

På psykfronten mycket nytt:

Den deprimerade hjärnan tar revansch

Nu verkar forskning ha kommit ikapp många klinikers fleråriga observationer: Skador i hjärnan som följer av depressiva sjukdomar kan förbättras och läka ut vid rätt insatt och konsekvent genomförd behandling.

- I dag finns det belägg för att aktiv farmakologisk behandling ger tillväxt av neuron främst i hippokampus, berättar överläkare Lars Häggström, författare till



Stress-sårbarhetsmodell

skriften "Den deprimerade hjärnans revansch".

- Därmed är det knappast möjligt för någon, distriktsläkare eller psykiater, att inte förändra tänkandet, att inte korrigera vardagliga kliniska ställningstagande vid depressionsbehandling.

Skriften "Den deprimerade hjärnans revansch" är en kortfattad introduktion ur författarens perspektiv till den nya kunskap som kommit ur de senaste årens cellbiologiska och neuropsykiatriska forskning. Här får såväl den forskningsinriktade som klinikern mycket ny och spännande information samlad.

Lars Häggström drar ett antal slutsatser kring det paradigmskifte som vi, enligt honom, står på randen av, när det gäller synen på depression och effektiv behandling.

Professor Hans Ågren har skrivit förord där han bl a kommenterar den "nya" psykiatrins

senaste landvinningar.

- Förra årtusendet avslutades med ett spektakulärt kunskapsfyrvorke kring hur celler i hjärnan går en match mot elakartade omgivningsfaktorer, hur de kan svikta (och se ut att duka under) och hur de kan stärkas (och gå segrande ur striden).

Det var ett dynamiskt skede inom den moderna psykiatrin. Om detta handlar Lars Häggströms skrift.

Du beställer "Den deprimerade hjärnans revansch" via svarstalongen.



Överläkare Lars Häggström, Halmstad



Ur innehållet:

- *The New Biology of Depression*
- *HPA-axeln, Varför är höga kortisolvärden skadliga för hjärnan*
- *Late Life Depression*
- *Paradigmskiftets kliniska innebörd*

Hur snabbt kommer effekten?

sid 2-3

Sömnen som hälsoindikator

sid 3

Narkolepsi handikappande sjukdom

sid 6



En nyligen publicerad artikel av professor Chris Thompson, Storbritannien, fokuserar på hur tidigt man kan förvänta sig klinisk effekt vid antidepressiv behandling¹. Dual Press fortsätter här diskussionen utifrån professor Thomasons resonemang. Originalartikeln inklusive en fullständig referenslista kan rekvideras från Organon via: cns@organon.se

Tidig effekt hos antidepressiva läkemedel analyseras

Hur snabbt kommer effekten?

Det är ett välkänt faktum att det finns en fördröjning på flera veckor i effekt av antidepressiva läkemedel (AD). Detta förlänger inte bara patientens lidande, med risk för eventuella självmordshandlingar, utan äventyrar även följsamhet till behandlingen, särskilt om biverkningar ger sig till känna tidigt i behandlingen, enligt professor Thompson.

Vad är ett tidigt behandlingssvar?

Det är viktigt att kunna bedöma om ett behandlingssvar endast är en placeboeffekt eller en genuin läkemedelseffekt. Man bör därför skilja mellan en tidig kvarstående effekt och tidig dock icke kvarstående effekt. Många patienter börjar känna sig förbättrade väldigt snabbt inledningsvis men sedan avtar denna effekt så att de inte får någon bestående fördel av den tidiga förbättringen. Ett annat övervägande man bör göra är om vissa depressiva symptom förbättras snabbare än andra eller om vissa AD förbättrar vissa symptom snabbare än andra AD.

Fyra metoder att analysera tillslagstid

Det finns fyra statistiska huvudmetoder för att analysera tillslagstid generellt: tid till ett behandlingssvar², tid till en första förbättring³, en mönsteranalys⁴ samt en överlevnadsanalys⁵. Alla dessa metoder har använts på samlade primära data från fyra stycken relativt stora dubbelblinda kliniska studier i vilka man jämfört mirtazapin med SSRI-preparat (i två fall med fluoxetin, i en med paroxetin och en med citalopram), se tabell.

