

Professor Poul Videbech
Center for Neuropsykiatrisk Depressionsforskning
Psykiatrisk Center Glostrup

Hvad er depression? Årsager, behandling, forebyggelse

»He who studies medicine without books sails an uncharted sea, but he who studies medicine without patients does not go to sea at all.«
sir William Osler (1849-1919)

1

Declaration of interests

- Jeg har ingen
 - økonomisk tilknytning til et medicinalfirma
 - plads i noget firmas bestyrelse eller advisory board
 - aktier i noget medicinalfirma ... (desværre)
- Fået unrestricted grant fra Lundbeckfonden og fra Folketinget til forskning i hjernens forhold ved ECT

2

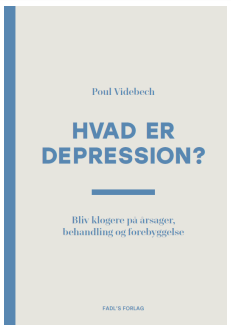
Lidt om mig...

- Speciallæge i psykiatri
- Psykoterapeutisk uddannet
- Arbejdet i 15 år med psykoterapi til depression i privat praksis
- Arbejdet i
 - Distriktspsykiatrien
 - Retspsykiatrisk afdeling
 - Højt specialiseret affektiv afdeling
- Skrev disputats i 2005 om hjernens forhold ved svære depressioner
- Forsket i depressioner siden 90'erne
- Professor i 2007 Århus, 2015 København
- Medlem af Retslægerådet siden 2013

3

Hvorfor skrev jeg bogen?

- Tiltagende irritation over den offentlige debat
- Patienter lades i stikken
- Så mange påstande fremme, at det ville tage uger at tilbagevise dem
- Desuden et eksperiment: bred målgruppe...



4

DR dk

10. APR. 2013 KL. 11:56

Debat: Må vi ikke længere være ulykkelige?

Antallet af danskere, der tager lykkepiller, er eksploderet. Men kan det passe, at næsten en halv million danskere er deprimerede? Eller er det ikke længere er ok at være ked af det? Deltag i debatten her.



Verdens lykkeligste folk har ondt i livet som aldrig før, hvis man ser på forbruget af antidepressiv medicin. Foto: zweetbooth © stock.xchng

Forbruget af antidepressiva




5

DR dk

PSYKOLOG

Det er alt for let at få diagnosen depression

Helt naturlige følelser som sorg og tristhed kan være nok til at blive diagnosticeret med en depression.



Psykologiprofessor Jørn Døstmann er en af de eksperter der er blevet brugt af DR1 i forbindelse med en debat om, hvor svært det er at blive diagnosticeret med depression.

af TV2 NEWS - 10. APR. 2013 - 11:56 - 11:56
[\[1\] HJONLAR ORD](#) [\[4\] STØRRE TEKST](#) [\[5\] LÆS OP](#)

Op til debat på med og på tv. Ingen, hvis du har oplevet et dødsfald, fremmed eller hvis du er blevet fraværet fra jobbet, eller din kæreste har forladt dig.

I sådanne tilfælde vil mange mennesker nemlig være så præget af sorg og tristhed, at de ville kunne blive diagnosticeret med en depression, selv om de helt sunde og raske.

DR1-dokumentaren 'De raske tryk' undersøger i aften, hvordan det kan være, at antallet af mennesker med en depressionstejls psykisk lidelse stiger voldsomt i og vestlige lande.

6

DR dk

PSYKOLOG

Ny dansk forskning: Såkaldte 'lykkepiller' virker ikke mod depression

SSRI-præparater, populært kaldet lykkepiller, har kræftige bivirkninger og virker sjældent på depression. Det viser stort dansk forskningsprojekt.



Nyt studie: 250.000 danskere tager pillerne - men de har ingen effekt og mange alvorlige bivirkninger

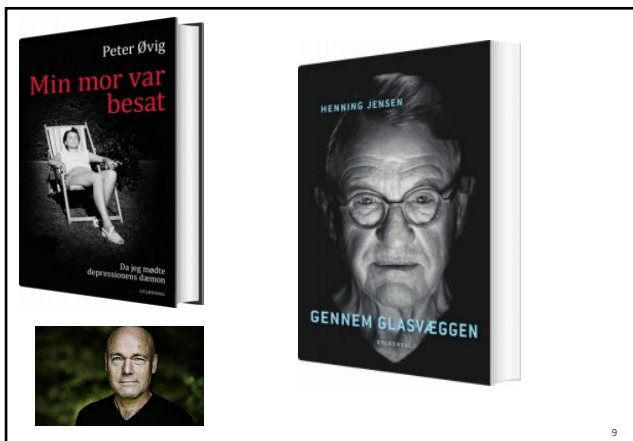
DR1

7

Den offentlige debat opsummeret...

- Depressionsramte er i forfærdelig situation:
 - "Depression er nærmest noget pjat"
 - "Antidepressiva virker ikke – har alvorlige bivirkninger"
 - "Antidepressiva øger risikoen for selvmord"
 - "Antidepressiva skaber svær afhængighed, som man ikke kan komme ud af igen"

8



KRONIKEN
6. marts 2020

Sundhedsstyrelsens farlige råd om depressionspiller

PETER C. GØTZSCHE

Jeg har studeret videnskaben grundigt og selv bibræget vsersting til den, og min kombination er, at depressionspiller ikke bør bruges mod depression.

af en stor behandling, som det ikke kan få sig selv, fordi man som en selvstændig depression er blevet en kronisk sygdom. Det er en sygdom, som man som regel ikke kan slippe af med, og som man som regel ikke kan slippe af med, og som man som regel ikke kan slippe af med.

Der er rigtigt at sige, at selv om antidepressiva er effektive til at lindre symptomerne på depression, så er de ikke en kur for depression. De er kun en behandling, som man som regel ikke kan slippe af med, og som man som regel ikke kan slippe af med.

Den vigtigste lektion er, at man skal undgå at tage depressionspiller, og hvis man allerede tager dem, skal man søge hjælp til at trække dem fra sig. Disse piller burde fjernes fra markedet, fordi lægerne er ude af stand til at håndtere dem på en sådan måde, at de gør større gavn end skade.

Peter C. Gøtzsche er professor i medicin på Aarhus Universitet.

KRONIKEN
6. marts 2020

Gøtzsches letkøbte kritik af depressionsmedicin

POUL VIDEBECH

Det er ikke et enten-eller, når det gælder behandlingen af depression. Den medicinske behandling behøves af samtlige.

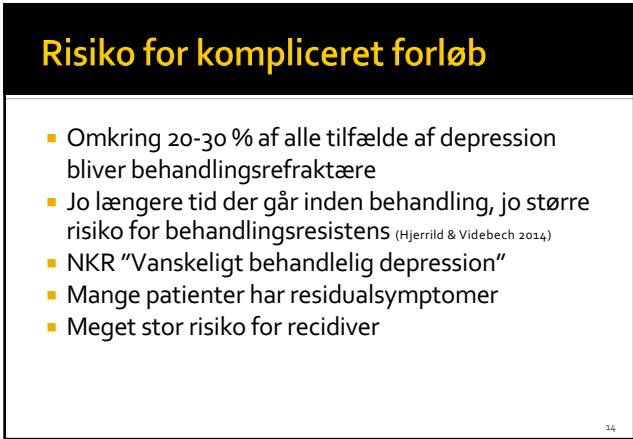
www.facebook.com/poul.videbech
www.videbech.com

Opsigt

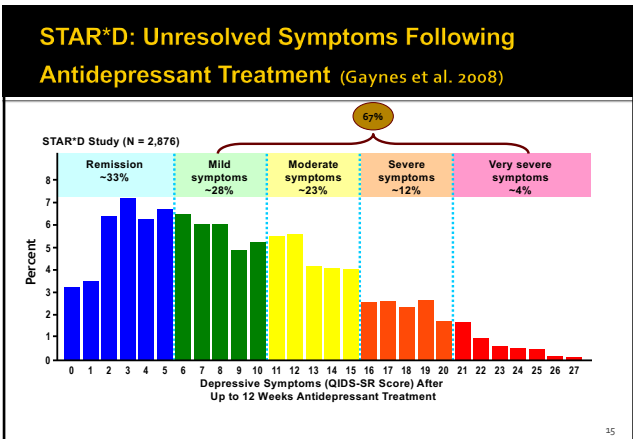
1. Depression er en langt værre sygdom end mange tror
2. Høj risiko for recidiv
3. Risiko for kronisk forløb
4. Kan depression skade hjernen – kan pillerne?
5. Hvor effektivt er antidepressiv medicin?
6. Samspillet med andre behandlingsformer?
7. Blicher man afhængig af antidepressiva?
8. Fører antidepressiva til selvmord og skoleskyderier?



