

Patienten med depression er en hyppig gæst i almen praksis. Dette er den anden af to artikler, opstået på baggrund af RADS' anbefalinger (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Her beskrives kontrollen af den medicinsk behandlede depressive patient, vedligeholdelse og seponering af medicinen, samt hvilke faldgruber man skal holde sig for øje.

# Din patient, der er i antidepressiv behandling

● Af Poul Videbech & Annette Sofie Davidsen



## Kontakt

videbech@dadlnet.dk

## Biografi

Forfatteren er professor og speciallæge i psykiatri og formand for den arbejdsgruppe under RADS, som har udarbejdet behandlingsvejledning og rekommandationer for brug af antidepressiv medicin.

Han har gennem mange år forsket i depressioner samt behandlet patienter med depression med medicin og psykoterapi. Annette Sofie Davidsen har været praktiserende læge i en lang årrække og arbejder nu med forskning i psykiske lidelser hos patienter og læge-patient-relationen.

**RESUME:** Artiklen gennemgår principperne for revurdering af langtidsbehandling samt seponering af antidepressiva. Desuden omtales mulige langtidsbivirkninger ved antidepressiv behandling, nemlig faren for vægtøgning, diabetes, frakturer samt øget dødelighed hos ældre og patienter med hjertesygdom, ligesom der skelnes mellem regulært seponeringssyndrom og recidiv af den oprindelige depression, medicinen blev givet for. En let, overskuelig model for aftrapning af antidepressiva præsenteres.

MÅNEDSSKRIFT  
for almen praksis

I en tidligere artikel er det beskrevet, hvad man skal være opmærksom på, når man vælger at sætte en deprimeret patient i medicinsk antidepressiv behandling. I denne artikel vil vi se på, hvornår man skal revurdere behandlingen, og hvilke problemer der kan være ved langtidsbehandling og ved seponering af antidepressiva. Anbefalingerne er et uddrag af RADS' vejledning fra 2015, der kan findes på [www.rads.dk](http://www.rads.dk).

## Hvor længe skal man behandle med antidepressiv medicin?

Hvis det er patientens første depression, anbefaler RADS som de fleste internationale guidelines at fortsætte behandlingen i 6 mdr. efter remission af depressionen – med det samme præparat og i den samme dosis, som har ført til remission. Hvis patienten derimod har haft en eller flere depressioner tidligere, eller hvis andre risikofaktorer for





**Tabel 1 /**

Hvad taler for seponering af antidepressiva, hvad taler for at fortsætte?

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

Bemærk: de enkelte spørgsmål har forskellig vægtning, og der kan være andre individuelle faktorer, som har betydning.

\*Overvej assistance fra eller henvisning til speciallæge i psykiatri.

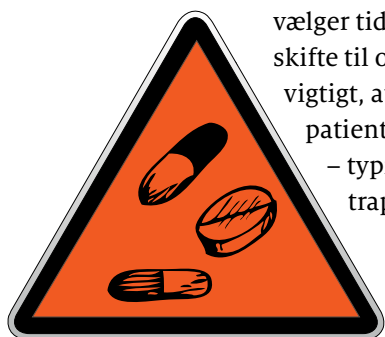
tilbagefald er til stede (se tabel 1), anbefales det at fortsætte behandlingen i minimum 2 år efter opnået remission.

Der eksisterer meget få kontrollerede langtidsstudier af antidepressiv behandling, men i en undersøgelse af 3 års vedligeholdelsesbehandling med tricykliske antidepressiva (TCA), interpersonel psykoterapi eller placebo fik kun 20 % af patienterne tilbagefald ved behandling med TCA mod 80 % ved placebo. Der var en effekt af interpersonel psykoterapi, men den var mindre end ved TCA. Recidiv indtrådte primært inden for det første halve år, og efter ca. 1½ år stabiliseredes patienternes tilstand tilsyneladende, så tilbagefald blev sjældne gennem de i alt 3 år, patienterne blev fulgt (1).

