



Farmakoterapi ved unipolar depresjon hos voksne og eldre Terapianbefaling

Innledning

27-28 januar 2004 ble det avholdt et terapiverksted om legemiddelbehandling av unipolar depresjon (tilbakevendende depresjonsperioder uten innslag av mani/hypomani) hos voksne og eldre, basert på en rapport fra det svenske SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering): Behandling av depressionssjukdomar – en litteraturöversikt (www.sbu.se). Møtet ble arrangert av Läkemedelsverket i Sverige og Statens legemiddelverk.

Det finnes både effektiv behandling av depresjon og mulighet til å forebygge residiv. Målet med behandlingen skal være at pasienten blir frisk, hvilket i tillegg til fravær av depresjonssymptomer også innebærer gjenvunnet arbeidsevne og sosial funksjon. Et like viktig mål er å redusere risikoen for tilbakefall.

Til farmakologisk behandling av lett til moderat unipolar depresjon anbefales som førstevalg SSRI-legemiddel pga mindre alvorlige bivirkninger og lavere toksisitet ved overdosering, sammenlignet med andre antidepressive legemidler. Ved alvorlig unipolar depresjon, særlig av melankolsk type, kan legemidler som hemmer reopptaket av både serotonin og noradrenalin være å foretrekke. Trisykliske antidepressiva er fremdeles et alternativ ved dyp depresjon pga. godt dokumentert effekt. Hos eldre er bivirkningene ofte annerledes og krever særlige hensyn.

For inngående kunnskap henvises til SBU-rapporten og bakgrunnsdokumentasjonen fra terapiverkstedet.

Epidemiologi

Depresjon er en av våre store folkesykdommer. Sykdommen karakteriseres av episoder med patologisk senket stemningsleie og/eller redusert evne til følelsesmessig engasjement, samt nedsatt funksjonsevne inklusiv kognitiv funksjon. Tilstanden kjennetegnes videre av symptomer som lav selvfølelse, skyldfølelse, søvnforstyrrelser og psykomotorisk hemming eller agitasjon. Selvmordstanker er vanlige.

Epidemiologiske undersøkelser viser at ca 25 % av alle kvinner og 15 % av alle menn en gang i løpet av livet vil rammes av en behandlingstrengende depresjon. Andelen syke i den voksne befolkningen ved et bestemt tidspunkt er ca 5 %. Visse studier taler for at depresjoner er blitt vanligere i løpet av de siste 50 årene, og at debuten skjer i lavere alder. Med bipolar affektiv sykdom menes en tilstand der pasienten, til forskjell fra ved den unipolare varianten, har perioder med depresjon som veksler med perioder med mani/hypomani.

Livstidsprevalensen for bipolar sykdom med maniske episoder er 1-2 % for begge kjønn.



Prognose

En enkeltepisode av depresjonssykdommen går ofte spontant over i løpet av 6 måneder, men mer langvarige sykdomsperioder er ikke uvanlige. Risikoen for residiv er stor og den totale sykdomsbelastningen kan derfor bli betydelig. De symptomfrie intervallene blir gjerne kortere med tiden. Sykdommen medfører en overdødelighet. Overdødeligheten skyldes ikke bare selvmord, men også somatiske sykdommer, f.eks. kardiovaskulære tilstander.

Etiologi og patofysiologi

Depresjon anses å være forårsaket av et samspill mellom arvelige faktorer og miljøfaktorer. I høy alder bidrar neurodegenerative forandringer. Genenes betydning er større ved den bipolare enn ved den unipolare sykdommen. Det foreligger imidlertid ikke sikker kunnskap om hvilke gener eller miljøfaktorer som kan øke risikoen for å utvikle depresjon. Kunnskapen om depresjonssykdommens etiologi og patogenese er altså begrenset, som tilfellet også er for andre komplekse sykdommer (for eksempel astma og diabetes).

Depresjonssykdommens patofysiologi er lite kjent. Kunnskap om virkningsmekanismen til en rekke ulike substanser som lindrer eller forverrer depressive symptomer, indikerer at serotonin og noradrenalin, og eventuelt også dopamin, spiller en rolle. Bevis for at aktiviteten hos disse signalstoffene avviker fra det normale ved depresjon, foreligger likevel ikke.

Omfattende forskning taler for at pasienter med depresjon, betraktet som gruppe, skiller seg fra kontroller med hensyn til en rekke biologiske parametre. Den mest studerte av disse er en kortisol. For de forstyrrelsene som har vært påvist foreligger det imidlertid omfattende overlapping mellom gruppene som ble sammenlignet, og det er vanskelig å avgjøre om de er primære eller sekundære til de depressive symptomene.

Den aktuelle diskusjonen rundt depresjonssykdommens patofysiologi har i høy grad kommet til å kretse rundt cellulær plastisitet i hjernen. En har vist at pasienter med depresjon i blant oppviser en reversibel volumreduksjon innenfor spesifikke områder i hjernen, f.eks. hippocampus. Videre ser det ut til at antidepressiv behandling i dyreførsøk kan stimulere celletilvekst innenfor de samme regionene. Hvilken relevans disse data har for depresjonssykdommens patofysiologi og behandling er imidlertid ennå et åpent spørsmål.

