

APA år 2000 i Chicago

Tema: "The Doctor-Patient Relationship"

APA-kongressen är världens största psykiatriska konferens där deltagarna kan skraddarsy ett kalendarium med sina egna intressanta specialsymposier. Det fascinerande med en riktigt stor kongress är framför allt två saker: man kan lyssna på förnämliga plenar-symposier för alla på kongressen där det presenteras ett vetenskapligt eller kliniskt område på 60 minuter, samt alla "udda" symposier som visar sig ge nya utblickar inom områden man inte visste något alls om eller om vilka man trodde sig sakna intresse.

Det 153:e årsmötet av American Psychiatric Association (APA) ägde rum på McCormick Congress Center – en av världens största konferensanläggningar som fått sitt namn efter uppfinnaren Cyrus McCormick. Temat var: "The Doctor-Patient Relationship".

Syftet med denna kongressrapport är att ge läsaren en personlig reflexion utifrån svenska psykiatrikers perspektiv. För att effektivisera arbetet delade vi bevakningen av kongressen enligt deltagarnas professionella intressen, se innehållsförteckning på sidan 5.

Trevlig läsning!

Copyright: Författarna samt Organon AB

Utgiven av Organon AB, Box 5076, 426 05 Västra Frölunda. Tel 031-720 65 00. www.organon.se


Författarna svarar för innehållet och är ej nödvändigtvis den uppfattning som Organon företräder.

ISBN: 91-973448-5-0

PPLF: 00262962-1

Projektledning, grafisk form och produktion: Rosell+Co Reklambyrå AB, Göteborg

Repro och tryck: Strokirk-Landströms AB, Lidköping, 2000

Papper: Stora Fine, miljömärkt med Svanen 

Innehåll

1. Integrativ nosologi **H. Ågren** sid 7



2. Ny sjukvårdsorganisation **H. Ågren** sid 10

3. Bipolär sjukdom hos vuxna **Ch. Spjut** sid 13



4. Bipolär sjukdom hos barn och ungdom **G. Olsson** sid 17



5. Viktökning **L. Häggström** sid 21



6. Poop-out **L. Häggström** sid 24



7. Menopaus och CNS **R. Lindgren** sid 30

8. Nyheter om Remeron **J. Prochazka** sid 32



9. Deltagarförteckning sid 37

Nästa APA årsmöte (154:e) kommer att hållas i New Orleans, Louisiana, USA den 5–10 maj 2001 med huvudtema Mind Meets Brain; integration av psykiatri, psykoanalys och neurovetenskap. För info se bl a: www.psych.org

Integrativ nosologi

Professor Hans Ågren, Huddinge

Min stora behållning av en superb plenarföreläsning gavs av Daniel Weinberger, mycket känd schizofreniforskare vid St. Elizabeths Hospital i Washington DC, knuten till National Institute of Mental Health strax utanför huvudstaden. Weinberger har varit en portalfigur inom denna kliniska forskningsgren sedan ett 20-tal år. Han gav en "Adolf Meyer Award Lecture" betitlad "Psychobiology in the Post-Genome era: A Potential Meyerian Renaissance in Schizophrenia".

Adolf Meyer var en tysk klinisk psykiater som var professor vid Johns Hopkins Medical School i Baltimore från 1910 och som hade ett avgörande inflytande för det amerikanska diagnostiksystemet DSM-I. Mest känt är hans tveksamhet mot tydliga nosologiska/kategoriska gränsdragningar till förmån för ett stress-sårbarhetstänkande, där personligt specifika "reaktioner" på medicinska eller psykologiska situationer och omständigheter uppfattades som centrala i klinisk diagnostik. Det var Meyer som låg bakom sådana begrepp som "Reactio neurotico-depressiva", som vi levde med så sent som tidigt 1970-tal. Adolf Meyer kom i skymundan under utvecklandet av DSM-III och-IV, där ju Emil Kraepelin lyftes fram som den store

psykiatriska kategorisatorn. Meyer uppfattade psykisk sjukdom som en komplex interaktion mellan genetisk predisposition, livslånga reaktionsmönster och händelser i miljön. Variationer i biologi, psykologi och sociologi ställdes sida vid sida och bildade grunden för begreppet ”meyeriansk psykobiologi”. Det hela låter märkvärdigt modernt.

Begripliga idéer

Weinberger tog schizofreni som ett exempel där meyerianska idéer blir begripliga. Något monogent arv föreligger inte vid schizofreni eller vid någon annan tung psykisk sjukdom. Det är heller inte så troligt att vi kommer att kunna isolera en grupp komplexa gener som tillsammans skulle kunna knytas till en klassiskt definierad nosologisk entitet som schizofreni. Vad vi däremot har goda chanser att kunna förstå är den genetiska styrningen av något biologiskt fenomen som ökar risken att utveckla schizofreni. Familjegenetiska studier har påvisat en rad neuropsykologiska och neurobiologiska avvikelser hos släkter med ökad schizofreniförekomst. Vår uppgift är att definiera genetiska faktorer (alleler) som också förekommer hos friska släktmedlemmar. Genetisk variation i exempelvis dopaminsystemet reglerar dopaminets reagerbarhet gentemot stimuli från miljön. Dessa icke-direkt-på-tytan-synliga fenotyper har av andra genetiker kallats ”endofenotyper” men kallas av Weinberger gärna för ”fener” till skillnad från ”gener”. Genetisk variation blir alltså inte någon direkt eller tillräcklig orsak till sjukdomen, utan ökar risken att eventuellt insjukna om också andra patogena moment föreligger. Två områden med ökad risk är särskilt heta inom forskningen: 1. Prefrontal hjärnbarksfunktion som är avvikande hos

schizofrena patienter och deras friska släktingar (och naturligtvis också vid andra psykiatriska störningar, t ex psykopati); samt 2. baserat på avancerade molekylär-genetiska analyser, en variation (polymorfi) i genen för COMT-enzymet (katekol-O-metyltransferas) som bryter ned katekolaminerna dopamin och noradrenalin. Deskriptiv klinisk kunskap, kännedom om tidig utveckling och livshändelser, neuropsykologi, molekylär neurogenetik, populationsgenetik och avbildande hjärntekniker kan tillsammans ge en äkta insikt om schizofrenins väsen.