13



14



15



16

Depression og hjernen- Risiko for demensudvikling

28

18

Depressiv episode (ICD-10)

- Gennem 14 dage:
- Mindst 2 af flg. symptomer:
 - Følelse af nedtrykthed
 - Markant nedsat lyst/interesser
 - Reduceret energi, svær træthed
- Mindst 2 af følgende:
 - Nedsat selvtillid/selvfølelse
 - Selvbefrædelse, svær skyldfølelse
 - Tanker om død/selv mord
 - **Tænke-/koncentrationsbesvær**
 - Agitation/hæmning
 - Søvnforstyrrelser
 - Signifikant vægt/appetit ændring

- Let depression: 2+2
- Moderat depression: 2+4
- Svær depression: 3+5

29

19

Kognitive Symptomer ved depression

(Herrmann et al. 2007, Castaneda et al. 2008, Ahern & Semkowska 2017)

- Nedsat tempo
- Nedsat opmærksomhedsfunktion
 - Særligt delt opmærksomhed
- Dårligere eksekutiv funktion
- Hukommelsesbesvær
 - Encoding
 - Retrieval

20

20

Klinisk betydning af kognitive deficits

- Dårligt korreleret til depressionens sværhedsgrad (Elliott et al. 1996, Purcell et al. 1997, Channon & Green 1999, Ravnkilde et al. 2002)
- Medfører større indskrænkning af daglige funktion end de øvrige symptomer (Hammar & Årdal 2009)
- Kan være forløber for det forsænkede stemningsleje (Airaksinen et al 2006)
- Kan slæbe efter stemningslejet
- Øger suicidalrisikoen (Keilp et al. 2001)
- Stor betydning for rehabiliteringen (Withall 2009)

21

21

Blivende deficits i visse tilfælde

- Psykologiske test forbliver abnorme selv mellem episoderne (Rubinsztein 2000; Reischies and Neu 2000; Hasselbalch 2011)
- Forværres for hver depressive episode (Kessing 1998, Gorwood 2008, Vanderhasselt & De Raedt 2009)
- Forhindrer tilbagevenden til tidligere funktionsniveau (Bortolato 2016)
- Late-onset-depression > Early-onset > raske kontroller (Herrmann et al. 2007)

22

22

Neuropsykologiske fund hos 135 konsekutive indlagte med Late Onset Depression (LOD)

Cognitive domains

■ Severely impaired
 ■ Moderately impaired
 ■ Mildly impaired
 ■ Normal

Examples of tests

Speed
Symbol digit Modality Test
Trail Making A

Attention
Sentence repetition
D2 test of attention

Memory
California Verbal Learning Test
Reys Complex Figure Test

Executive function
Verbal Fluency Test
Design fluency test

Videbech et al. In prep. 23

23

Kognitive deficits: State eller Trait markør?

- Formentligt både state og trait
- Nedsat opmærksomhedsfunktion og executivfunktion varslers affektiv sygdom i tvillingestudie af højriskotvillinger (Vinberg 2013)
- Gentagne depressive episoder medfører øget risiko for kognitive deficits ("scar-hypotesen") (Lewinsohn 1981, Kessing 1998)
- Mange moderator variable: Værre for
 - Kvindkøn
 - Lav præmorbid intelligens
 - Lav uddannelse
 - Høj alder
 - Medicinsk behandlet
 - Comorbiditet
 - Indlagte
 - Ung ved første depression
 - Svær depression
 - Psykotisk depression
 - Mange tidligere episoder
 - Stor samlet længde af episoder

Ahern & Semkowska 2017 24

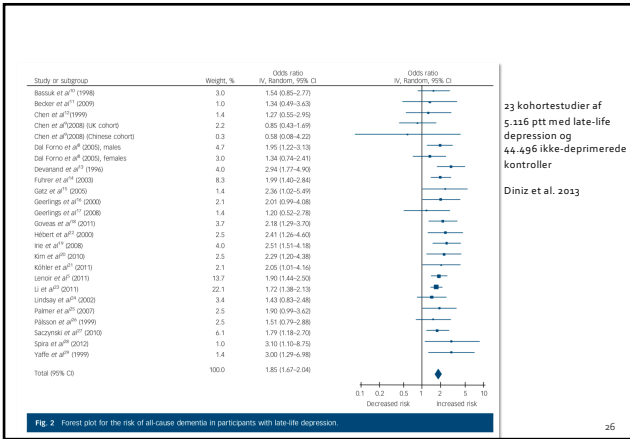
24

Udvikling af senere demens?

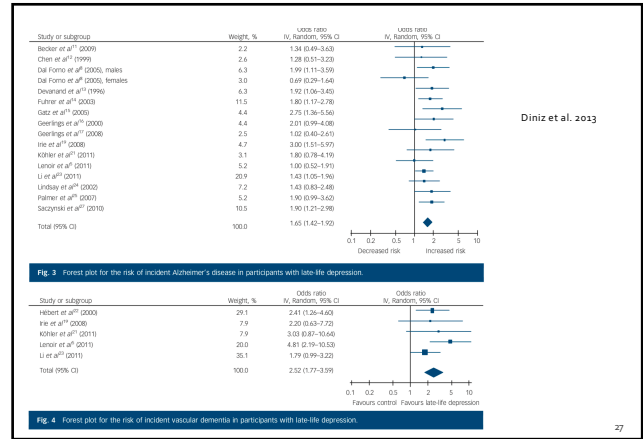
Study	Odds Ratio (95% CI)	% Weight
Case-Control Studies		
Fisch et al. 1980	2.58 (0.38-23.43)	0.5
Alzheimer 1986	2.90 (0.64-13.10)	1.1
Shah et al. 1978	2.37 (0.96-6.90)	3.2
Bise et al. 1990	2.87 (0.99-8.20)	1.9
Sikavits et al. 1995	1.70 (0.52-5.51)	10.2
Speck et al. 1995	1.64 (1.08-2.49)	14.7
Tobias et al. 1997	1.88 (1.05-3.32)	3.1
Zimmer et al. 2000	1.98 (0.91-3.88)	5.5
Cover et al. 2000	2.08 (1.49-2.88)	99.7
Subtotal	2.03 (1.73-2.38)	100.0
Cohort Studies		
Burke et al. 1996	2.28 (1.31-4.30)	6.2
Donovan et al. 1996	2.71 (1.35-5.20)	9.1
Cover et al. 1999	1.27 (0.51-3.18)	4.4
Pelkonen et al. 1999	1.58 (0.88-2.82)	6.3
Li et al. 2001	0.88 (0.42-1.89)	5.8
Stefanis et al. 2002	1.53 (0.82-2.78)	10.4
Zelenka et al. 2003	2.04 (1.32-3.13)	12.1
Montgomery et al. 2003	2.23 (1.20-3.80)	24.2
Stefanis et al. 2004	2.04 (0.84-5.00)	1.7
De Ronne et al. 2005	2.85 (1.71-4.84)	9.9
Andersen et al. 2005	1.68 (0.82-3.45)	10.5
Subtotal	1.90 (1.51-2.39)	100.0
Overall	2.02 (1.81-2.28)	

Owenby et al. 2006 25

25



26



27

Principielle årsagssammenhænge: Depression efterfølges af demens

1. Depressionsbehandling er skadelig for hjernen
2. Depression er en risikofaktor for demens fordi
3. Depression skader hjernen (specielt hippocampus) ("scar-hypotesen")
4. Depression og demens har fælles risikofaktorer
5. Depression er et prodrom til demens
6. Depression er en psykologisk reaktion på tidligt kognitivt svigt
7. Depression demaskerer de kliniske manifestationer af demens

28


Alzheimers sygdom og depression

- Robust OR=2 i både retrospektive og prospektive studier
- Risikoen for AD er størst ved langt interval mellem depression og observationstidspunkt
- Jo sværere depression, jo større risiko (Mirza 2016, Kaup 2016, Almeida 2017)
- Jo flere depressioner, jo større risiko (Zeki 2014, Gracia-Garcia 2015)
- Depression er næppe et prodromalsymptom
- **Kan vi forebygge demens ved at behandle depression?** (Byers og Jaffe 2012)

29

Fælles risikofaktor: White matter lesions

- Øget forekomst hos deprimerede pt. (2-5 gange forøget) (Videbech 1997, Pillai et al. 2002, Wittmann-Rodriguez 2008)
- Særligt hos ptt. med debut efter 65 år
- Fremkaldes ikke af
 - Antidepressiva eller litium (Swayze et al. 1996, Dupont 1995, Altshuler 1995)
 - ECT (Figueroa 1989, O'Brien 1996, Ghyl & Videbech 2018)
- Medfører dårligere kognitiv funktion selv hos raske (Dupont 1996, Lesser et al. 1996, Pantoni 2007)
- Risikofaktorer
 - Hypertension
 - Diabetes
 - Arteriosclerose
 - Rygning



30

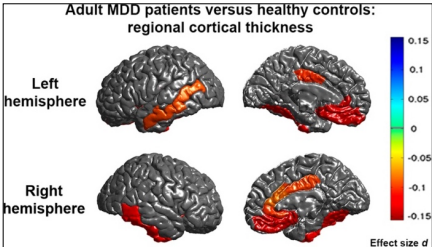
Betydningen af WML

- Psykomotorisk hæmning (Simpson et al 2000)
- Øget risiko for behandlingskomplikationer
- Værre kognitive deficits (Hickie 1997, Simpson 1997, Steffens 2000, Kramer-Ginsberg 1999, Videbech 2004, Pantoni 2007)
- WML i fronto-striatale pathways vigtige for depression og for kognitive deficits (Videbech 2004, Dalby 2009, 2012)
- Dårlig prognose, mht. recidiv og demens (O'Brien 1998, Baldwin 1999, Steffens 2001, Moore 2001)
- WML medfører dårligere kognitiv funktion der medfører dårligere coping på stress?