I alla studier var behandlingens längd 6 eller 8 veckor och deprimeerade patienter rekryterades huvudsakligen från psykiatrisk öppenvård.

Faktum att alla dessa fyra studier hade liknande design och patientpopulation gjorde det möjligt att samla rådata från alla patienter och bilda två tillräckligt stora grupper för att finna eventuella skillnader mellan behandlingarna med en hög statistisk styrka.

1. Tid till behandlingssvar

Definierad som den första tidpunkt vid vilken man fann statistiskt signifikant skillnad i andel responders (minst 50%-ig reduktion av total poäng på HAMD skala jämfört med base-line) mellan jämförda substanser².

Andel responders var signifikant högre i mirtazapin- än i SSRI-gruppen redan efter vecka 1. Denna skillnad kvarstod under de följande sex veckorna av behandlingen, även om den inte nådde statistisk signifikans vid studiens slut (end-point). Liknande skillnader fann man även för andel tillfrisknade (remitters) vecka 2 (10,5% vs 6,2%) samt vecka 4 (33,5% vs 24,9%) till fördel för mirtazapin. Med andra ord, även när man använde ett strikt krite-

rium som ett tillfrisknande vid end-point, visade mirtazapin signifikanta skillnader mot SSRI under den tidiga fasen av behandlingen.

2. Tid till förbättring

Definierad som den tidpunkt vid vilken statistiskt signifikant och kliniskt relevant skillnad inträffat för första gången mellan de behandlade grupperna jämfört med utgångsläge (base-line)³.

Poolade data från tre mirtazapinstudier i vilka HAMD användes, visade återigen med denna analys att redan efter en vecka var skillnaden mellan behandlingarna signifikant till fördel för mirtazapin och att denna skillnad kvarstod även vid studiens slut (end-point).

3. Mönsteranalys

Mönsteranalys (pattern analysis) är en typ av digitalt tillvägagångssätt vid utvärdering av effekten. Analysen tar även hänsyn till om förbättringen är bestående eller övergående samt om effekten är tidig eller försenad⁴.

Poolade data från patienter som svarat på mirtazapin eller SSRI-preparat visade i denna analys att en procentuell andel av tidiga och bestående responders var signifikant högre i mirtazapin-gruppen. I motsats till detta fanns det inga signifikanta skillnader mellan behandlingarna i gruppen fördröjd och bestående effekt. Det mönster som man funnit i mirtazapin-gruppen är typiskt för en genuin tidig antidepressiv effekt.

Tabell

Design för fyra st dubbel-blinda jämförande studier mellan mirtazapin och SSRI-preparat som inkluderats i en poolad analys.

	MIRTAZAPIN VS FLUOXETIN	MIRTAZAPIN VS FLUOXETIN	MIRTAZAPIN VS PAROXETIN	MIRTAZAPIN VS CITALOPRAM
INKLUSIONS-KRITERIA	HAMD ≥ 21 nedsatt stämningssläge ≥ 2	HAMD ≥ 25	HAMD ≥ 18	MADRS ≥ 22
PATIENT-POPULATION	Öppen och sluten vård	Öppen och sluten vård	Öppen och sluten vård	Öppen och sluten vård
ANTAL PATIENTER ITT*	60 vs 63	145 vs 147	127 vs 123	136 vs 133
BEHANDLINGS-LÄNGD	6 veckor	8 veckor	6 veckor	8 veckor
SKATTNINGS-SKALA	HAMD	HAMD	HAMD	MADRS

*Intention-to-treat; HAMD, 17-item Hamilton Depression Rating Scale
MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

4. Överlevnadsanalys

Den sista, och kanske den mest kraftfulla statistiska metoden är överlevnadsanalys som fastställer överlevnadsfunktion av patienter som svarat på behandlingen. Det finns två typer av överlevnadsanalys. Kaplan-Meier metoden analyserar tid till första händelsen (förbättring, svar eller tillfrisknande); Stassen modifikation av metoden analyserar tid till första bestående händelse⁵.

Kaplan-Meier analys användes för att analysera tid till behandlings-svar (minst 50%-ig reduktion på HAMD) i tre mirtazapin-studier i vilka HAMD använts för skattning av effekten. Patienterna i mirtazapin-gruppen kunde genomgående betraktas som responders ungefär en vecka tidigare än patienter som fått SSRI. Högre andel responders i mirtazapin-gruppen syntes redan vecka 1 och denna skillnad kvarstod till vecka 4.