Weinberger gav en bra referens till detta nya syntetiska tänkande: D. R. Weinberger: Schizophrenia: new phenes and new genes. *Biological Psychiatry* 1999; 46: 3–7.

Ny sjukvårdsorganisation

Professor Hans Ågren, Huddinge

Det är lätt att skaffa sig intressant lateral kunskap på mycket stora kongresser. Den mest överraskande nyheten för mig var den framväxande kritiska attityden mot s k managed care (Health Management Organizations, HMO) som igångsattes av president Richard Nixon i början av 1970-talet för att kontrollera utgiftstaket för amerikansk sjukvård. Anti-HMO-malisen säger att Nixon tog detta beslut som sitt allra sista innan han avgick för att hämnas på det amerikanska folket... Trots utvecklingen av en mycket omfattande byråkrati för att kontrollera och godkänna medicinska utgifter inom den icke-privata sjukvårds-sektorn, som vi i Sverige har svårt att förstå omfattningen av, har utgifterna inte planat ut. Över 80 procent av den psykiatriska vården betalas av HMO. Planerad sjukhusvård för t ex depressionsbehandling måste godkännas av en tjänsteman, ett bestämt antal dagar i taget, och diagnostik och behandling måste alltså optimeras för att passa in på en kort tid.

Dr Rodrigo Muñoz, en mexikansk psykiatriprofessor från San Diego, höll en plenarföreläsning där han smädade managed care och i dess ställe föreslog ett kreativt samarbete mellan läkarna och försäkringsbolagen. Nya former av privata finansieringar av sjukvårds-

försäkring samt en kraftfull effektivisering av tjänstemannastrukturen ansågs ge en bättre sjukvård med lägre avgifter från patienten. Muñoz agiterade, och ett bärande budskap var att sjukvårdsbyråkrater måste förmås att lita på läkarnas bedömningar av vad som är bäst för patienten. Vi känner igen debatten kring vår privatvård.

Olika förslag till finansiering

Ett mera seriöst symposium tog upp fem olika innovativa lösningar av sjukvårdsfinansiering.

1. Vid Menninger Foundation i Topeka, Kansas, som tidigare var mest känt för sin psykoanalytiska inriktning av vårdutbudet, har man sedan ett 10-tal år utvecklat ett effektivt beställarsystem där man kan följa sjukdomsförloppen på ett naturalistiskt sätt och bedöma effekter och kostnader för behandlingar.

2. I Boston bildades Partners HealthCare System 1994 som en non-profitorganisation där man har fört samman psykiatrisk vård inom hela regionen med deltagande av såväl universitetssjukhus, "community hospitals" och flera "community health centers". Stordrift anses alltså ha fördelar, vi tänker gärna på utvecklingen i Göteborg!

3. I Chicago finns en liknande ambition att förena sammanslagen psykiatrisk sjukvård med akademisk forskning.

4. Vid Montefiore Medical Center i Bronx, New York, har en omfattande process inletts att anpassa traditionell sjukvård med den nya tidens affärsinriktning. En ny managementorganisation och en integrerad producentgruppering utan inblandning av HMO ansågs minska risken för att profitbegär minskar vårdens kvalitet.

5. I Baltimore finns ett över 100 år gammalt mentalsjukhus, 'Sheppard and Enoch Pratt Hospital', som under 1990-talet trans-

formerat sin verksamhet till modern öppenvård utan HMO-inblandning, och där ett stort problem var vad de gamla tegelbyggnaderna skulle kunna användas till – nöjesfält med spökhuss föreslogs på skoj. Kund-servicebegreppet ansågs vara mycket viktigt i den nya vården.

Amerikanernas öppenhet och frihet att diskutera nya lösningar för psykiatrisk sjukvårdsorganisation bådär för att vi i Sverige kommer att nås av impulser också när det gäller bättre ekonomisk styrning av vården och uppföljning av dess effekter, både på individplan och befolkningsplan.

Bipolär sjukdom hos vuxna

Doktor Christina Spjut, Stockholm

Hagop S. Akiskal ledde ett symposium om bipolär sjukdom. Han menade, att samtliga patienter med egentlig depression bör screenas för hypomani genom noggrann utfrågning och att två dagar av hypomani någonsin bör räcka för bipolär diagnos (i stället för fyra dagar). En switch från depression till hypomani/mani indikerar också bipolaritet.

Athanasio Koukopoulos menade, att en agiterad depression som regel utgör ett "mixed state" och innebär en svårbehandlad patient. I en undersökning av patienter med agiterad depression hade 88% psykisk agitation, 37% hade "racing or crowded thoughts" som samtidigt var plågsamma. Endast 19% hade motorisk agitation. Den agiterade psykotiska depressionen var ofta utlöst av läkemedel och många av dessa patienter försämrades klart av läkemedel! I många fall hade episoden börjat som en okomplicerad depression och förvärrats av läkemedel.

Tilläggsbehandling med antiepileptika vid bipolaritet framför allt divalproat beskrevs av Olavo Pinto. Han menade, att risperidon kan vara bra som AD för bipolära patienter och att han undviker AD så långt detta är möjligt. Ger i nödfall bupropion (vårt nya, icke-rabatterade

antirökpiller Zyban!) eller paroxetin. Han menade, att det viktigaste fyndet hos en deprimerad patient för att få fram en diagnos på "mixed state" var dels "racing thoughts" dels "increased sexual desire".

Charles L. Bowden berättade om observationen att patienter med bipolär sjukdom typ I förefaller svara bättre på själva omhändertagandet i en studie än patienter av typ II. Detta kan säkert förklara en del av de olika resultat behandlingsstudier visar.

Litium har en neurotrofisk effekt (Husseini K. Manji) och det kan därför vara av värde att inte sätta ut litium även i det fall patienten inte har full effekt av litiumbehandling utan behöver behandlas med en annan "mood stabilizer". Litiums positiva effekt mot suicid talar också för att vara generös med litium.