31

ENIGMA: Schmaal et al. 2017. (Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis) 2.148 MDD patients and 7.957 healthy controls, aged 21

Adult MDD patients versus healthy controls: regional cortical thickness



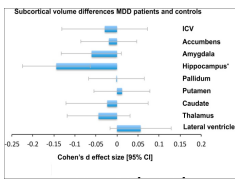
- Bilateral medial OFC
- Fusiform gyrus
- Insula
- Anterior og posterior cingulate cortex
- left middle temporal gyrus, right inferior temporal gyrus

- Tidlig debut: færre / ingen forandringer smt. kontroller (Dog mindre sample og gnm.snt. yngre ptt.)
- Sen debut: sværere forandringer

32

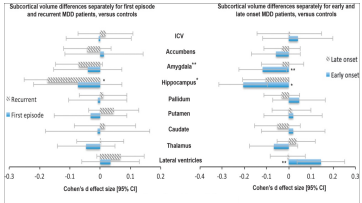
ENIGMA, Schmaal et al. 2015 1728 MDD ptt og 7199 HC

Subcortical volume differences MDD patients and controls

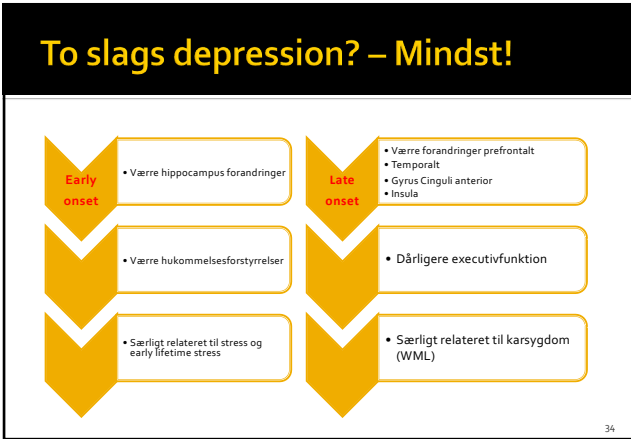


Største forskel: hippocampus
Værst ved gentagne episoder.
Ingen forskel på 1. episode ptt og HC
Værst ved tidlig age of onset

Subcortical volume differences separately for first episode and recurrent MDD patients, versus controls



33



34

3. Kan vi forebygge demens ved depressionsbehandling?

35

Dementia prevention, intervention, and care

by 2050. Dem condition, who their relative a

	Relative risk for dementia (95% CI)	Prevalence	Communality	PAF	Weighted PAF*
Early life (age <18 years)					
Less education (none or primary school only)	1.6 (1.26-2.01)	40.0%	64.6%	19.1%	7.5%
Midlife (age 45-65 years)					
Hypertension	1.6 (1.16-2.24)	8.9%	57.3%	5.1%	2.0%
Obesity	1.6 (1.34-1.92)	3.4%	60.4%	2.0%	0.8%
Hearing loss	1.9 (1.38-2.73)	31.7%	46.1%	23.0%	9.1%
Later life (age >65 years)					
Smoking	1.6 (1.15-2.20)	27.4%	51.1%	13.9%	5.5%
Depression	1.9 (1.55-2.33)	13.2%	58.6%	10.1%	4.0%
Physical inactivity	1.4 (1.16-1.67)	37.7%	26.6%	6.5%	2.6%
Social isolation	1.6 (1.33-1.85)	11.0%	45.9%	5.9%	2.3%
Diabetes	1.5 (1.33-1.79)	6.4%	70.3%	3.2%	1.2%

Population Attributable Fraction

Livingston et al. 2017

36

- ### Effekten af behandling
- Gamle med depression får bedret deres kognition ved behandling (Beats 1996, Butters 2000)
 - Ubehandlet depression kan medføre mindsket rumfang af hippocampus (Sheline 2003)
 - Flere depressioner medfører øget risiko for formindskelse af hippocampus (Videbech & Ravnkilde 2004)
 - Citalopram reducerer amyloid plaques i mus og mennesker (Cirrito 2011, Chen 2011, Fisher 2016)
 - SSRI forsinket overgangen fra MCI til Alzheimers med ca. 3 år (Bartels 2018)
 - Kan behandling mindske den øgede risiko for demens? (Almeida et al. 2017)
 - Hvilke mekanismer kunne være på spil? Neuroprotektion?

37

Depression Behandling

VIDENSKAB

Effekt af antidepressiv medicin på hjernevolumen

Poul Videbech & Janne-Elin NISIF

STATUSARTIKEL
U-center for Neuro-psykiatri, Hvidovre Hospital, Psykiatrisk Center, København
 U-center for Neuro-psykiatri, Hvidovre Hospital, Psykiatrisk Center, København
 U-center for Neuro-psykiatri, Hvidovre Hospital, Psykiatrisk Center, København

Undersøgelser af hjernevolumen hos mennesker med depression viser reduktion af flere områder i hjernen: Ud over hippocampus er den dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC), den dorsomediale prefrontale cortex (DMPFC), den orbitofrontale cortex (OFC), gyrus cinguli anterior (CGA) og posterior, insula og temporal cortex i en metaanalyse af MR-studier med mere end 2.000 deprimerede patienter, som blev sammenlignet med næsten 8.000 kontrolpersoner, fundet at være mindre [1]. I nogle undersøgelser er reduceret rumfang norml hyp depression skade den mest alvorlig antidepressivt effektiv den til at segesler, i det flere i depression

HØVEDBUDSKABER

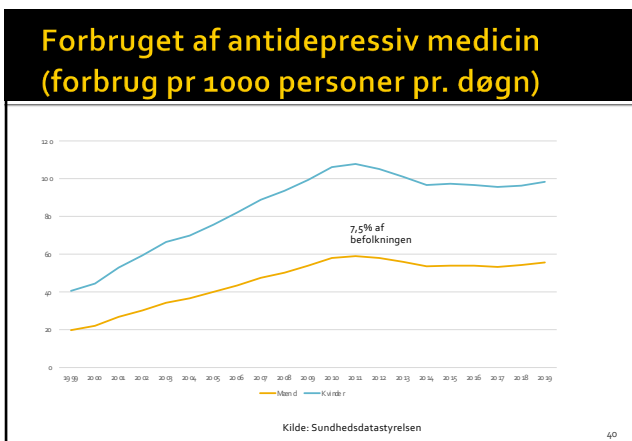
- ▶ Antidepressiv medicin kan have en forebyggende effekt på reduktion af hjernens volumen hos patienter med depression.
- ▶ Depression vides at fordoble risikoen for senere udvikling af demens.
- ▶ Antidepressiv behandling kan potentielt forebygge dette, idet flere MR-skanningsundersøgelser tyder på, at rumfanget af vigtige hjerteafsnit, bl.a. hippocampus, øges ved behandling.

38

Forbruget af antidepressiv medicin i Danmark? For meget – for lidt???

“Lykkepilleforbruget er eksploderet” - DR 2013

39



Bruges der for meget antidepressiv medicin?

- Antidepressiva bruges til en lang række tilstande (Verhaak et al 2019)
 - Depression: 38%
 - Angst: 17%
 - Andre psykiske sygdomme: 20%
- Ikke-psykiatrisk indikation: 25%
- Vi ligger på niveau med de andre nordiske lande
- Måske et vist overforbrug?
- Klart samtidigt et underforbrug: Studie af 14.000 tilfældigt udvalgte danskere (Ellervik et al. 2014)
 - Kun 73% af patienter med svær depression konsulterede egen læge
 - Omkring 50% af patienter med svær depression modtog antidepressiv medicin

41

Hvordan virker antidepressiva?

42

Monoamin hypotesen for depression (Schildkraut 1965)

43

Neurotransmitterer og kliniske symptomer

44

Hvordan virker SSRI?

- "Psykiatere mener at depression skyldes for lidt serotonin i hjernen og SSRI genopretter balancen"
- "Ligesom insulin til sukkersyge"
- Er hovedpine udtryk for kodymagnylmangel?
- Monoamin hypotesen kan ikke være rigtig af flere grunde
 - Farmakokinetisk argument
 - Depletionsstudier

45

Antidepressiva har mange virkninger

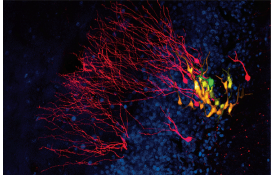
- Påvirkning af neurotransmitterer (serotonin, noradrenalin, dopamin) plus flere andre
- Opregulerer cortisolreceptorerne (GCR)
 - Stress-system (HPA) dæmpende
- Fremmer neuroplasticiteten, øger BDNF (Neurotrophin hypotesen)
- Medfører glutamatpåvirkning
- Øger Allopregnanolon
- Antiinflammatoriske

46

46

En ny hypotese...