Efter den akutte fase bør patienten fortsat kontrolleres med jævne mellemrum, og hvor der er aftalt længerevarende behandling, bør man mindst én gang om året sammen med sin patient overveje, om behandlingen skal aftrappes. Specielt hvis patienten ikke har responderet på behandlingen, bør diagnosen revurderes og seponering overvejes lige-

som ved uacceptable bivirkninger, der trods forsøg på dosisreduktion eller præparatskift overstiger den oplevede effekt af behandlingen. Seponering kan forsøges, hvis patienten efter 6 måneders behandling efter remission fortsat ikke har symptomer på depression. Vær opmærksom på, at restsymptomer er en relativt sikker prædikator for recidiv ved seponering. Ved flere tidligere depressive episoder i anamnesen bør recidivprofylaktiske hensyn som nævnt veje tungt. I tabel 1 ses en oversigt over, hvilke forhold der taler for hhv. at seponere eller fortsætte behandlingen.

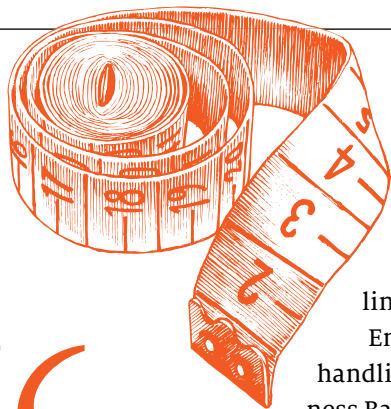
Når man sammen med patienten vælger at trappe ud af den antidepressive behandling, er det meget vigtigt, at tidspunktet vælges omhyggeligt. Dermed menes, at man skal fraråde at trappe ud midt i større psykosociale belastninger, eller hvis et evt. recidiv vil bringe fx uddannelse eller arbejde i fare. Har man fx været langvarigt sygemeldt, og er man netop kommet tilbage i arbejde, er det ikke tidspunktet til at forsøge at komme ud af medicinen. Det sker forbløffende tit, at patienter vælger tiden før en betydningsfuld eksamen eller et belastende jobskifte til også at trappe ud, hvilket selvfølgelig er risikabelt. Det er derfor vigtigt, at man diskuterer disse forhold grundigt med sin patient. Hvis patienten tidligere har haft klare sæsonsvingninger i stemningslejet – typisk tendens til vinterdepressioner – bør man planlægge udtræningen til om sommeren.



### **Samtidig behandling med andre psykofarmaka**

Man bør ved evt. kombinationsbehandling med fx benzodiazepiner eller antipsykotiske præparater overveje, om de skal fortsættes. Ofte er disse præparater givet initialt pga. angst eller søvnløshed, som er hyppige ledsagesymptomer til depressionen, og de kan nu undværes, fordi depressionen er blevet behandlet. Man bør derfor forsøge forsigtigt at trappe ud, idet begge stofgrupper har uheldige kognitive bivirkninger på både kortere og længere sigt. Antipsykotika har endvidere en række metaboliske og motoriske bivirkninger.

Patientens situation kan også have ændret sig, måske til det værre. Det kan fx dreje sig om patienter med begyndende demens med depressive symptomer, hvor demensen er forværret de seneste år, og hvor bivirkninger kan tænkes at forringe patientens situation yderligere. Antidepressiva anbefales i øvrigt ikke rutinemæssigt til patienter med demens, da effekten er meget usikker. Ligeledes frarådes antipsykotika og benzodiazepiner til demente, og præparaterne bør derfor forsøges seponeret.



**Vær opmærksom på, at restsymptomer er en relativt sikker prædikator for recidiv ved seponering**

Andre hyppige patientgrupper er patienter med apopleksi eller hjertesygdom, hvor der samtidig er en angstproblematik. Mange af disse patienter er startet på behandlingen på hospitalsafdelinger, og behandlingen er derefter overtaget af almen praksis. Der er derfor behov for en revurdering af behandlingen som ovenfor nævnt.

