överdos liksom tillgängligheten till andra potentiellt toxiska läkemedel är avgörande för vilken betydelse detta har för den totala suicidförekomsten i gruppen av patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel.

I studier från bl.a. Sverige, Finland och Australien har det påvisats ett samband mellan en ökad användning eller förskrivning av antidepressiva läkemedel och en minskad förekomst av suicid i befolkningen (42-44). Inget liknande samband sågs emellertid i en studie från Italien (45). Den här typen av studie medger inte slutsatsen att det finns ett direkt kausalsamband mellan de studerade faktorerna utan orsaken kan istället utgöras av någon annan faktor med en liknande tidsvariation. Till exempel skulle

användningen eller förskrivningen av antidepressiva läkemedel kunna utgöra en markör för den allmänna diagnostiken och omhändertagandet av patienter med depression.

Sammanfattningsvis kan det inte uteslutas att antidepressiva inklusive SSRI i början av behandlingen kan förvärra eller utlösa självmordsbenägenhet hos enstaka patienter. Det är därför och med hänsyn till den ökade risken för självmord vid depression viktigt att vara uppmärksam på detta under den första tiden efter insatt behandling, samt att göra en individuell riskbedömning av varje patient.

Referenser

1. Hergovich N, Aigner M, Eichler HG, et al. Paroxetine decreases platelet serotonin storage and platelet function in human beings. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68(4):435-42.
2. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, et al. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation* 2003;108(8):939-44.
3. Serebruany VL, O'Connor CM, Gurbel PA. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on platelets in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001;87(12):1398-400.
4. Layton D, Clark DW, Pearce GL, et al. Is there an association between selective serotonin reuptake inhibitors and risk of abnormal bleeding? Results from a cohort study based on prescription event monitoring in England. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57(2):167-76.
5. de Abajo FJ, Rodriguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999;319(7217):1106-9.
6. van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, et al. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ* 2001;323(7314):655-8.
7. Dalton SO, Johansen C, Mellemkjaer L, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2003;163(1):59-64.
8. Williams D, Kelly A, Feely J. Association between SSRIs and upper gastrointestinal bleeding. Coprescription of antiulcer drugs with SSRIs is fairly common. *BMJ* 2000;320(7246):1405.
9. Movig KL, Meijer WE, Heerdink ER, et al. [Increased perioperative blood loss during treatment with paroxetine]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146(52):2564-5.
10. Bak S, Tsiropoulos I, Kjaergaard JO, Andersen M, Møllerup E, Hallas J et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of stroke: a population-based case-control study. *Stroke* 2002;33(6):1465-73.
11. de Abajo FJ, Jick H, Derby L, et al. Intracranial haemorrhage and use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50(1):43-7.
12. Mercke Y, Sheng H, Khan T, et al. Hair loss in psychopharmacology. *Ann Clin Psychiatry* 2000;12(1):35-42.
13. Gautam M. Alopecia due to psychotropic medications. *Ann Pharmacother*. 1999;33(5):631-7.
14. Harrison S, Sinclair R. Telogen effluvium. *Clin Exp Dermatol* 2002;27(5):389-5.
15. Tosi A, Misciali C, Piraccini BM, et al. Drug-induced hair loss and hair growth. Incidence, management and avoidance. *Drug Saf* 1994;10(4):310-7.
16. Ogilvie AD. Hair loss during fluoxetine treatment. *Lancet* 1993;342(8884):1423.