- Neurotrophin hypotesen (Taylor 2008, Eliwa et al. 2022)
 - BDNF: Brain derived neurotrophic factor
 - Stimulerer neurogenesen i hippocampus
 - Lav ved depression
 - Øges af ECT og antidepressiv medicin
 - og motion!
- Kliniske holdepunkter:
 - Hippocampus: Frodil et al. 2008, Amone et al. 2013
 - DLPFC: Smith et al. 2013

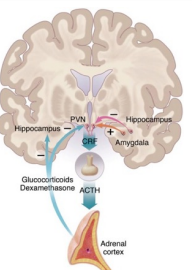


Buttenschon 2014, Brunoni 2014, Polyakova 2015, Gadad 2018

47

47

Hypofyse binyre bark akslen (HPA) (Stress-håndteringssystemet)



Cortisoleffekter

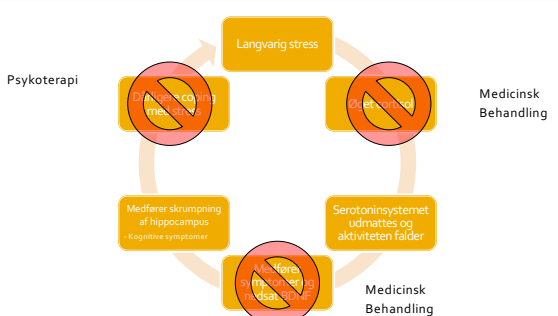
- Gør klar til kamp eller flugt:
 - Øger puls og blodtryk
 - Øger blodsukkeret
 - Øger fedtindholdet i blodet
 - Blodpladerne klæber sammen
 - Antistofdannelsen falder
- Hjerneceller beskadiges på langt sigt (hippocampus)

Cortisol er forhøjet hos ca. 50% af deprimerede
Antidepressiva opregulerer cortisolreceptorerne: beskytter muligvis hippocampus

48

48

Stress og depression – en ond cirkel



49

49

Hvor effektiv er antidepressiv medicin?

50

THE LANCET

Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis

Andrea Cipriani, Toshi A Furukawa*, Georgio Salanti*, Anuro Chaimani, Lauren Z Atkinson, Yasuko Ogawa, Stefan Leucht, Henricus G Ruhe, Erick H Turner, Julian P T Higgins, Matthias Egger, Naomi Takekoshi, Yu Hayashioka, Hisae Inoue, Kyomi Shinohara, Aron Tajika, John P A Ioannidis, John R Geddes

Summary
 Background Major depressive disorder is one of the most common, burdensome, and costly psychiatric disorders worldwide in adults. Pharmacological and non-pharmacological treatments are available; however, because of inadequate resources, antidepressants are used more frequently than psychological interventions. Prescription of

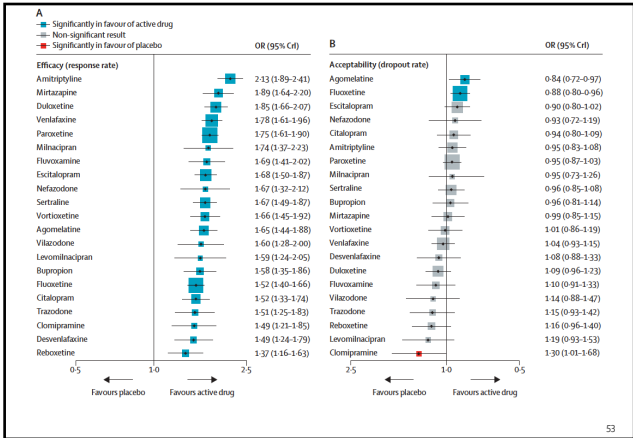
Published Online
 February 21, 2018
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33327-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33327-7)

51

THE LANCET **Cipriani et al 2018**

- Inkluderer 116.477 patienter i 522 RCT
- Kun RCT for stoffer i terapeutisk område
- Ekskluderede RCT med
 - Bipolare depressioner
 - Psykotiske depressioner
 - Behandlingsrefraktære depressioner
 - Patienter med alvorlig medicinsk sygdom
- Alle publicerede undersøgelser plus et stort antal upublicerede
- Studierne blev bedømt efter Cochrane Handbook for Systematic Reviews og GRADE systemet
- Primære Outcomes:
 - Efficacy (Responstrate dvs. 50% på ratingscale)
 - Acceptability (patienter som udgik af forsøget)

52



53

8.2.2017

Jakobsen et al. *BMC Psychiatry* (2017) 17:58
DOI 10.1186/s12888-016-1173-2

BMC Psychiatry

RESEARCH ARTICLE Open Access

Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis

Janus Christian Jakobsen^{1,2*}, Kiran Kumar Katakam¹, Anne Schou¹, Signe Gade Hellmuth¹, Sandra Elkjaer Stalknecht¹, Katja Leth-Møller¹, Maria Iversen¹, Marianne Bjørnø Banke¹, Iggjannguag Juhl Petersen¹, Sarah Louise Klingenberg¹, Jesper Krogh¹, Sebastian Elgaard Ebert¹, Anne Timm¹, Jane Lindschou¹ and Christian Gluud¹

55

55

Jakobsen et al. 2017

- 27,422 participants were included
- SSRIs significantly reduced the HDRS at end of treatment (-1.94 HDRS points)
- SSRIs significantly increased the risks of serious adverse events
- The potential small beneficial effects seem to be outweighed by harmful effects
- SSRIs significantly decreased the risk of no remission
- = **SSRI øger chancen signifikant for remission**

56

56

"Conclusions: SSRIs might have statistically significant effects on depressive symptoms, but all trials were at high risk of bias and the clinical significance seems questionable. SSRIs significantly increase the risk of both serious and non-serious adverse events. The potential small beneficial effects seem to be outweighed by harmful effects."

Markant forbedring af Quality of Life
RR 2.98; 95% CI 1.34 to 4.61; P = 0.0004

"A total of 239/9242 (2.7%) SSRI participants experienced a serious adverse event compared with 106/4956 (2.1%) control participants."

(SAE defineres: livstruende hændelser, død, disability, significant loss of function, hospitalsindlæggelse)

	SSRI	Placebo
Hospitalsindlæggelser	4	2
Død (inkl. selvmord)	5	6

Ingen signifikante forskelle mht.

- Selvmord
- Selvmordsforsøg
- Selvmordstanker

57

57

Hyppest bivirkninger ved SSRI sml. placebo

Symptom	Antal studier	SSRI		Påregnet	Placebo		Påregnet	Antal hændelser i hvert studie
		Antal deltagere med symptom	Indlæggelse (inkl. død)		Antal deltagere med symptom	Indlæggelse (inkl. død)		
Kvalme	78	2524	12257	26.6	779	8491	2.48 (1.77, 4.39)	92
Hovedpine	6	96	719	13.4	35	389	4.1 (1.77, 4.39)	41
Sløvhed	39	1336	8651	12.9	345	4674	2.25 (2.00, 2.51)	52
Træthed	5	36	293	15.0	19	250	3.00 (1.18, 3.66)	24
Opkastning	19	326	2150	9.4	42	1680	2.78 (2.03, 3.76)	25
Bivirkninger	24	301	1852	6.6	66	2520	1.16 (2.37, 4.23)	31
Frakturet	13	497	3948	12.5	155	2245	2.71 (1.43, 2.84)	48
Alvorlige bivirkninger	15	163	1236	5.7	7	1060	5.81 (3.22, 9.14)	64
Døds	38	1458	11056	13.2	561	7099	1.68 (1.51, 1.83)	59
Seriousness	69	1506	11934	12.6	582	7596	1.69 (1.51, 1.84)	53
Neurologi	22	464	3863	12.5	147	2043	1.15 (1.10, 1.60)	72
Størrelsen	14	440	3274	8.3	124	1478	2.20 (1.80, 2.70)	3.6
Muskulær svækkelse	8	68	932	7.3	24	883	2.61 (1.66, 4.17)	2.7
Muskulær svækkelse	8	78	1441	5.3	11	1083	1.48 (1.02, 6.25)	1.0
Udmatning	26	489	3090	9.0	153	3545	1.69 (1.32, 2.17)	4.3
Forstyrrelser	38	686	4691	9.0	233	4882	1.40 (1.35, 1.89)	1.6
Muskulær svækkelse	73	1376	11383	12.2	693	7994	1.37 (1.23, 1.60)	3.8
Blodtryk	72	2386	11883	21.3	1427	7885	1.89 (1.61, 1.44)	18.3
Svimmelhed	51	849	9900	9.5	398	6141	1.39 (1.24, 1.57)	4.5
Øjenbetændelse	26	189	2376	8.0	161	2017	1.59 (1.16, 2.08)	5.6
Forstørrelse	7	57	1660	5.3	19	822	2.11 (1.24, 3.54)	2.3
Vejret	3	26	562	4.6	9	560	2.48 (1.17, 5.21)	1.6
Blodtryk, lever	17	116	1862	6.2	55	1566	1.51 (1.15, 2.01)	3.3
Seriousness	23	331	4304	7.7	159	2936	2.29 (1.64, 3.91)	5.4
Psykiatri	11	85	2484	3.5	71	1594	6.66 (6.48, 9.91)	4.5

Jakobsen et al. 2017

58

58

SSRI Bivirkninger

- Kvalme, nedsat appetit
- Hovedpine
- Nervøsitet evt. angst i starten af behandlingen
- Svedtendens
- Søvnløshed (bør ikke gives til natten)
- Sexuelle bivirkninger
- Psykiske bivirkninger
- (Mani)

59

59

Farlige, men sjældne bivirkninger ved SSRI

- Serotonerge syndrom
- Blødningstendens
- Hyponatriæmi
- Øget selvmordsrisiko?

60

60

Konklusion vedr. effekt af antidepressiva

- Signifikant bedre end placebo
- NNT 3-5 (Anderson et al. 2008, Papakostas & Fava 2009, Hieronymus et al. 2017)
- NNT 7 i almen praksis (Cochrane: Arroll et al. 2009):
- Effect size $\approx 0,30$ i gennemsnit
- Stadig plads til forbedring!
- Sv.t. kognitiv terapi
 - Men her er ingen placebokontrollerede studier
 - Tager længere tid om at virke
- ECT er langt mere effektiv end alt andet
- Vi er nødt til at have en bred palette af muligheder!