En række nye metaanalyser tyder på, at samtidig behandling med kognitiv adfærdsterapi eller såkaldt Mindfulness Based Cognitive Behaviour Therapy i visse tilfælde kan forkorte perioden med medicinsk behandling og samtidig forebygge nye depressioner. Dette er vist for patienter, der har haft 3 eller flere depressive episoder (2). I nogle tilfælde, hvor patienten lærer mindfulness, vil det derfor være muligt forsigtigt at trappe ud af den medicinske behandling under nøje kontrol for recidiv.

### **Langtidsbivirkninger ved antidepressiv behandling**

Mange patienter er bekymrede for, om der er eventuelle langtidsbivirkninger ved behandlingen. De få randomiserede undersøgelser, der rækker ud over 2 år, tillader imidlertid ikke en konklusion herom. Data fra større registerstudier har imidlertid rejst mistanke om, at langvarig behandling med antidepressiva kan medføre en øget risiko for fx vægtøgning, diabetes, frakturer, kognitiv svækkelse samt øget dødelighed hos ældre og patienter med hjertesygdom. Problemet er imidlertid, at depression i sig selv medfører en øget risiko for disse hændelser bl.a. pga. usund levevis (rygning, manglende motion mv.), hvorfor det i disse studier er vanskeligt at udelukke såkaldt "confounding by indication".

### **Vægtøgning og diabetes**

Vægtøgning skyldes bl.a., at flere antidepressiva virker appetitstimulerende. Det gælder særligt mirtazapin samt amitriptylin og visse andre TCA (nortriptylin kun i mindre grad). Derimod synes SSRI og SNRI generelt ikke forbundet med vægtøgning ved langtidsbehandling sammenlignet med placebo (3). Dette gælder den "gennemsnitlige" patient, men det er vigtigt at være opmærksom på, at følsomheden over for et bestemt stof er meget varierende fra individ til individ. Problemet er kompliceret, for undersøgelser viser også, at depression i sig selv øger risikoen for overvægt, og overvægt øger risikoen for depression (4).

En nyere metaanalyse viste en lille øget risiko for diabetesudvikling ved brug af antidepressiva (5), men det er en meget gammel erfaring, at



**Foto 1 /**  
Depression øger  
risikoen for overvægt  
og overvægt øger  
risikoen for depres-  
sion  
Foto: Colourbox

depression i sig selv er forbundet med øget risiko for diabetes. Fænomenet blev første gang beskrevet af Thomas Willis i 1684. Ubehandlet depression medfører også dårligere vægtkontrol, hyperkortisolæmi og risiko for metabolisk syndrom (6). Derimod bedres insulinfølsomheden ved SSRI-behandling (7).

### **Osteoporose og frakturer**

Langtidsbehandling med SSRI er associeret med udvikling af osteoporose, måske fordi der findes serotoninreceptorer på osteoklasterne og osteoblasterne. Confounding by indication kan dog ikke helt udelukkes, idet depression også er associeret til osteoporose, formentlig pga. hyperkortisolæmi (8). Desuden ses øget faldtendens med risiko for frakturer ved behandling med SSRI (9). Man bør derfor være opmærksom på brug af SSRI til patienter, som har kendt osteoporose eller har lavt østrogenniveau.



### Kognitiv svækkelse

Depression kan i sig selv medføre kognitiv svækkelse, dvs. forringet opmærksomhedsfunktion, hukommelse og eksekutivfunktion (10). Særligt gentagne depressive episoder kan have negativ indflydelse på kognitionen (11), og der ses fordoblet risiko for demens efter svære depressioner (12). De fleste undersøgelser af antidepressivas effekt på kognitionen viser tværtimod, at denne bedres pga. bedring af depressionen. Undtagelser herfra er de kraftigt sederende og antikolinergt virkende stoffer som fx mirtazapin og amitriptylin. I et befolkningsstudie med 889 ældre mellem 70 og 90 år er antidepressiva fundet at beskytte mod kognitiv svækkelse (13). Denne effekt kunne man dog ikke genfinde i et stort amerikansk studie med 3.400 mennesker, der blev fulgt i 6 år. På den anden side var der heller ingen negative effekter af antidepressiva på kognitionen (14).