Ett symposium behandlade depression och bipolär sjukdom under graviditet och amning. Östrogennivåerna dyker abrupt hos de flesta kvinnor omedelbart postpartum. Flera studier finns nu, där behandling med östrogen snabbt häver en postpartumdepression. Många kvinnor behöver behandling med AD eller "mood stabilizers" även under graviditet och postpartum. Förvånande få studier finns på i vilken utsträckning SSRI-preparat går över i bröstmjolk. C. Neill Epperson redogjorde för läkemedelskoncentrationen i bröstmjolk för fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin och sertralin. Koncentrationerna var genomgående mycket låga (0.34–10.8% av moderns)

Adele C. Viguera gjorde en genomgång av bipolär sjukdom under graviditet och postpartum. Inga prospektiva, systematiska, longitudinella data finns. Det är i alla fall klart att graviditet inte är ett skydd mot sjukdomsskov. En kvinna med bipolär sjukdom som slutar med litium återfaller lika snabbt som kvinnor som slutar med litium av andra skäl, dvs 50% återfaller inom 6 månader! Om litiumbehandlingen avbryts abrupt kommer återfallet snabbare än om den gradvis

trappas ut på samma sätt för gravida som för andra kvinnor. Däremot är risken att insjukna postpartum betydligt högre och minst 30–50%.

Problemet med "mood stabilizers" och graviditet är förstas risken för missbildningar. Tidigare har mycket höga risksiffror för litium rapporterats. Dessa har nu efter meta-analyser sjunkit betydligt. Risken för Ebsteins missbildning vid litiumbehandling under första trimestern beräknas nu till 10–20 gånger högre än i en normalpopulation, där den är 1/20 000. Risken för missbildningar orsakade av behandling med karbamazepin eller valproat är betydligt högre 0,5–1,0% resp. 3–6%. De vanligaste missbildningarna utgörs av spina bifida, craniofaciala abnormaliteter och microcephali. Rekommendationen blev att om möjligt trappa ut patientens medicinering före konceptionen och återinsätta den i början av andra trimestern i terapeutisk koncentration och behålla den sedan. Ifall patienten blivit gravid under behandling med dessa läkemedel rekommenderas för litium ultraljud för bedömning av hjärtat v. 16–18 och för anti-epileptika alfafetoprotein och ultraljud med frågeställning bl a spina bifida. Patienter som behandlas med anti-epileptika och planerar graviditet eller blir gravida oplanerat skall omedelbart ha medicinering med folsyra!

Amerikanska pediatriker avråder ej från amning under behandling med anti-epileptika. Däremot kan täta amningar stressa patienten och på det sättet utgöra en risk för sjukdomsskov.

Kan östrogenbehandling omedelbart postpartum vid bipolär sjukdom komma att bli en kompletterande profylax mot sjukdomsskov inom en nära framtid?



Bipolär sjukdom hos barn och ungdom

Doktor Gunilla Olsson, Uppsala

Bipolär sjukdom hos barn och tonåringar börjar nu röna stort intresse. Temat ägnades ett eget symposium vid Chicago-kongressen och togs dessutom upp vid flera av de andra symposierna. I alla sammanhang pekade man på vikten av att ställa tidig diagnos och komma igång med behandling för att om möjligt förhindra en mycket allvarlig utveckling. Problemet är att erfarenheterna av behandling är otillräckliga. Farmakologiska studier finns ej gjorda annat än i mycket ringa omfattning.

Bipolär sjukdom hos barn och ungdomar är troligen betydligt vanligare än man tidigare trott. Under den senare delen av tonårsperioden har vi en hög frekvens av debuterande episoder. Ibland ser man debut redan före 10 års ålder. Bland vuxna som kommer till vård för sjukdomen beskriver 20–40% att de haft den första episoden redan i tonåren.

Var femte har gjort självmordsförsök

Prognosen vid tidig debut är allvarlig med återfall i 90%. Episoder blir frekventa framöver och suicidhandlingar mycket vanliga. Efter fem år från debuten har 20% gjort självmordsförsök. Vid långtids-

uppföljning av 12 tonåringar med bipolär sjukdom visade sig tre ha dött i självmord. Man räknar med 15% dödlighet om sjukdomen inte behandlas effektivt. Risken för missbruk, aggression och våld ökar markant. Vid bipolär sjukdom II har man funnit att hälften utvecklar ett missbruk och vid bipolär I över 60%. Utbildning och yrkesaktivitet blir betydligt försämrade och en funktionsnedsättning kvarstår genom vuxenlivet.

Diagnosen hos barn och ungdomar är allt annat än lätt. De unga har sällan utvecklat "rena" episoder av maniska symtom, utan visar ofta upp en bild med blandade maniska och depressiva symtom alternativt "rapid cycling". Barnen har inte sällan psykotiska symtom. Det är vanligare med irritabilitet än eufori som grundsymtom och ofta företer barn och tonåringar drag av ADHD eller uppförandestörning. Eftersom de sällan har eufori och grandiositeten utan snarare är dysforiska, hamnar de lätt i konflikter och svårigheter och lider svårt av sina hypomana tillstånd.

Svårt att diagnostisera

Irritabilitet och agitation förekommer ofta hos de unga under en depressionsepisod. Gränsdragningen mellan agiterad depression och bipolär blandad form är inte alls definierad. Flera symtom är också gemensamma för hypomani och ADHD och tillstånden är svåra att skilja åt. Vissa forskare hävdar att 20% av barn med ADHD egentligen bör ha diagnosen bipolär sjukdom. Man försöker nu utröna om dessa oklara tillstånd svarar på behandling med "mood stabilizers".

När antidepressiv behandling lett till omslag av en depression över till hypomani, finns det stor risk att det handlar om bipolär

sjukdom, i synnerhet om sådan finns inom släkten. Alla former av depression, självmord, missbruk och våldsamt beteende i släkten kan peka mot att en affektiv störning hos unga är av bipolär art. Även psykosocial stress, i synnerhet misshandel emotionellt, fysiskt eller sexuellt, är av betydelse för utveckling av bipolära tillstånd.