61

61

Problemer i de bagvedliggende undersøgelser?

- Kun få studier funded af det offentlige
- Høj placebo effekt (hhv spontan remission):
 - Studier laves på ikke særligt deprimerede
 - Man annoncerer efter ptt.
 - Klinikere tøver med at inkludere svært syge og selvmordsfarlige ptt.
- RCT afspejler dårligt den kliniske beslutningsproces!
- Ved at prøve os frem afh. af virkninger og bivirkninger kan vi nå 67% (STAR*D)

62

62

Hamilton depression skala

Nr.	Item	Subscala	Total Scala
1	Nedsat stemningsleje	0-4	
2	Skyldfølelse og selvbebrejdelser	0-4	
3	Suicidale impulser	0-4	
4	Indsovningsbesvær	0-2	
5	Afbrudt søvn	0-2	←
6	Tidlig morgenvågning	0-2	←
7	Arbejde og interesser	0-4	
8	Hæmning	0-4	
9	Agitation	0-4	←
10	Angst, psykiske komponenter	0-4	←
11	Angst, fysiske komponenter	0-4	←
12	Gastrointestinale symptomer	0-2	←
13	Somatiske symptomer generelt	0-2	←
14	Sexuel interesse	0-2	←
15	Hypokondri	0-4	
16	Manglende sygdomsindsigt	0-2	
17	Vægttab	0-2	
	Sum		

Bech, P. Is the antidepressive effect of second-generation antidepressants a myth? *Psychological Medicine* (2010), 40, 181-186.

63

Aktiv placebo

- Forskellen på antidepressiva og aktivt placebo er lille (Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD003012.)
- Hvilken aktiv placebo?
- Atropinlignende stoffer
- Flere nye studier viser at scopolamin har akut antidepressiv effekt (Khajavi et al. 2012, Drevets et al. 2013)

- Hvis bivirkninger bryder blindingen og det betyder at ptt. vurderer effekten for højt
- vil man forvente at dem med flest bivirkninger har bedste effekt.
- Det er ikke tilfældet (Hieronymus et al. 2018)

64

Stadig plads til forbedring....

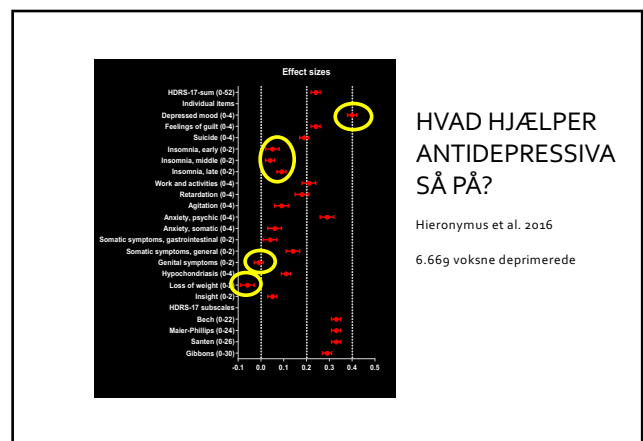
- Ca. 20-30 % bliver behandlingsrefraktære
- 60% med respons får residualsymptomer
- Sandsynligt at delay mht. behandling øger risikoen (Hjerrild & Videbech 2014)
- Dvs. bagatelliseringen af de residualsymptomer er toksisk for de syge!

Debat: Må vi ikke længere være ulykkelige?

Artikel af Andersson, der siger (både) ja, og nej. Men han får point, at man kan have 100% respons og dog have et stort antal residualsymptomer. Det er altså ikke nok at få 100% respons. I det hele taget...



65



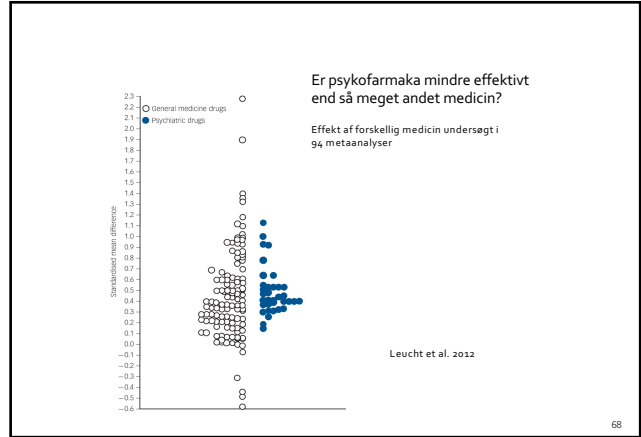
66

Kliniske faktorer associeret med behandlingsresistens

- Forkert diagnose! (Eksistentielle kriser, sorgreaktioner)
- Visse depressive subtyper
 - Psykotisk depression, atypisk depression, melankolske features
- Bipolar depression (10% konverterer fra uni- til bipolar sygdom) Ofte tidligere angst, ADHD, anden psykiatrisk komorbiditet
 - Angst lidelser: panikangst, personlighedsforstyrrelse
- Debutalder meget lav eller meget høj
- Depressionens sværhedsgrad
- Alkohol- og stofmisbrug
- Sent i behandling, kronicitet
- Medicinsk komorbiditet (Fx myxødem, B12 mangel)
- Noncompliance
- Pharmakokinetik, farmakogenetik

Gaynes B. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(S8):10-15.
 Kraus et al. *Translat. Psychiatr*. 2019;9:127
 Periman et al. *J Affect Disord* 2019;503-515

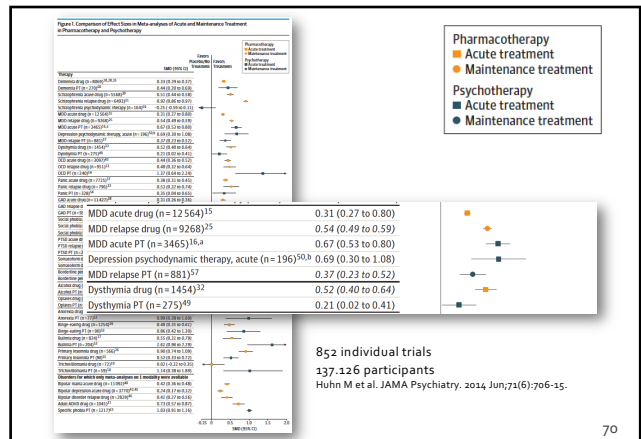
67



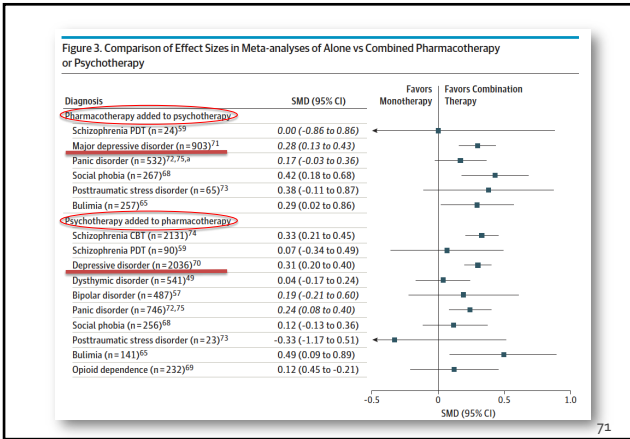
68

Samspillet med andre behandlingsformer

69



70



71

Cuijpers et al. World Psychiatry 2020;19:92-107

- 101 studier med 11.910 patienter inkluderet
- Network meta-analyse:
- Kombineret behandling var mere effektivt end
 - Psykoterapi alene (RR=1.27; 95% CI: 1.14-1.39)
 - Farmakoterapi alene (RR=1.25; 95% CI: 1.14-1.37)
 - Mht. at opnå respons
- Ingen signifikant forskel mellem psykoterapi alene og farmakoterapi alene (RR=0.99; 95% CI: 0.92-1.08)
- Lignende resultater fandtes for remission
- Mht. acceptabilitet:
 - Kombineret behandling (RR=1.23; 95% CI: 1.05-1.45)
 - Psykoterapi alene (RR=1.17; 95% CI: 1.02-1.32)
 - var mere acceptable end farmakoterapi alene

72

Bliver man afhængig af antidepressiva?

73

At seponere eller ikke seponere - det er spørgsmålet

	Taler for seponering	Taler mod seponering
Diagnosen usikker	+	
Ingen tidligere svære depressioner	+	
Manglende effekt	+	
Restsymptomer		+
Persisterende psykosocial belastning		+
Disposition til bipolar sygdom	+	
Tidligere hypomani/mani	+	
Udvikling af tegn på hypomani/mani	+	
Tidligere selvmordsfare		+
Tidligere depression svarer at behandle		+
Mere end to episoder		+
Sen debut		+
Kronisk somatisk sygdom		+
Psykiatrisk komorbiditet (fx angst)		+
Psykotisk depression		+

74

Forebyggelse af nye depressioner

- Klar recidivforebyggende effekt af antidepressiv medicin (Huhn et al. 2014)
- Men også af psykoterapi og mindfulness
- Ved medicinsk profylakse:
 - Første depression: fortsæt ½ - 1 år samme præparat og dosis
 - Anden, tredje depression: fortsæt flere år
 - Første depression efter 50-60 års alderen: fortsæt livslangt

75

75

Langtidsbivirkninger ved antidepressiva

- Enkelte langtidsstudier (randomisering) 2 år.
- De velkendte bivirkninger:
 - Sedation, emotionel affladning, vægtøgning?
 - Sexuelle vanskeligheder, mere overfladisk søvn
- Registerundersøgelser, case-controlstudier:
 - Blødningstilbøjelighed
 - Hyponatriæmi
 - Vægtøgning, diabetes?
 - Hjertekar sygdomme? Arytmier?
 - Kognitive problemer?
 - Øget dødelighed hos ældre?
 - Glaucom, cataract?
 - Osteoporose?