### Hjertesygdom

Depression er koblet til hjertesygdom. Der ses således fordoblet hyppighed af depression hos patienter med hjertesygdom som fx myokardieinfarkt (AMI). Endvidere har patienter med AMI, som efterfølgende udvikler depression, øget dødelighed. Tilsvarende er risikoen for at få iskæmisk hjertesygdom fordoblet hos mennesker med depression. Dette er ikke en effekt af behandlingen, fordi det blev påvist, mange år før antidepressiv medicin blev opfundet. I en undersøgelse af 1.834 patienter, som blev fulgt i 29 måneder efter AMI, viste det sig, at SSRI-præparater havde en signifikant gavnlige effekt på overlevelsen (15).

En del forskellig medicin kan forlænge QTc-intervallet og dermed medføre øget risiko for alvorlig arytmie. I denne sammenhæng skal man være opmærksom på citalopram og escitalopram. Dette emne er omtalt udførligt i en nyere dansk guideline på området (16).

### Ældre

Ældre er ikke en homogen gruppe. Mange ældre vil – trods høj alder – være i god almentilstand og skal dermed stort set behandles som yngre patienter. Over for dem er de "skrøbelige ældre", som er karakteriseret ved generelt dårligt helbred og dårligere funktionsevne med større dødelighed til følge.

Imidlertid er evidensen for antidepressiv behandling af de ældste meget begrænset, og flere kohorteundersøgelser tyder på øget dødelighed i forbindelse med behandling med såvel nyere som ældre antidepressiva (17, 18, 19). Man skal derfor udvise særlig stor omhu, når man



behandler gamle, og huske at overveje seponering af medicinen med mellemrum.

### Udvikling af hypomani eller mani

Ved behandling med antidepressiva er det meget vigtigt at være opmærksom på eventuel udvikling af maniske symptomer. Blandt patienter med depression vil over 10 % på længere sigt udvikle en hypomanisk eller manisk episode og dermed bipolar lidelse. Denne risiko er særligt høj for patienter, hvor antidepressiva tidligere ikke har hjulpet på depressionen.

De symptomer, man skal være opmærksom på, er: agitation, søvnløshed og irritabilitet, som kan være tegn på begyndende hypomani eller mani, særligt hvis sådanne symptomer er nyttilkomne eller forværres efter start af antidepressiv behandling. Hvis noget sådant opstår, er det vigtigt straks at tage kontakt til psykiater.

### Symptomer ved seponering af antidepressiva

Ved pludselig seponering af antidepressiv medicin, hvad enten det er planlagt eller på grund af dårlig kompliance, kan der opstå symptomer hos mindst 1/3 af patienterne i form af influenza-lignende symptomer, afbrudt søvn, kvalme, gangforstyrrelser og svimmelhed, paræstesier, følelse af elektriske stød, synsforstyrrelser, agitation og irritabilitet (20) - se tabel 2.

Når det besluttes at seponere den antidepressive behandling, skal den derfor trappes langsomt ned for at undgå seponeringssymptomer. Gerne over 1 til 2 måneder eller mere (se nedenfor). Risikoen for disse symptomer er størst ved seponering af præparater med kort halveringstid (paroxetin og venlafaxin). Symptomerne opstår typisk efter 2-3 dage og varer nogle få dage. De kan dog vare op til nogle uger hos særligt følsomme individer. Særligt svimmelheden, som forværres af hoveddrejning, kan være meget generende.