Ärftligheten är högre vid bipolär än vid unipolär sjukdom och är densamma vare sig diagnosen är bipolär I eller II. Om den ena i ett tvillingpar har sjukdomen har den andra det i 50% av fallen om de är enäggstvillingar och i 5–7% om de är tvåäggstvillingar. Hos adopterade tonåringar med bipolär sjukdom fanns sjukdomen i 31% av fallen hos en biologisk förälder. Ingen enskild gen har kunnat spåras, utan arvet verkar bäras av en kombination av flera alleler.

Behandlingsmöjligheter

Litium och valproat har visat bättre effekt än placebo i en studie vardera. Som förstahandspreparat rekommenderas idag litium eller valproat och om det ej har effekt en kombination av båda. Valproat verkar i öppna studier ha god effekt och tolereras väl. Vid en ny tonårsstudie, där valproat jämförts med litium och karbamazepin, hade valproat något bättre effekt än de båda andra. Vid blandtillstånd av depression och mani är valproat förstahandspreparat, liksom vid "rapid cycling". Utifrån den blandade bild som tonåringar ofta har, torde den behandlingen bli aktuell i många fall. Rekommendationen är att behandla ungdomar under två år och sedan långsamt sätta ut medicineringen över en sexmånaders period.

Förutom den farmakologiska behandlingen framhöll Kay Jamison att någon form av familjefokuserad terapi var nödvändig. Lämpligt är att använda strategier från kognitiv beteendeterapi och

interpersonell terapi. Hon rapporterade en studie, där familjebehandling hade förbättrat återfallsrisken mycket påtagligt.

Med förbättrade kunskaper och tidig diagnos av bipolära tillstånd borde många unga människor kunna hjälpas till ett större välbefinnande, bättre framtidsutsikter och minskad risk för missbruk och våld. Det första steget är att sätta fokus på att bipolära tillstånd förekommer redan hos barn och att de är vanliga i övre tonåren. Kunskapen om detta behöver spridas inom barn- och ungdomspsykiatri.

Viktökning

Doktor Lars Häggström, Halmstad

Viktökning vid antidepressiv behandling

En vardaglig klinisk frågeställning är hur frekvensen av viktökning vid användning av antidepressiva farmaka, samt viktökningens inverkan på compliance och hälsotillstånd.

Dr Norman Sussman, vid New York University School of Medicine, konstaterade att viktökning måste värderas utifrån patientens utgångsläge under sjukdomstiden. Ofta är viktökning ett tecken på tillfrisknande om depressionen i sig resulterat i aptitförlust och vikt-nedgång. En svensk studie presenterades; sertralin mot paroxetin vid egentlig depression, med sammanlagt 353 patienter under 24 veckor (Ågren et al. 1998). Ca 50% av patienterna rapporterade viktupp-gång, med viss övervikt för sertralin.

Jämförelser gjordes även mellan SSRI och nyare ”dual action” preparat som venlafaxin och mirtazapin. Bilden var ungefär den-samma; oftast sker viktökningen i början av behandlingen, de första 6 veckorna, för att därefter plana ut. Hos några patienter är vikt-ökningen större. Det gäller främst kvinnor före menopaus, som alltid bör instrueras om rätt kost och motion vid antidepressiv farmako-logisk terapi. Som tänkbara förklaringar till viktökning nämndes

kända fenomen som blockad av H_1 och $5-HT_{2C}$ receptorerna, men också neuropeptiderna NPY och leptin togs upp.

Leptin är ett hormon som minskar födointag och stimulerar vikt-nedgång. Det utsöndras cykliskt över dygnet och bidrar till regle- ringen av CRH-sekretionen. En studie kunde påvisa att leptin- utsöndringen är omvänt till ACTH och kortisol (J. Licinio). Leptin kan således vara en länk mellan individens svar på stress, beteende och nutritionsstatus. Kvinnor behöver i allmänhet högre leptinnivåer för att upprätthålla sin normala kroppsvikt. Således är kanske leptin en av förklaringarna till att kvinnor är mer känsliga för viktför- ändringar i samband med depressionssjukdom och vid antidepressiv farmakologisk behandling.



Poop-out

Doktor Lars Häggström, Halmstad

Evidensbaserad depressionsbehandling kan synes vila tryggt i vårdprogrammets och guidelinens högborg, men fundamentet står på tre svaga ben:

- Ett stort antal personer som lider av klinisk depression får inte rätt diagnos och terapi
- 50–80% av patienter som behandlats, tillfrisknat och avslutat terapi efter 6–8 månader återfaller; 50% redan inom två år
- Patienter som svarat på behandling och uppnått remission, kan återfalla under pågående läkemedelsterapi

Det senare fenomenet har inom depressionsforskningen blivit ett kärt barn och därmed fått många namn: antidepressant tachyphylaxis, antidepressant breakthrough, antidepressant tolerance och nu, antidepressant poop-out.

Engelskans ”poop” har många betydelser t ex akter på en båt eller dumbom. Den senare betydelsen kan kanske symbolisera både patientens och klinikerns besvikelse och emotionella respons då en lyckad behandling börjar svikta, men det troliga är att det är den tredje möjliga översättningen som skall användas, nämligen tappa andan, ge upp eller hellre *utmattning*.

Tillsammans med diskussioner om non-responders och terapirefraktäritet, var poop-out fenomenet ett tema vid symposiet ”Evidence-Based Management of Refractory Depression”.

Dr Isabel T. Lagomasino, docent vid Charles R. Drew University i Los Angeles, konstaterade att risken för poop-out ökar med antalet depressioner patienten tidigare haft och visade tydliga data från en naturalistisk femårs uppföljning, där patienterna delats in i fem grupper efter antalet genomgångna depressioner (Solomon et al. Am. J Psychiatry, 2000).

Tidigare studier (Byrne&Rothschild 1998) har funnit att 33% i en patientgrupp som svarat väl på behandling tappar effekt av sitt antidepressivum och återfaller, trots pågående behandling, inom 2 år. För den grupp som överfördes till placebo var siffran, inte oväntat, högre; 85%.