76

76

Allervigtigste...

- Vælg seponeringstidspunktet med omhu!!!
 - Ikke ved jobskifte
 - Ikke ved vigtige eksaminer
 - Ikke ved større psykosociale belastninger i øvrigt
- Læg en plan for seponeringen
 - Over 1-2 evt. 3 måneder
- Hold snor i hvordan det går

77

77

Seponeringssymptomer/afhængighed Defineret iflg. ICD-10

	Misbrugsstoffer BZ, alkohol, morfika	Antidepressiva
Craving	+++	0
Svækket evne til at styre brugen	+++	0
Symptomer ved seponering	+++	++
Tolerans	+++	0
Dominerende rolle mht. prioritering	+++	0
Vedblivende brug trods skadevirkning	+++	0

78

78

Seponeringssymptomer (I)

- SSRI & Venlafaxin
 - "Influenza"
 - Svimmelhed
 - Elektriske stød
 - Grådanfald
- TCA
 - "Influenza" muskelsmerter, rysteture, eksessiv sveden, hovedpine, kvalme
 - Søvnløshed, mareridt
 - Mavesmerter
- MAO
 - Konfusion og psykose

79

79

Seponeringssymptomer (II)

(Lykkegaard og Videbech 2014)

- Information: Seponeringssymptomer ikke afhængighed (craving, tolerans!)
- 1/3 til 1/2 af alle patienter
- Debut: ca. 2-4 dage efter seponering
- Aftrapning over 4-8 uger
 - Fluoxetin hurtigere
 - Hurtigere under indlæggelse eller ved comedicinering
- Behandling:
 - Ingen behandling
 - Genoptagelse af behandlingen
 - Starte fluoxetin
- NB: cave recidiv

80

80

Hvordan skelner man mellem

- Seponeringssymptomer og recidiv af depression?
- Seponeringssymptomer og recidiv af angst?

SSRI-OPHØRS-SYMTOMER	FÆLLES SYMTOMER	SYMPTOMER PÅ DEPRESSION
<ul style="list-style-type: none"> • Svimmelhed • Føleforstyrrelser • "Elektriske stød" • Muskelsmerter • Rysten • Muskeltrækninger • Koordinationsbesvær • Kvalme • Opkastninger • Diarre • Sveden • Rødmen • Mareridt • Kulderystelser 	<ul style="list-style-type: none"> • Træthed • Søvnforstyrrelse • Angst og uro • Nedtrykthed • Koncentrationsbesvær 	<ul style="list-style-type: none"> • Nedsat lyst og interesse • Nedsat selvtillid, selvfølelse • Selvbefrøjelser • Skyldfølelse • Tanker om døden/selv mord • Appetit- og vægtændring

81

81

Forskelle på seponeringssymptomer ved SSRI vs. benzodiazepin

BENZODIAZEPIN	SSRI
<ul style="list-style-type: none"> ■ GABA systemet ■ Efter 6 ugers forbrug ■ Grand mal anfald ■ Psykose, delirium ■ Død ■ Aftrapning tager adskillige måneder ■ Individuel plan 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Serotonin systemet ■ Efter måneders forbrug ■ Muskeltrækninger (ikke kramper) ■ Ikke delirium ■ Ikke død ■ Aftrapning indenfor 1-2 mdr. ■ Individuel plan

82

82

Eksempel på seponeringsplan

- Der anbefales nedtrapning over mindst 1 til flere måneder, for at undgå disse symptomer
- En typisk aftrapningsplan kunne se således ud, men det er meget vigtigt at *planen tilpasses den enkelte patient og løbende modificeres* afhængigt af patientens reaktion under de enkelte trin:
 - Halvér dosis (fx fra 40 mg citalopram) og vent en til to uger
 - Hvis dette ikke medfører problemer halvér dosis igen til 10 mg og vent yderligere en uge eller to (- alternativt bliver på samme dosis yderligere én uge)
 - Derefter går man ned på 5 mg (ved hjælp af tabletdeler fra apoteket)
 - Venter yderligere nogle uger og forsøger derefter seponering.
 - Er der fortsat ubehag ved forsøg på ophør med mindst mulige dosis, kan man nogle gange mindske symptomerne ved at tage denne dosis hver anden dag

83

83

Tabletstørrelser

- Escitalopram 5 mg
- Citalopram 10 mg
- Sertralin 25 mg
- Venlafaxin 37,5 mg
- Duloxetin 30 mg
- Escitalopram dråber 20mg/ml

84

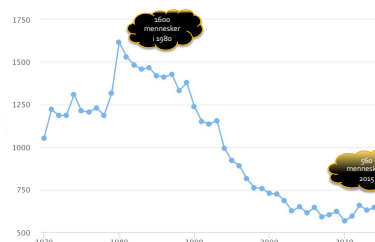
84

Fører antidepressiva til selvmord og vold?

85

85

Forekomsten af selvmord i Danmark



86

86

Selv mord – sygdom og behandling

- 90 % af alle selvmordere har psykisk sygdom
- Hos over 50 % kan man post mortem stille diagnosen depression (Rich et al. 1986, Harwood et al. 2001, Arsenault-Lapierre et al. 2004, Hawton & van Heeringen 2009)
- Jo sværere depression jo større risiko (Hawton et al. 2013)
- Under 1/4 af alle selvmordere er i behandling for depression (Drasch et al. 2008)
- 3% af unge selvmordere (under 18 år) (Leon et al. 2006)

87

Diagnoser: Perspektiver, kritik og diskussion Af Svend Brinkmann, Anders Petersen



Kapitel 7: P Gøtzsche: Overdiagnostik og overbehandling i psykiatrien

Selv mord og mord på antidepressiva

Det er indiskutabelt, at psykofarmaka kan føre til voldelige handlinger (Gøtzsche 2014a; Gøtzsche 2015a; Healy 2004; Lucire & Crotty 2011). En analyse af utilsigtede hændelser indsendt til den amerikanske sundhedsstyrelse (FDA) mellem 2004 og 2009 fandt 1.937 tilfælde af vold, hvoraf 387 var mord (Gøtzsche 2015a). Volden var særligt ofte rapporteret i tilfælde, hvor den voldsudøvende indtog psykofarmaka (antidepressiva, beroligende midler/sovepiller, ADHD-medicin og et ryggestopmiddel, som også påvirker hjemefunktionerne).

Antidepressiva mistænkes for at have en kausal rolle i skoleskyderier, hvor de påfaldende ofte har været involveret, men da man fandt ud af, at en af teenagerne, der deltog i Columbine High School-massakren, havde et antidepressivum i blodet, benægtede den amerikanske psykiaterforening straks, at der kunne være en årsagssammenhæng, og tilføjede, at udiagnosticeret og

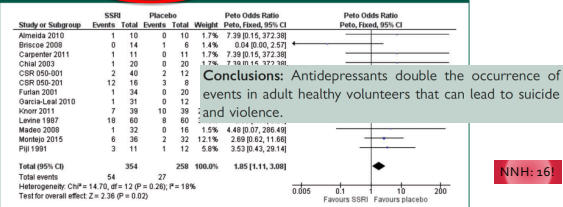
88

Research Journal of the Royal Society of Medicine, 2016, 99(10), 381-382 DOI: 10.1177/0954679616666666

Precursors to suicidality and violence on antidepressants: systematic review of trials in adult healthy volunteers

Andreas B Bielefeldt¹, Pia B Danborg^{1,2} and Peter C Gøtzsche¹

Figure 2. Meta-analysis of suicidal or violent events or precursors to such events.



89

Table 3. Harms in the meta-analysed trials. Some trials included arms with drugs that were not antidepressants; these data are not shown.

Study	Study design	Sex and age	Drug, dosage, length of treatment	Number of volunteers	Harms of interest in antidepressant group	Harms of interest in placebo group
Almeida (2010) ²²	Parallel study	Based on 18 completers: Male: 18 Mean age, escitalopram: 27.8 years (no range); Mean age, placebo: 26.7 years (no range)	20 mg escitalopram, 28 days	Escitalopram: 10 Placebo: 10	1 (agitation)	
Briscoe (2008) ⁴³	Parallel study	Male: 10, Female: 10, Mean age: 29 years (20–44)	20–80 mg fluoxetine, 56 days	Fluoxetine: 14 Placebo: 6	1 (vivid dreams)	
Carpenter (2011) ⁴⁴	Parallel study	Male: 8, Female: 13, Mean age, sertraline: 30.2 years (20–46); Mean age, placebo: 28.7 years (23–54)	50–100 mg sertraline, 42 days	Sertraline: 11 Placebo: 11	1 (severe nightmares)	
Chai (2003) ⁴⁵	Parallel study	Based on 39 completers: Male: 23, Female: 16, Mean age, venlafaxine: 28.8 years (no range); Mean age, placebo: 31.1 years (23–54)	150 mg venlafaxine, 1 day	Venlafaxine: 20 Placebo: 20	1 (insomnia)	
Furlan (2001) ⁴⁶	Parallel study	Based on 49 completers: Male: 27, Female: 22, Mean age, paroxetine: 75.1 years (no range); Mean age, sertraline: 70.7 years (no range); Mean age, placebo: 70.3 years (no range)	10–40 mg paroxetine, 21 days; 50–150 mg sertraline, 21 days	Paroxetine: 18 Placebo: 20	Sertraline: 16 1 (nervousness)	
Garcia-Leal (2010) ⁴⁷	Parallel study	Male: 43, Mean age: 23.6 years (19–31)	10 mg or 20 mg escitalopram, 1 day	Escitalopram: 31 Placebo: 12	1 (anxious, on 10 mg)	

Hou Videbech: Medicinsk behandling af depression

(continued) 90

89

90

Table 2. Continued.