Stassen-analysen visade liknande fynd, med signifikant tidigare effekt av mirtazapin jämfört med SSRI.

Kaplan-Meier metoden användes också för att jämföra tid till tillfrisknandet (HAMD-17) och åter-

igen, hade mirtazapin-gruppens patienter en signifikant kortare tid till tillfrisknandet än SSRI-gruppens patienter från vecka 1 till vecka 4. Använder man ett så strikt kriterium såsom tillfrisknande vid end-point, finns det väldigt liten skillnad mellan Kaplan-Meier och Stassen-analyserna.

Tidig effekt på depressionens kärnsymtom

Det är viktigt att försäkra sig om den tidiga effekten verkligen är stämningshöjande och inte bara t ex en tidig förbättring av sömnen. Därför borde man finna tidig förbättring med flera olika skattningsskalor samt på fler än en HAMD faktor; särskilt på de sk kärnsymptom av depression, vilket reflekteras i bla Bechs melankolia faktor. Denna faktor är en subskala bestående av sex HAMD 17- items: ned-satt stämningsslag, skuld-känslor, arbete och aktiviteter, hämning, psykisk ångest och somatiska symptom allmänt.

Analys av poolade data från tre mirtazapin-studier vs SSRI har visat att, efter första behandlingsveckan, var förbättringen större för mirtazapin

än för SSRI i faktor I (ångest/hämning), faktor V (hämning), faktor VI (sömnstörningar), samt i Bechs depressionsfaktor. Alla dessa skillnader utom i faktor V uppnådde statistisk signifikans.

När behandlings-svar definierade som minst 50%-ig reduktion i Bechs melankolia faktor, var andel responders signifikant högre för mirtazapin än för SSRI redan vecka 1. Detta tyder på att den tidiga effekten av mirtazapin beror på en genuin stämningshöjande effekt snarare än på t ex enbart en sömnförbättring.

Slutsats

Det finns ett brett urval av metoder tillgängliga för utvärdering av tillslags-tid av AD, bland vilka en modifierad Kaplan-Meier analys sannolikt är den statistiskt mest kraftfulla. Även om specifikt designade studier beträffande tidig effekt nu pågår, finns det till dags dato inga sådana peer-reviewed prospektiva studier publicerade i litteraturen. Vissa data finns dock tillgängliga från poolade analyser. En sådan post-hoc analys av fyra stycken relativt stora jämförande

studier mellan mirtazapin och SSRI har visat signifikant tidigare effekt för mirtazapin, med skillnader uppmätta redan efter en veckas behandling. Dessa skillnader visade det sig sedan vara bestående oavsett vilken av de fyra beskrivna analysmetoder man använt samt att detta verkar handla om en genuin anti-depressiv effekt snarare än t ex en tidig sömnförbättring.



Professor Chris Thompson

Referenser:

1. Thompson C, 2002.
2. De Paula & Omer, 1980.
3. Huitfeldt & Montgomery, 1983.
4. Quitkin et al, 1984, 1987.
5. Kaplan & Meier, 1958; Stassen et al, 1993.

Med sömnen som hälsoindikator

Var tionde svensk har en svår sömnstörning. Ett tillstånd som ofta är en tidig indikator på såväl psykisk som fysisk ohälsa. Det finns också många patienter som lider av överdriven dagsömnighet som medför ett svårt socialt handikapp och ibland leder till fatala konsekvenser.

Kring denna problematik anordnade Sahlgrenska Akademien, Göteborgs Universitet ett symposium i samarbete med Organon. Moderator var professor Jerker Hetta som även höll ett föredrag på temat "Stressad

till sömnbrist" där han diskuterade om sömnproblematik kan leda till utbrändhet och depression.

Med dr Lena Mallon visade vilken stark komorbiditet det finns mellan sömnstörningar och depression på temat "Den deprimerande sömnlösheten".

Symposiet avslutades av docent Ludger Grote som beskrev problematiken med "Den överdrivna dagsömnigheten" (hypersomnier) och vilka konsekvenser detta tillstånd kan leda till.