Riskgrupper för ”genombrott” eller återfall under pågående behandling har sedan flera år ansetts vara patienter med

- tre eller flera tidigare depressionsepisoder
- två eller flera episoder de senaste 5 åren
- två eller flera episoder tillsammans med kända riskfaktorer som tidig eller sen debut, lång sjukdomstid, svår och allvarlig symtombild, känd hereditär belastning och psykiatrisk komorbiditet som dystymi och ångestsjukdom.

Flera förklaringar

Vilka är då de möjliga orsakerna och mekanismerna bakom poop-out fenomenet. Dr Lagomasino tog upp och kommenterade sex möjliga förklaringar och försökte sig också på att värdera några av dem sinsemellan:

1. Bristande behandlingsföljksamhet är och förblir tyvärr ett allvarligt problem, särskilt som det är påvisat att patienter med bristande compliance har 77% större risk för relapse eller senare återfall (Melfi et al. Arch Gen Psychiatry, 1998). Det tål alltid att påpekas att en patient med depression skall ha tät kontakt de första veckorna och regelbundna återbesök även efter att förbättring inträtt.
2. Placeboeffekten avtar efter någon/några månader. Placeboeffekten inträder tidigt för de patienter som har detta reaktionsmönster. För dem där inte placebosvaret finns, eller är mindre uttalat, kommer effekten senare. Patienter med snabbt placebo-svar tenderar att återfalla i större utsträckning (Stewart et al. Arch Gen Psychiatry, 1998).
3. Kvarstående symtom/residualsymtom förefaller vara en stark prediktor för återfall senare i förloppet, så stark att den kan vara viktigare än antalet genomgångna depressioner (Judd et al. J Affect Disorder 1998). Andra föreläsare under symposiet underströk vikten av att ta residualsymtom på allvar och behandla dem med kompletterande medicinering eller kognitiv psykoterapi.
4. Förvärvad tolerans för läkemedlet är ett omdebatterat ämne. Är det så att vissa antidepressiva lättare ger upphov till toleransutveckling? Det framhölls att det kan vara så, med hänvisning till studier (Byrne&Rothschild. J Clin Psychiatry, 1998). Naturligtvis kan en upplevd tolerans mot läkemedlet bero på att annan – psykiatrisk eller internmedicinsk – medicinering tillförts under behandlingen, med överraskande interaktion som följd. Möjligheten för ackumulering av det antidepressiva medlet, eller dess metaboliter, med oönskade bieffekter, diskuterades också.

Den svåra och viktiga frågan – om en äkta toleransutveckling är möjlig – fick dock inget tydligt svar.

5. Förändring i grundsjukdomen är naturligtvis en möjlig utveckling. Alla kliniker vet att depressionssjukdom hos en individ är en dynamisk och föränderlig process. Sjukdomens grundsymtom kan ändra karaktär eller fördjupas. Detta har ofta sin grund i att den primära patofysiologin förvärras, vilket nödvändiggör att olika behandlingsstrategier används över tid. Om man enbart håller fast vid den första behandlingen, kan försämringen uppfattas som ett återfall.
6. Komorbiditet till sist, är ofta en av de första tankarna som inträder i klinikers tankevärd vid oväntat återfall eller kronifiering av ett depressionstillstånd. Medicinsk eller psykiatrisk komorbiditet kan utvecklas plötsligt eller under en längre tidsperiod. Här finns anledning att påminna om alkoholens inverkan; vid tilltagande konsumtion kan symtombilden ibland misstolkas som återfall i grundsjukdomen.

Olika behandlingsförslag

Behandlingen vid poop-out blir naturligtvis beroende av om någon direkt orsak som är åtgärdbar, går att identifiera. De terapier som diskuterades under symposiet följde ganska välkända mönster som optimering av pågående antidepressiv terapi, olika kombinationsbehandlingar, byte till annat antidepressivum, psykoterapi och ECT.

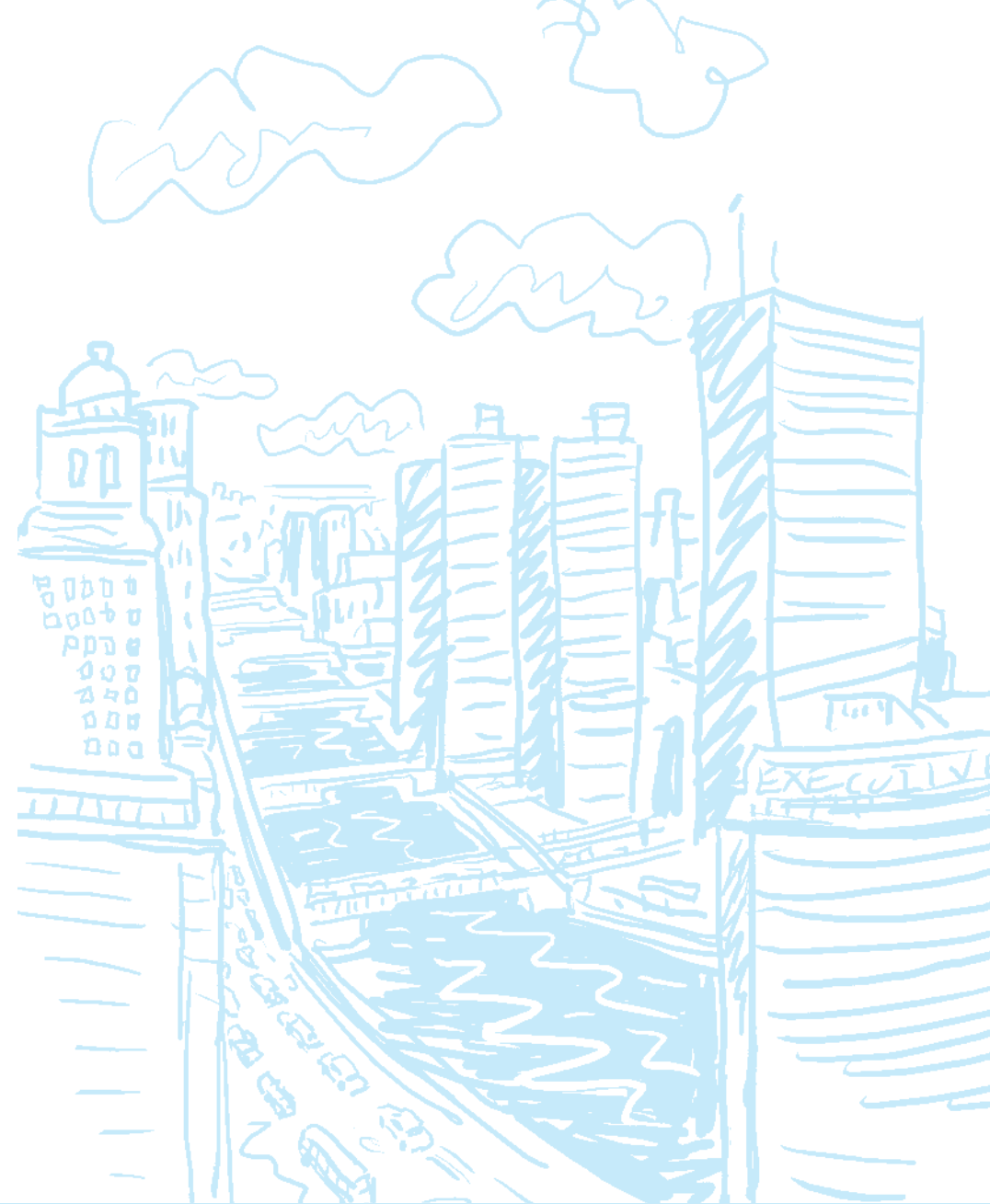
I en studie förbättrades 2/3 av patienterna vid återfall då man höjde fluoxetin från 20 mg till 40 mg. Två patienter återföll även på denna dos och förbättrades vid 60 mg. Det sades dock inget om hur stor population som studerades (Fava et al. Clin Psychiatry, 1995).