Study	Study design	Sex and age	Drug, dosage, length of treatment	Number of volunteers	Harms of interest in antidepressant group	Harms of interest in placebo group
Kroer (2011) ¹⁴	Parallel study	Male: 50, Female: 28, Mean age: 33 years (no range).	10mg escitalopram, 28 days	Escitalopram: 39 Placebo: 39	6 (restlessness) 1 (tremor)	9 (restlessness) 1 (tremor)
Levine (1987) ¹⁵	Parallel study	Male: 14, Female: 16, Mean age, fluoxetine: 43 years (no range), Mean age, placebo: 46 years (no range).	20-40 mg fluoxetine, 54 days	Fluoxetine: 60 Placebo: 60	4 (anxiety) 4 (depression) 7 (nervousness) 3 (tremor)	5 (anxiety) 1 (depression) 2 (nervousness)
Mateo (2008) ¹¹⁰	Parallel study	Male: 48, Mean age, citalopram: 31.1 years (no range), Mean age, fluoxetine: 29.2 years (no range), Mean age, placebo: 29.2 years (no range).	20-40 mg citalopram, 31 days; 20mg fluoxetine, 31 days	Citalopram: 16 Fluoxetine: 16 Placebo: 16	1 (anxiety, on fluoxetine)	
Monegg (2015) ¹¹¹	Parallel study	No gender data Mean age, escitalopram: 24.1 years (no range), Mean age, placebo: 23.0 years (no range).	20mg escitalopram, 63 days	Escitalopram: 34 Placebo: 32	4 (abnormal dreams) 1 (agitation and tremor) 1 (anxiety)	2 (abnormal dreams)
Pij (1991) ¹¹²	Crossover study, converted to parallel study by stratify due to carryover effects	Female: 23, Mean age, fluoxetine: 38.1 years (15-53), Mean age, placebo: 37.3 years (27-54).	60 mg fluoxetine, 60 days	Fluoxetine: 11 Placebo: 12	3 (tremor)	1 (tremor)
CSR 050-201 ¹¹³	Parallel study	Male: 52, Mean age, sertraline: 32.1 years (19-60), Mean age, placebo: 35.8 years (19-60).	10mg, 25 mg, 50mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg or 400 mg sertraline, 1 day	Sertraline: 40 (39 were randomised) Placebo: 12 (13 were randomised)	1 (mild nervousness) 1 (mild tremor)	1 (mild euphoria) 1 (mild tremor)

FLUXOR VILKORSTILLET I PÅSEKULONEN. LÆGEMIDLERNE ER UREGISTRERET. (continued)

91

Table 3. Continued.

Study	Study design	Sex and age	Drug, dosage, length of treatment	Number of volunteers	Harms of interest in antidepressant group	Harms of interest in placebo group
CSR 050-201 ¹¹³	Parallel study	Male: 24, Mean age, 200 mg sertraline: 25.8 (20-32), Mean age, 400 mg sertraline: 27.1 (22-34), Mean age, placebo: 25.9 (21-31).	200 mg or 400 mg sertraline, 14 days	Sertraline 200 mg: 8 Sertraline 400 mg: 8 Placebo: 8	200 mg: 2 (nervousness, one moderate, one severe) 2 (tremor, one moderate, one unspecified severity) 2 (thinking abnormal, one mild, one moderate) 400 mg: 2 (nervousness, one mild, one severe) 3 (tremor, two moderate, one unspecified severity)	1 (moderate nervousness) 2 (thinking abnormal, one mild, one moderate)

CSR: clinical study report.

Poul Videbech: Medicinsk behandling af depression

92

Men hvad er "precursors of suicidality and violence" så???

- "We defined harms as adverse events that were either **suicidality** or **violence** or were considered **precursor** events to suicidality or violence in the literature"
- Precursors for vold og selvmord er:
 - Mareridt, nervøsitet, angst, rastløshed

93

Hvad de finder er...

- Forsøgspersonerne:
 - 15% "events" (dvs. angst, nervøsitet, mareridt, men **ingen voldelige episoder eller selvmord**)
 - **Altså som i: Ingen vold eller selvmord!**
- Angst og nervøsitet er precursors for vold og selvmord
- Placebogruppen: 10% tilsvarende symptomer
- Er det overhovedet etisk forsvarligt at bruge placebo, når 10% begår selvmord eller slår andre ihjel?

94

En dansk case

- 54 årig mand slog sin kone ihjel
- Påberåbte sig at han var under indflydelse af SSRI i gerningsøjeblikket
- Ville have straffritagelse
- Sagen forelagt Retslægerådet
- Rapporteringsbias
- Interesse i frikendelse

Mord på recept?

Er det muligt, at en pille, som din læge har ordineret, kan forvandle dig til en dræber? Det spørgsmål rejser reporteren Shelley Jofre, da hun undersøger, hvad der gik galt den aften i 2012, hvor den ph.d.-studerende James Holmes i staten Colorado dræbte 12 mennesker og skadede over 70 mennesker. Han var depressiv og indtog et såkaldt SSRI-præparat mod angst og depression, som man kun overladisk har undersøgt bivirkningerne af.

PREMIERE

DR3 MANDAG 20.35

95

Osler et al. 2019: Voldskriminalitet

- 997.911 værnepligtige
- 95.794 patienter med førstegangs depression
- Købte antidepressiv medicin
- Fulgt i danske registre fra 1997-2015

Time Point	IR (95% CI)
365 days before	38.9 (35.8-42.2)
28 days before	66.4 (52.8-83.3)
28 days after	55.4 (43.3-71.0)
365 days after	59.6 (55.6-63.8)

96

Osler et al. 2019: Selvmordsforsøg

- 997.911 værnepligtige
- 95.794 patienter med førstegangs depression
- Købte antidepressiv medicin
- Fulgt i danske registre fra 1997-2015

Time Point	IR (95% CI)
365 days before	44.1 (44.3-47.8)
28 days before	350.7 (317.7-387.1)
28 days after	224.7 (193.7-254.0)
365 days after	66.1 (63.8-72.8)

97

Øger antidepressiv medicin risiko for selvmord? (Stone et al, BMJ, 2009)

- Meta-analyse med ca. 100.000 personer
- Randomiseret til antidepressiv medicin eller placebo
- Indberettet til US Food and Drug administration
- Antidepressiv medicin beskytter mod selvmordstanker, selvmordsadfærd og selvmord:
 - Moderat beskyttende for 25-64 årige
 - Mere stærkt beskyttende for 65+
- Hos børn og unge (<25 år)
 - Risiko for selvmordsadfærd 2.30 (95% CI: 1.04 to 5.09)
- Men ikke øget risiko for fuldførte selvmord
- Øger ikke risikoen hos raske (odds ratio 1.47, 95% CI: 0.57-3.79, p=0.42)

98

Øger antidepressiv medicin risiko for selvmord hos unge?

- I Danmark i 1995 – 1999:
 - I alt 2.569 børn og unge under 18 år (974 drenge og 1.595 piger) fik antidepressiv medicin
 - 42 selvmord blandt børn og unge i perioden (37 drenge og 5 piger)
 - Ingen af de 42 fik behandling med antidepressiv medicin (Søndergård et al. 2006).
- Måske kunne nogle af disse selvmord være undgået, hvis behandling med antidepressiv medicin havde været forsøgt

99

99

Konklusion: Øget suicidalrisiko?

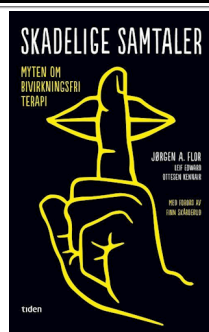
- Muligvis specielt for børn og unge
- Kunne skyldes:
 - At hæmningen forsvinder før stemningslejet hæves
 - Øget agitation (Activation syndrome)
 - Patienter med angst
 - Bipolar sygdom
- Derfor: Tæt kontrol ≤ 1 uge i starten
- Særligt for børn og unge

100

100

Bivirkninger ved psykoterapi?