Detta välbesökta och angelägna symposium sammanfattades i en skrift som du beställer via svarstalongen.



Professor Jerker Hetta



Överläkare Lena Mallon



Docent Ludger Grote

ZÖMNYMPOZIUM



Narkolepsi, en handikappande sjukdom med stort mörkertal

Narkolepsi är en neurologisk störning som främst kännetecknas av plötsliga och okontrollerade sömnattacker dagtid. Sjukdomen är handikappande och livskvaliteten kan avseende vissa parametrar till och med vara sämre hos de drabbade än vid t ex Parkinsons sjukdom eller epilepsi. Prevalensen anses vara kring 0,05%, vilket är betydligt fler än man diagnostiserat och givit någon form av behandling.

Narkolepsi- en handikappande sjukdom

Patienter som lider av narkolepsi är ibland tacksamma objekt för skämsamheter och ironi, inte minst i film och litteratur. Men sjukdomen är definitivt inget att göra sig lustig över. Dels kan det vara farligt vid t ex bilkörning, i arbete eller under fritidsaktiviteter. Dels följer ofta ett socialt stigma, t ex unga människor som inte klarar av skola och utbildning kan lätt bli anklagade för lättja, slapphet, missbruk etc.

Klassisk symtombild

När REM-sömnen griper in i det vakna tillståndet får man den klassiska symtombilden med plötsliga sömnattacker dagtid med eller utan kataplexi (plötsligt förlorad muskeltonus som kan variera från enstaka muskler till att påverka hela kroppen). Kataplexi uppstår ofta i samband med känslomässiga situationer.

Mekanismerna bakom vakenhet

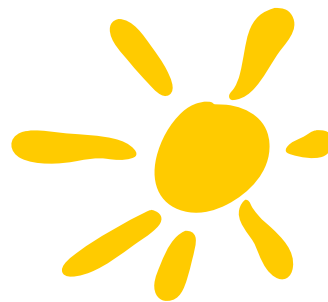
Mekanismerna bakom regleringen av sömn/vakenhet är mycket komplexa och endast delvis förstådda. Man vet dock att minst två system är av betydelse för aktiveringen av hjärnbarken och regleringen av sömn /vakenhet. Det är dels monoaminerga banor med neuron som utgår från hjärnstammen och dels hypothalamus där flera olika system och signalsubstanser interagerar och påverkar vakenheten.

Brist på nyupptäckt neuropeptid hos patienter med narkolepsi

Ett system i hypothalamus vars betydelse nyligen har uppdagats vid narkolepsi är neuron som frisätter neuropeptiden hypokretin/orexin. Tidigare har man i djurstudier visat brist på denna neuropeptid hos hundar med symtom av narkolepsi.

Relativt nyligen upptäckte man även hos patienter med narkolepsi en brist på hjärnceller som producerar hypokretin/orexin. Orsaken till denna brist tros vara en autoimmun process.

Sjukdomens relativt sena debut, tonåren eller senare, plus att narkolepsi är associerat till en speciell vävnadstyp förstärker misstanken om en autoimmun genes till sjukdomen. En skada i detta område i hypothalamus kan ge symtom som narkolepsi.



Ny behandling vid narkolepsi och idiopatisk hypersomni

Ett av huvudsymtomen vid narkolepsi är de plötsliga okontrollerbara sömnattackerna. För många patienter är inte livsstilförändringar tillräckligt utan det finns även behov av farmakologisk behandling. Hittills har man huvudsak-

ligen använt centralstimulerande preparat i form av olika amfetamin-derivat. Sedan ett år tillbaka finns Modiodal® (modafinil) godkänt i Sverige på indikationerna narkolepsi och idiopatisk hypersomni.

Modiodal ökar vakenheten genom specifik effekt i hypothalamus till skillnad mot just amfetamin som har mer spridd och ospecifik centralstimulerande effekt i hjärnan. Modiodal har i kliniska studier visat en mycket god effekt på dagsömnighet registrerat med både subjektiva och objektiva mätmetoder. Biverkningsprofilen är mild med inre spänningskänsla, sömnlöshet och huvudvärk som vanligaste biverkningar.

Det finns en omfattande internationell klinisk erfarenhet av preparatet och studier pågår även på andra indikationer.