För att ytterligare komplicera tillvaron finns fallstudier publicerade där en minskning av SSRI dosen lett till förbättring av symtombilden. Serotonerg överstimulering ansågs i dessa fall vara orsaken (Byrne&Rothschild. J Clin Psychiatry, 1998).

Att byta från ett SSRI till ett bredare terapi med ”dual action” verkan är också en möjlighet som starkt måste övervägas, liksom tillägg med litium, buspiron, pindolol eller ibland thyreoidea-hormon.

Kombination av olika antidepressiva preparat verkar hos många kliniker bli allt vanligare. Några kontrollerade studier på olika strategier finns dock inte. Enbart fallbeskrivningar går att luta sig mot. Som vanligt är det bara de lyckade fallen som rapporteras.

För psykiatern och patienten återstår således att tillsammans stå i aktern under poop-out färden. Det finns en ganska stor risk att man någon gång under behandlingstiden skall hamna där. Inte för att man är en dumbom, inte heller av utmattning, utan för att aktern är platsen för eftertanke. Orsakerna kan vara flera och behandlingsmöjligheterna är många. Mycket kunskap och klinisk intuition behövs. Evidensen lyser ännu ofta med sin frånvaro, så även i Chicago.



Menopaus och CNS

Doktor Richard Lindgren, Organon AB

Händelser som inträffar kring tidpunkten för kvinnors menopaus har ofta sammankopplats med klimakteriet. Detta gäller även eventuella förändringar i sinnesstämningen. Vid kongressen avhölls ett flertal symposier och work-shops som tangerade dessa ämnen. Man räknar med att ca 40 miljoner kvinnor är postmenopausala i USA idag och att siffran kommer att öka med ca 20 miljoner de närmaste 10 åren.

Klimakteriebehandling utgörs av hormonsubstitution för att minska effekten av det bortfall i östrogenproduktion som drabbar kvinnorna i denna ålder. Behandlingen utgörs ofta av östrogen som har god effekt på klimakteriebesvär men även en god effekt på sinnesstämningen. Hos kvinnor med en intakt uterus bör man även ge gestagener för att skydda endometriet mot cellförändringar. Gestagener har emellertid ofta en negativ effekt på humöret samtidigt som det kan ge upphov till blödningsbesvär. Den amerikanska lösningen på detta har varit och är i stor utsträckning hysterektomi i en så hög frekvens som upp mot 50% i vissa populationer medan den ligger på ca 5–6% i Sverige.

Detta resulterar i att man ofta i amerikanska sammanhang pratar

om ren östrogenbehandling. Det presenterades här studier som visade att östrogen-terapi i kombination med antidepressiv behandling höjde kvinnornas sinnestämning och ökade kognitiv förmåga mer än antidepressiv behandling kombinerad med placebo.

En viktig del av klimakteriebesvären är värmevallningar och svettningar som ofta kommer nattetid. Detta stör sömnen och leder till ökad trötthet vilket kan misstolkas som uttryck för en depression. Detta leder alltså till att östrogenbehandling kan uppfattas som effektiv vid behandling av depressioner. Detta avhandlades och varnades för. Det är viktigt att ge rätt behandling för rätt symtom. Ca 75–80% av kvinnorna får klimakteriella besvär kring menopaus. Det finns riskgrupper för depression kring klimakteriet bl a kvinnor som tidigare haft premenstruella besvär (PMS), depressioner eller som har en lång perimenopausal period. I övrigt finns sociala faktorer som nyligen genomgången skilsmässa eller arbetslöshet.

Bakomliggande faktorer diskuterades även. I CNS finns det både östrogen och gestagen-receptorer. Östrogen-receptorerna finns bl a lokaliserade till hippocampus, hypofysen och limbiska systemet. Man har även konstaterat att östrogen ökar serotonin-transporten och acetylkolinesteras-aktiviteten samt minskar MAO aktiviteten. Ytterligare faktorer som konstaterats är att man får ett ökat antal utskott på dendriterna vid östrogenbehandling.

Ett annat område som diskuteras mycket är eventuella östrogena effekter på Mb Alzheimer. Det börjar komma studier som talar för ett minskat insjuknande vid östrogenbehandling samtidigt som det börjar komma rapporter på att behandlingen inte har någon säker effekt på redan etablerad sjukdom. Hjärnan och könshormonerna är ett fält som det arbetas mycket inom och vi har många intressanta frågor som söker sitt svar framöver.