Det er meget vigtigt at skelne mellem seponeringssymptomer og recidiv af den depression eller angsttilstand, som var grunden til behandlingen. Recidiv af depressionen vil typisk indfinde sig nogle uger senere end seponeringssymptomerne, der som nævnt kommer med det samme. Desuden kan man lade sig vejlede af symptomatologien jf. tabel 2, idet tankeindholdet ved recidiv vil være præget af det forsænkede stemningsleje og selvbebrejdelser. Derimod kan det være vanskeligt at skelne mellem recidiv af angst og seponeringssymptomer, og ofte vil man formentlig se en



Undersøgelser viser, at depression i sig selv øger risikoen for overvægt, og overvægt øger risikoen for depression



**Tabel 2 /**

Mulige seponeringssymptomer sammenlignet med depressive symptomer.

Bemærk den tidsmæssige udvikling.

Mulige SSRI seponerings-symptomer. Opstår få dage efter dosisreduktion	Fælles symptomer	Depressive symptomer Opstår typisk et par uger efter dosisreduktion
<p><b>Neurosensoriske</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Svimmelhed</li> <li>• Paræstesier</li> <li>• Neuralgier</li> <li>• Myalgier</li> </ul> <p><b>Neuromotoriske</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tremor</li> <li>• Myoklonier</li> <li>• Ataksi</li> </ul> <p><b>Gastrointestinalt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kvalme</li> <li>• Opkastninger</li> <li>• Diarre</li> </ul> <p><b>Vasomotorisk</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diaforese</li> <li>• Flushing</li> </ul> <p><b>Andre neurologiske symptomer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Søvnløshed</li> <li>• Livagtige drømme</li> <li>• Asteni/træthed</li> <li>• Kulderystelser</li> </ul>	<p><b>Depressive kernesymptomer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedtrykthed</li> </ul> <p><b>Depressive ledsagesympt.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agitation eller hæmning</li> <li>• Søvnforstyrrelser</li> <li>• Koncentrationsbesvær</li> </ul>	<p><b>Depressive kernesymptomer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedsat lyst og interesse</li> <li>• Nedsat energi</li> <li>• Øget træthæd</li> </ul> <p><b>Depressive ledsagesympt.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedsat selvtilid</li> <li>• Selvbefrjdelser</li> <li>• Skyldfølelse</li> <li>• Tanker om døden/selv mord</li> <li>• Appetit- og vægtændring</li> </ul>

blanding af de to. Dette skyldes, at patienter med fx panikangst er meget følsomme for kropsligt ubehag og konstant monitorerer deres kropslige signaler (harmløse ekstrasystoler, let svimmelhed etc.), hvilket medfører øget arousal og bekymring for, at et angstanfald er undervejs, hvilket igen øger sandsynligheden for rent faktisk at få et angstanfald. I et forsøg, hvor patienter med angst blev symptomfrie på placebo, oplevede 14 % således seponeringssymptomer efter ophør med placebo (20). Hos patienter, der lider af angst, er særlig langsom udtrapning af SSRI og psykologisk støtte undervejs derfor vigtig.

**Praktisk guide: Aftrapning af antidepressiva**

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 en til to uger).

- Man går derefter ned på 5 mg (ved hjælp af tabletdeler fra apoteket).
- Vent yderligere nogle uger og forsøg 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.

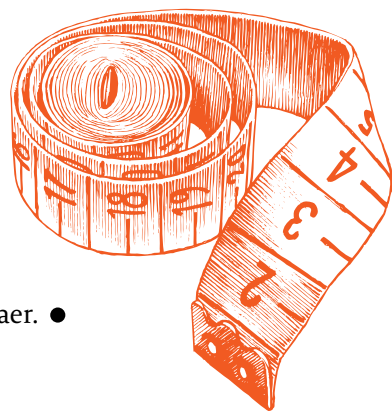
Ved opståen af seponeringssymptomer vender man tilbage til den sidste dosis, som *ikke* gav problemer, og trapper endnu langsommere ned derfra. Hvis der opstår problemer under aftrapningen, opstår disse typisk, når man seponerer præparatet helt (fx går fra 5 mg citalopram til 0). Derimod er der sjældnere ubehag i starten af aftrapningsplanen.