Vill du veta mer om narkolepsi eller Modiodal kan du beställa produktbroschyren "Få upp ögonen för Modiodal" samt symposiereferatet "Med sömnen som hälsoindikator" via svarstalongen.



Dual Press på årets APA kongress



Vilka utmaningar står psykiatrin inför när det gäller forskning, klinik och utbildning? Det var årets huvudtema på den alltid lika imponerande APA-kongressen, Philadelphia 2002.

Amerikanska psykiatriska föreningens årliga kongress kan betraktas som världens största utbildningstillfälle inom specialiteten och bjöd som vanligt på ett överväldigande program med över 1 100 vetenskapliga aktiviteter uppdelat i hela 62 olika ämnesområden (topics). Från dessa kan nämnas bipolära tillstånd - diagnostik och långtidsbehandling; hjärnabbildande tekniker som hjälp i diagnostik av psykiatriska sjukdomar; kvinnors hälsa före,

under och efter graviditet; barn- och ungdomspsykiatri - vikten av tidig diagnostik och intervention. Naturligtvis diskuterades flitigt psykiatrins roll och erfarenheter efter förra årets traumatiska terroristattentat på World Trade Centre.

Vad är då intressant och relevant för svenska förhållanden? Dual Press har i en skrift samlat några svenska deltagares personliga reflektioner utifrån deras respektive professionella intressen.

Använd vår svarstalong och beställ årets APA-skrift om du vill läsa lite mer kring könsfördelning vid förekomst av depression, atypisk depression, ADHD - från barn till vuxen, psyko-farmaka i form av racemat och enantiomer mm.



Jag vill beställa ___ ex av "Den deprimerade hjärnans revansch"



Jag vill beställa ___ ex av årets APA- skrift



Jag vill beställa ___ ex av "Med sömnen som hälsoindikator"



Jag vill beställa ___ ex av "Få upp ögonen för Modiodal"

Namn

Tjänsteställe

Tjänstadress

Postnr

Ort

Telefon/fax/e-post

.....

Publikationerna överlämnas i samband med ett informationsmöte kring Remeron (mirtazapin) och effekten av verkningsmekanismen Dual Action.



IMO – svensk kompetens i internationell prövarorganisation

Organon har en egen internationell klinisk prövningsgrupp placerad i Sverige. IMO (International Monitoring Organisation) som gruppen kallas genomför kliniska studier på världsbasis, där Sverige ofta deltar aktivt.



– Men vi arbetar också tillsammans med Organons medicinska avdelning i Sverige när det gäller lokala studier, förklarar Heimo L. Nilsson som är IMOs svenska chef.

Heimo L. Nilsson, fil. dr. har en lång och bred erfarenhet från den medicinska forskningen. Han

doktorerade inom zoologi och därefter arbetat i över 20 år inom olika forskningsprojekt och kliniska prövningsprogram. Heimo har även varit medicinsk chef för ett läkemedelsföretag i Skandinavien innan han beslutade sig för att leda den växande svenska IMO-organisationen.

– Vi har en stark utveckling med flera nya projekt. Organisationen består i dag av 10 personer. Alla medarbetare är speciellt utbildade i klinisk prövningsmetodik.

De kliniska prövningsledarna/monitorerna (Clinical Research

Associate; CRA) ansvarar för studierna och de kliniska prövningsassistenterna håller samman projekten. Allt sker i mycket nära och gott samarbete med sjukvården och forskningsinstitutioner, avslutar Heimo L. Nilsson.

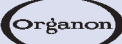
Heimo L. Nilsson



◀ Vänd och beställ informationsmaterial



Organon är ett av Europas mest forskningsintensiva läkemedelsföretag. Vår strävan är att genom innovativ farmakologisk forskning utveckla originalsubstanser som höjer livskvaliteten hos patienter med depressiv sjukdom. Vi deltar även med ett aktivt engagemang i utvecklingen av information- och utbildningsprogram med tonvikt på ökad klinisk kunskap. Ambitionen är att bidra till en ökad kvalitet i vården såväl som i omhändertagandet.

 – ett växande CNS-företag

Organon AB

AO/CNS

Att: Annika Bengtsson

SVARSPOST

Kundnummer 410295001

414 00 Göteborg