Nyheter om Remeron

Jiri Prochazka, Organon AB

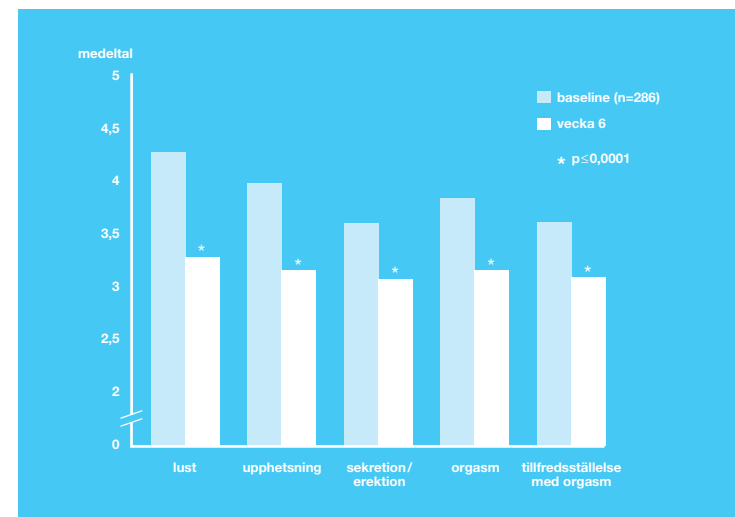
De senaste data om Organons antidepressiva läkemedel Remeron (mirtazapin) kommer från poster presentationer, från vilka vi har valt följande två exempel:

1. Effekt av Remeron vid depression, sömnstörningar och sexuell dysfunktion

I en öppen naturalistisk uppföljningsstudie inom den psykiatriska vården i Mexiko behandlades 667 deprimerade patienter med mirtazapin 30–60 mg/dag under 6 veckor. 85% av patienterna hade även sömnstörningar och 69% rapporterade någon form av sexuell dysfunktion, antingen beroende på depressionen i sig eller på tidigare antidepressiv medicinering med andra preparat. Den kliniska effekten skattades med hjälp av psykiatriska depressionsskalor samt en skala för sexuell funktion ASEX (Arizona Sexual Experiences Scale).

Efter sex veckors behandling med Remeron noterades en tydlig förbättring och hela 85% av patienterna svarade på behandlingen enligt CGI-skalan. Effekten på sömn var framträdande vid utvärdering vecka 6 jämfört med baseline. Effekten på sexuell funktion var

också mycket positiv – två tredjedelar av de patienter som rapporterade sexuella störningar vid starten av behandlingen blev förbättrade/återfick sin normala sexuella förmåga efter sex veckor. I denna analys ingick 286 patienter. Signifikanta förbättringar från start till vecka 6 noterades hos både män och kvinnor i samtliga parametrar på ASEX-skalan – libido, lubrikation/erektion, orgasm och sexuell tillfredsställelse. Författarnas slutsats var att förutom god effekt på depression visade mirtazapin även positiva effekter på både sömnstörningar och sexuell funktion.¹



Kommentar:

Remeron har goda teoretiska förutsättningar att skilja ut sig från SSRI och SNRI (venlafaxin) med avseende på sexuell dysfunktion.

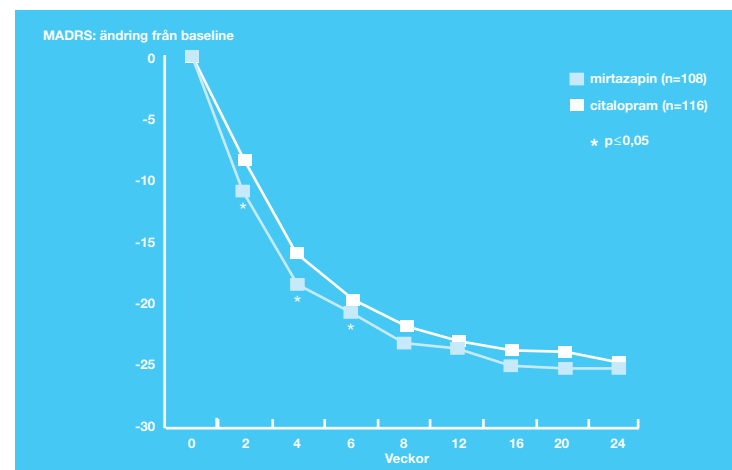
Det finns än så länge bara ett fåtal studier som specifikt undersökt sexuella biverkningar. Idag tillgängliga öppna studier, naturalistiska uppföljningar och fallbeskrivningar talar för att Remeron har lägre, eller möjligen saknar sexuella biverkningar. Dessutom kan det också ha en positiv effekt på sexualiteten vid byte från eller som tillägg till SSRI-preparat.

2. Långtidsdata från Remeron vs citalopram studie

I denna poster² presenterades långtidsdata från 16 veckors uppföljning av patienter som svarat på den initiala 8-veckors behandlingen med mirtazapin eller citalopram. Studien genomfördes i nordiska länder och resultatet från 8-veckors studie har publicerats tidigare³.

226 patienter ingick i uppföljningen och fortsatte med samma dos som de stod på vid slutet av vecka 8. Effekten bedömdes en gång i månaden med hjälp av psykiatriska skattningsskalor för depression (MADRS), ångest (HAMA), klinisk bedömning (CGI), sömnutvärdering (LSEQ) samt livskvalitet (QLESQ).

Efter 24 veckors behandling förbättrade både mirtazapin och citalopram depressiva symtom med 25,3±5,9 resp 24,6±6,0 poäng på MADRS jämfört med base-line. Signifikanta skillnader mellan grupperna till mirtazapins fördel fann man vecka 2, 4 och 6. Vid vecka 2 fanns det även signifikanta skillnader i ångestlindring (enligt HAMA). Båda preparaten förbättrade sömnmönster och livskvalitet. Båda tolererades också väl, med generellt milda biverkningar: mer illamående och svettningar i citalopramgruppen och högre frekvens av viktökning i mirtazapingruppen.