Hvis der opstår seponeringssymptomer, og disse – med passende information til patienten om deres godartede natur – kan udholdes af patienten, kan man vælge at se an. Typisk vil symptomerne forsvinde efter nogle dage, evt. få uger, men kan vare et par måneder i svære tilfælde. Med passende psykologisk støtte fra lægen kan patienten i sådanne tilfælde oftest udholde generne, til de svinder uden behandling. Et alternativ er at behandle med fluoxetin (som har lang halveringstid) fx 10 mg i 2 uger og derefter seponere brat.

## Konklusion

Mange mennesker er i langvarig antidepressiv behandling, som kan være velindiceret. Det er dog vigtigt mindst én gang om året at overveje, om seponering er hensigtsmæssig. Man skal også være opmærksom på de nævnte mulige langtidsbivirkninger ved behandlingen: vægtøgning, diabetes, frakturer, samt øget dødelighed hos ældre og patienter med hjertesygdom. Nedtrapning af antidepressiva kan oftest foregå uproblematisk, hvis man lægger en plan for dette, der strækker sig over et par måneder. Man skal dog være opmærksom på tegn på tilbagefald.

*Interessekonflikter:* Forfatteren Poul Videbech har tidligere undervist praktiserende læger, psykologer og psykiatere til møder sponsoreret af medicinalfirmaer, men har de seneste år ikke modtaget honorar fra sådanne firmaer. ●





**Det er meget vigtigt at skelne mellem seponeringssymptomer og recidiv af den depression eller angsttilstand, som var grunden til behandlingen**

## Referencer

Komplet referenceliste kan fås ved henvendelse til forfatterne

- 2) Piet J, Hougaard E. The effect of mindfulness-based cognitive therapy for prevention of relapse in recurrent major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2011 Aug;31(6):1032-40.
- 4) Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Mar;67(3):220-9.
- 6) Vogelzangs N, Suthers K, Ferrucci L, et al. Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. *Psychoneuroendocrinology.* 2007; 32(2): 151-9.
- 8) Cizza G. Major depressive disorder is a risk factor for low bone mass, central obesity, and other medical conditions. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011; 13(1): 73-87.
- 9) Tsapakis EM, Gamie Z, Tran GT, et al. The adverse skeletal effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur Psychiatry.* 2012; 27(3): 156-69.
- 10) Ravnkilde B, Bruun LM, Videbech P. Kognitive forstyrrelser ved depression — betydning for behandling og prognose. *Ugeskr Laeger.* 2007 Apr 16;169(16):1459-62.
- 11) Hasselbalch BJ, Knorr U, Kessing LV. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review. *J Affect Disord.* 2011 Nov;134(1-3):20-31.
- 12) Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 May;63(5):530-8.
- 13) Lipnicki DM, Sachdev PS, Crawford J, et al. Risk factors for late-life cognitive decline and variation with age and sex in the Sydney Memory and Ageing Study. *PLoS One.* 2013; 8(6): e65841.
- 14) Saczynski JS, Rosen AB, McCammon RJ, Zivin K, Andrade SE, Langa KM, Vijan S, Pirraglia PA, Briesacher BA. Antidepressant Use and Cognitive Decline: The Health and Retirement Study. *Am J Med.* 2015 Jul;128(7):739-46.
- 15) Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry.* 2005; 62(7): 792-8.
- 16) Fanoë S, Kristensen D, Fink-Jensen A, Jensen HK, Toft E, Nielsen J, Videbech P, Pehrson S, Bundgaard H. Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. *Eur Heart J.* 2014 May 21;35(20):1306-15.
- 18) Almeida OP, Alfonso H, Hankey GJ et al. Depression, antidepressant use and mortality in later life: the health in men study. *PLoS Med.* 2010; 5(6): e11266.
- 19) Coupland C, Dhiman P, Morriss R et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ.* 2011; 343: 1-15.
- 20) Lykkegaard LA, Videbech P. Discontinuation syndrome after SSRI antidepressants. *Ugeskr Laeger.* 2014; 176(3): 231-5.