- Opgives ofte ikke
- Kontraintuitivt
- Forværring i depressionens sværhedsgrad
- Fremkomst af psykotiske symptomer
- Selvmordstilskyndelser
- Afhængighed af terapeuten



101

101

Divergent Outcomes in Cognitive-Behavioral Therapy and Pharmacotherapy for Adult Depression

Jeffrey R. Witteng, Ph.D., Robin B. Jarrett, Ph.D., Erica Weitz, M.A., Steven D. Hollon, Ph.D., Jos Twisk, Ph.D., Ioana Cristea, Ph.D., Daniel David, Ph.D., Robert J. DeRubeis, Ph.D., Sona Dvivedjian, Ph.D., Bosile W. Dunlap, M.D., M.S., Mahbobeh Faramarzi, Ph.D., Ulrich Hegerl, M.D., Ph.D., Sidney H. Kennedy, M.D., FarzanKheirkhah, M.D., Roland Mergl, Ph.D., Jeanne Miranda, Ph.D., David C. Mohr, Ph.D., A. John Rush, M.D., Zindel V. Segal, Ph.D., Juned Siddique, Dr.P.H., Anne D. Simons, Ph.D., Pim Cuijpers, Ph.D.

Objective: Although the average depressed patient benefits moderately from cognitive-behavioral therapy (CBT) or pharmacotherapy, some experience divergent outcomes. The authors tested frequencies, predictors, and moderators of negative and unusually positive outcomes.

Method: Sixteen randomized clinical trials comparing CBT and pharmacotherapy for unipolar depression in 1,700 patients provided individual pre- and posttreatment scores on the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) and/or Beck Depression Inventory (BDI). The authors examined demographic and clinical predictors and treatment moderators of any deterioration (increase ≥ 1 HAM-D or BDI point), reliable deterioration (increase ≥ 8 HAM-D or ≥ 8 BDI points), extreme nonresponse (posttreatment HAM-D score ≥ 21 or BDI score ≥ 31), superior improvement (HAM-D or BDI decrease $\geq 95\%$), and superior response (posttreatment HAM-D or BDI score of 0) using multilevel models.

Results: About 5%–7% of patients showed any deterioration, 1% reliable deterioration, 4%–5% extreme nonresponse,

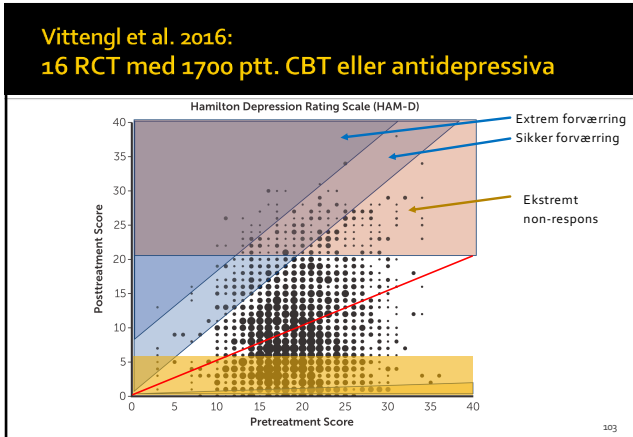
6%–10% superior improvement, and 4%–5% superior response. Superior improvement on the HAM-D only (odds ratio=1.67) and attrition (odds ratio=1.67) were more frequent in pharmacotherapy than in CBT. Patients with deterioration or superior response had lower pretreatment symptom levels, whereas patients with extreme nonresponse or superior improvement had higher levels.

Conclusions: Deterioration and extreme nonresponse and, similarly, superior improvement and superior response, both occur infrequently in randomized clinical trials comparing CBT and pharmacotherapy for depression. Pretreatment symptom levels help forecast negative and unusually positive outcomes but do not guide selection of CBT versus pharmacotherapy. Pharmacotherapy may produce clinician-rated superior improvement and attrition more frequently than does CBT.

Am J Psychiatry 2016; 173:481–490. doi:10.1176/appi.app.2015.15040492

102

102



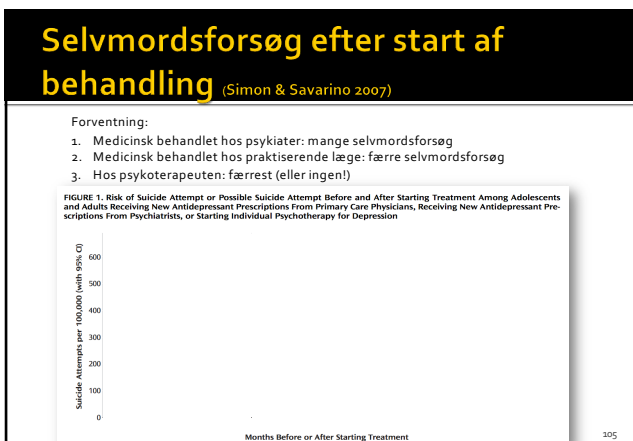
103

TABLE 2. Estimated Proportions of Patients With Negative Outcomes and Unusually Positive Outcomes in Meta-Analysis of Divergent Outcomes in CBT and Pharmacotherapy for Depression*

Outcome ^b	Estimated Proportion of Patients, Derived From Multilevel Logistic Regression Models Adjusting for Random Effect of Study						
	Overall %	95% CI	Cognitive-Behavioral Therapy %	95% CI	Pharmacotherapy %	95% CI	Treatment Difference (p)
Negative outcomes							
Any deterioration							
HAM-D	7.1	4.7, 10.7	7.7	4.8, 12.0	6.6	4.1, 10.5	0.48
BDI	5.2	3.4, 8.0	5.4	3.3, 8.8	5.0	3.0, 8.2	0.78
Reliable deterioration							
HAM-D	0.9	0.4, 1.8	1.2	0.5, 2.6	0.6	0.2, 1.9	0.32
BDI	1.1	0.5, 2.5	0.8	0.3, 2.5	1.4	0.6, 3.4	0.37
Extreme nonresponse							
HAM-D	5.4	3.7, 7.7	5.3	3.4, 8.1	5.5	3.6, 8.2	0.88
BDI	4.3	2.9, 6.4	4.6	2.9, 7.3	4.1	2.5, 6.5	0.62
Any negative outcome	13.3	9.9, 17.6	14.1	10.1, 19.2	12.7	9.1, 17.6	0.54
Unusually positive outcomes							
Superior improvement							
HAM-D	6.4	4.4, 9.2	4.8	2.9, 7.7	7.7	5.2, 11.3	0.04
BDI	9.8	6.4, 14.7	8.9	5.6, 13.9	10.6	6.8, 16.1	0.32
Superior response							
HAM-D	3.9	2.6, 5.9	3.2	1.8, 5.5	4.5	2.9, 7.0	0.23
BDI	5.4	3.0, 9.4	4.5	2.4, 8.3	6.2	3.4, 10.9	0.17
Any unusually positive outcome	15.1	10.6, 21.0	12.8	8.5, 18.7	16.9	11.7, 23.7	0.06

^aAnalyses included multiple imputation of missing scores on the HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale) and BDI (Beck Depression Inventory-II). Fourteen studies each used the HAM-D and BDI, whereas 12 studies used both measures.
^bAny deterioration and reliable deterioration, respectively, are increases of ≥ 3 and ≥ 8 points on the HAM-D and ≥ 1 and ≥ 9 points on the BDI from pre- to posttreatment. Extreme nonresponse is a posttreatment HAM-D score ≥ 21 or BDI score ≥ 31 . Superior improvement is a reduction of HAM-D or BDI score by $\geq 25\%$. Superior response is a posttreatment HAM-D or BDI score of 0. "Any negative outcome" is deterioration and/or extreme nonresponse, and "any unusually positive outcome" is superior improvement and/or superior response, on either measure.

104



105

- Konklusion (1)**
- Depression er en langt værre sygdom en nogle tror
 - Vi har flere typer antidepressiva: SSRI, SNRI, TCA, mao-hæmmere og andre
 - De virker ikke kun via monoaminsystemet, men
 - Påvirker også HPA-aksen og BDNF
 - Beskytter muligvis hippocampus og resten af hjernen
 - Medicinen kan have fantastisk effekt, men gennemsnitligt er ES omkring 0,30
 - NNT mellem 3-5 hhv. 7
 - Så klinikerer er nødt til at prøve sig frem
 - I praksis er succesraten godt 60%
 - Svarende til psykoterapi
 - Hvis medicin ikke virker bør psykoterapi prøves og vice versa

106

Konklusion (2)

- Der finder en ret betydelig underbehandling af depression sted
- Vigtigt at monitorere bivirkningerne tæt, som kan være meget generende evt. farlige
- Antidepressiv medicin plus psykoterapi mere effektivt
- Problemer med seponering skal takles
- Selvmordsrisiko? Ikke voldsrisiko

107

107

108

108

www.videbech.com

109

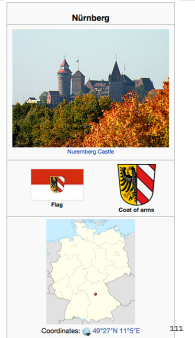
109

110

110

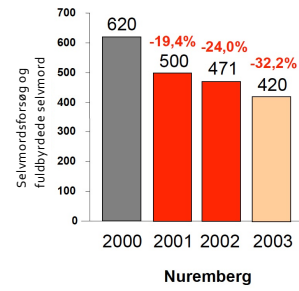
Nürnberg interventionen (Hegerl et al. 2006)

- ½ mill. indbyggere
- Kampagne gennem 2 år:
 - Træning af praktiserende læger (12 sessioner over 2 år)
 - Specialist hot-line
 - Offentligt oplysningskampagne
 - Samarbejde med lærere, præster, politifolk osv
 - Lokale medier
 - Selvhjælpsgrupper
 - Højriskogrupper (fx tidl. forsøg)



111

Nürnberg interventionen



Hegerl et al, Psychol Med, 2006; 36: 1225-1234.

112