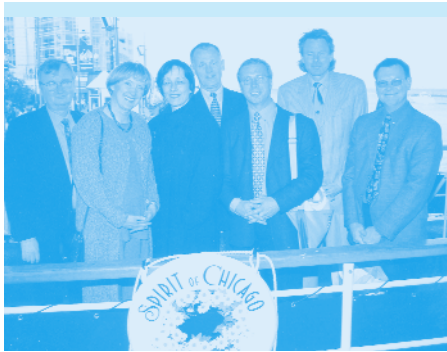
Kommentar:

Dessa resultat är i linje med korttidsdata från 8 veckors studien och författarnas slutsats är därför att mirtazapin och citalopram är lika effektiva och tolereras väl vid långtidsbehandling av depressiva symtom. Mirtazapin verkar dock ha en snabbare insättande effekt (kortare tillslagstid) än citalopram.

Referenser:

1. Harmsen HJ, van Hensbeek I and Mexican Antidepressant Study Group. A naturalistic study of mirtazapine in Mexican psychiatric practice [poster]. Presented at the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2000 Chicago, USA.
2. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Ågren H et al. Mirtazapine has long-term efficacy and tolerability similar to citalopram and faster onset of action in the treatment of major depression [poster]. Presented at the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2000 Chicago, USA.
3. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Ågren H et al. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 1999; 14: 329-337

Deltagarförteckning



Prof. **HANS ÅGREN**

KI, Neurotec/Psykiatri,
Huddinge sjukhus M 56
141 86 Huddinge

JIRI PROCHAZKA

Med Adviser CNS
Organon AB

Dr. **CHRISTINA SPJUT**

Öl, Centrala Stockholms psyk klin,
S:t Görans sjukhus
112 81 Stockholm

Dr. **RICHARD LINDGREN**

Med Chef
Organon AB

Dr. **GUNILLA OLSSON**

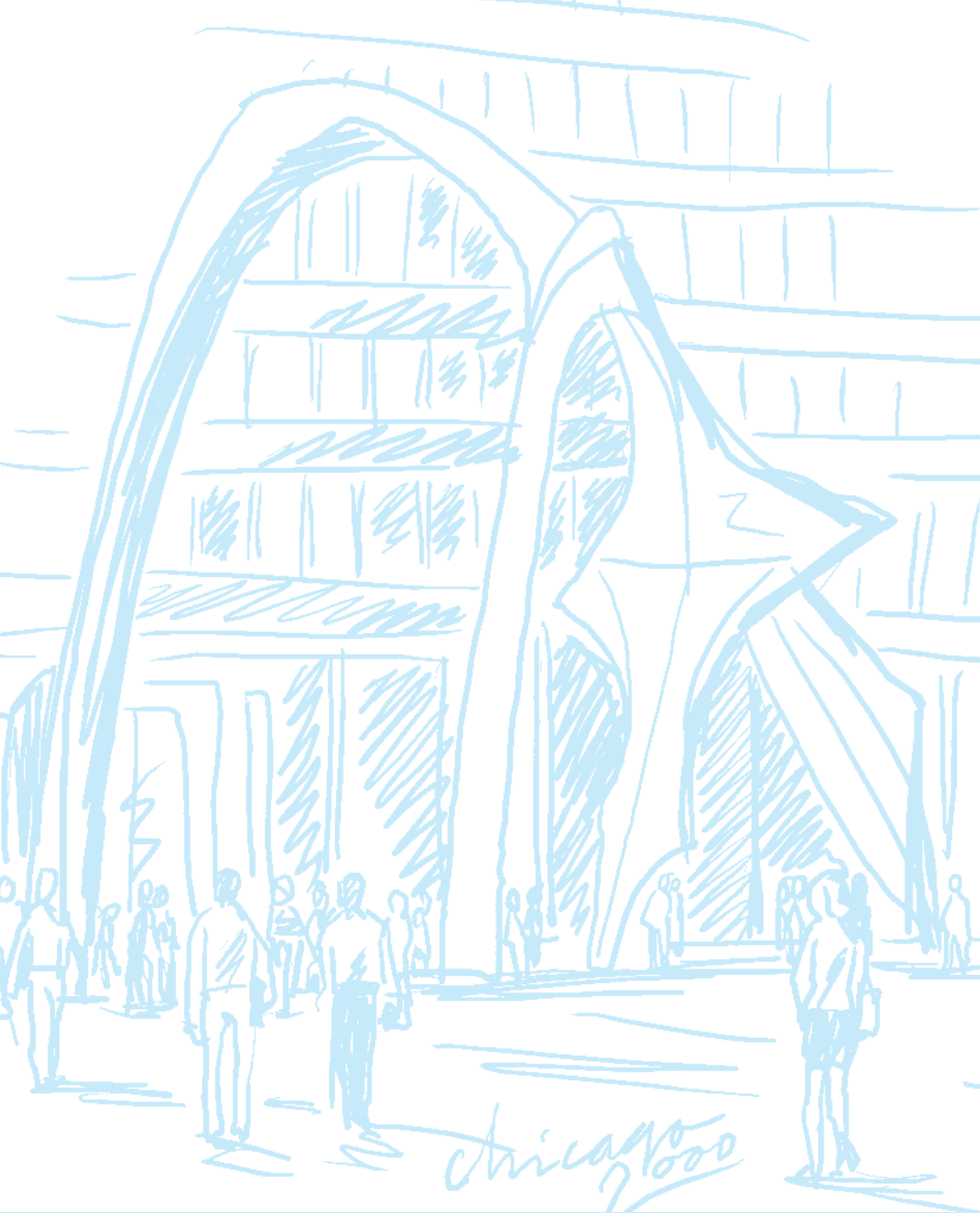
Öl, Barn-och ungdomspsyk klin,
UAS
750 17 Uppsala

OLA PERNBERT

Produktchef CNS
Organon AB

Dr. **LARS HÄGGSTRÖM**

Chöl, psyk klin
Länssjukhuset
301 85 Halmstad



Chicago 2000

American Psychiatric Association: **APA**
Kongressrapport från en svensk delegation
13–18 maj 2000
i Chicago



Tema: "The Doctor-Patient Relationship"



– ett växande CNS-företag