17. Zalsman G, Sever J, Munitz H. Hair loss associated with paroxetine treatment: a case report. *Clin Neuropharmacol* 1999;22(4):246-7.
18. Seifritz E, Hatzinger M, Muller MJ, et al. Hair loss associated with fluoxetine but not with citalopram. *Can J Psychiatry* 1995;40(6):362.
19. Bhatara VS, Gupta S, Freeman JW. Fluoxetine associated paresthesias and alopecia in a woman who tolerated sertraline. *J Clin Psychiatry* 1996;57(5):227.
20. Haddad PM. Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf* 2001;24(3):183-97.
21. Tamam L, Ozpoyraz N. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a review. *Adv Ther* 2002;19(1):17-26.
22. Zajacka J, Tracy KA, Mitchell S. Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors: a literature review. *J Clin Psychiatry* 1997;58(7):291-7.
23. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, Lejoyeux M, Rosenbaum JF, Young AH et al. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. Discontinuation Consensus panel. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 7:5-10.
24. Stahl MM, Lindquist M, Pettersson M, Edwards IR, Sanderson JH, Taylor NF et al. Withdrawal reactions with selective serotonin re-uptake inhibitors as reported to the WHO system. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53(3-4):163-9.
25. Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(5):356-62.
26. Judge R, Parry MG, Quail D, et al. Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17(5):217-25.
27. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry* 1998;44(2):77-87.
28. Michelson D, Fava M, Amsterdam J, Apter J, Londborg P, Tamura R et al. Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2000;176:363-8.
29. Votolato NA, Stern S, Caputo RM. Serotonergic antidepressants and urinary incontinence. *Int Urogynecol. J Pelvic Floor Dysfunct.* 2000;11(6):386-8.
30. Movig KL, Leufkens HG, Belitser SV, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced urinary incontinence. *Pharmacoeconomol. Drug Saf* 2002;11(4):271-9.
31. de Groat WC. Influence of central serotonergic mechanisms on lower urinary tract function. *Urology* 2002;59(5 Suppl 1):30-6.
32. Wadden TA, Bartlett SJ, Foster GD, Greenstein RA, Wingate BJ, Stunkard AJ et al. Sertraline and relapse prevention training following treatment by very-low-calorie diet: a controlled clinical trial. *Obes Res* 1995;3(6):549-57.
33. Devlin MJ, Goldfein JA, Carino JS, et al. Open treatment of overweight binge eaters with phentermine and fluoxetine as an adjunct to cognitive-behavioral therapy. *Int J Eat. Disord* 2000;28(3):325-32.
34. Menting JE, Honig A, Verhey FR, Hartmans M, Rozendaal N, de Vet HC et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the treatment of elderly depressed patients: a qualitative analysis of the literature on their efficacy and side-effects. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(3):165-75.
35. Cefalu CA. SSRIs could worsen Alzheimer's, anorexia. *Geriatrics* 1994;49(2):15-6.
36. SSRIs: suicide risk and withdrawal. *Lancet* 2003;361(9374):1999.
37. Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1990;147(2):207-10.
38. Khan A, Khan S, Kolts R, et al. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003;160(4):790-2.
39. Teicher MH, Glod CA, Cole JO. Antidepressant drugs and the emergence of suicidal tendencies. *Drug Saf* 1993;8(3):186-212.
40. Healy D. Lines of evidence on the risks of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychother. Psychosom* 2003;72(2):71-9.
41. Leon AC, Keller MB, Warshaw MG, et al. Prospective study of fluoxetine treatment and suicidal behavior in affectively ill subjects. *Am J Psychiatry* 1999;156(2):195-201.
42. Isacson G. [Suicide prevention has saved 2 500 lives in ten years]. *Lakartidningen* 2003;100(13):1160-1.
43. Ohberg A, Vuori E, Klaukka T, et al. Antidepressants and suicide mortality. *J Affect Disord* 1998;50(2-3):225-33.
44. Hall WD, Mant A, Mitchell PB, et al. Association between antidepressant prescribing and suicide in Australia, 1991-2000: trend analysis. *BMJ* 2003;326(7397):1008.
45. Barbui C, Campomori A, D'Avanzo B, et al. Antidepressant drug use in Italy since the introduction of SSRIs: national trends, regional differences and impact on suicide rates. *Sox Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999;34:152-6.