Diagnostikk

En depresjonsdiagnose forutsetter at pasienten oppfyller visse kriterier. Eksempel på kriterier som kan brukes er de som inngår i DSM-IV og ICD-10. Systematikk, presisjon og kommuniserbarhet kan dermed fremmes.

Alvorlig depressiv episode ("major depression") er betegnelsen på et fullt utviklet depressivt syndrom (Tabell I). Når vrangforestillinger og/eller hallusinasjoner forekommer, betegnes depresjonen som psykotisk. Det er viktig å skille mellom unipolare og bipolare tilstander. Ved bipolare tilstander har pasienten også maniske (bipolar I) eller hypomane (bipolar II) episoder. For manisk og hypoman episode foreligger separate kriterier (Tabell II). Depresjon hos eldre pasienter kan arte seg annerledes og for dette mangler etablerte diagnosekriterier.

Differensialdiagnoser er krisereaksjoner, sorg, tilpasningsvansker, angstlidelser samt mindre utpregede, men langvarige og sosialt hemmende depressive lidelser som f.eks. dystymi, samt andre psykiske sykdommer med depressive symptomer.



Mange pasienter med depresjon oppsøker lege pga. somatiske plager (f.eks. smerter, parestesier, tretthet, kraftløshet, gastrointestinale plager). Med hjelp av et strukturert intervju kan en undersøke om pasienten oppfyller kriteriene for alvorlig depressiv episode. Skalaer som Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (se Appendix) kan deretter brukes for å vurdere graden av depresjon. Depresjon er også en vanlig komplikasjon ved flere somatiske sykdommer og forekomsten av ubehandlet depresjon kan forverre den somatiske sykdommens prognose.

Diagnose stilles ut fra anamnese, aktuelt sykdomsforløp og symptomatologi. Sykehistorien bør omfatte opplysninger om familieanamnese, sosial situasjon, tidligere og nåværende sykdommer av såvel somatisk som psykisk art, suicidalitet og eventuelt misbruk. Tidligere og aktuell medisiner, behandlingseffekt og bivirkninger skal penetreres. En vurdering av selvmordsfare gjøres basert på familieanamnese, pasientens egen sykehistorie og aktuelle psykiske status. Somatiske sykdommer som forklaring på de aktuelle symptomene må overveies, f.eks. malignitet, anemi, diabetes, tyreoida- og paratyreoidesykdommer. Eventuell ugunstig effekt av annen samtidig legemiddelbehandling bør vurderes. Dette innebærer at pasienter med depressive syndrom alltid må vurderes av lege.

Behandlingsmål

Målet med depresjonsbehandlingen skal være at pasienten blir frisk, hvilket ikke bare innebærer fravær av depresjonssymptomer, men også gjenvunnet arbeidsevne og sosial funksjon. Et like viktig langtidsmål er å redusere risikoen for tilbakefall.

Vurdering av behandlingseffekt

Terapien kan effektiviseres om depresjonens alvorlighetsgrad registreres mens behandlingen pågår. Dette kan gjøres ved hjelp av vurderingsskalaer. Det finnes flere typer skalaer, både skalaer som bygger på intervju med pasienten og skalaer hvor pasienten selv gjør vurderingen. For rutinebruk anbefales MADRS og dennes versjon for egenvurdering (se Appendix). For pasienter med samtidig kognitiv svikt er The Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) et alternativ (se Appendix).

Anvendelsen av MADRS forutsetter både trening og erfaring med å intervju depressive pasienter. Vurderingen kan gjøres av lege eller spesialutdannet sykepleier og tar vanligvis 15 minutter – lenger tid hos dypt depressive pasienter. Egenvurdering forutsetter at pasienten får instruksjon første gang vurderingen skal gjøres. For lett til moderat depressive pasienter er det vanligvis godt samsvar mellom egenvurdering og ekspertvurdering. Unntaket er at egenvurderinger gjort av visse pasienter med personlighetsforstyrrelse kan skille seg tydelig fra ekspertens vurderinger. I tillegg til at de depressive symptomene bedømmes, bør en også vurdere depresjonens innvirkning på familieliv, sosiale relasjoner og arbeidsevne. For dette formål finnes globale vurderingsskalaer, for eksempel GAF og CGI (se Appendix).

**Tabell I**

DSM-IV kriterier for alvorlig depressiv episode (Forkortet. Fullstendige kriterier finnes i MINI-D IV. Diagnostiske kriterier fra DSM-IV. Pilgrim Press 1997).

Minst fem av følgende symptomer har forekommet i løpet av samme toukers-periode. Dette har medført en forandring i personens fungering. Minst et av symptomene (1) senket stemningsleie eller (2) tap av interesser eller glede, må foreligge.

- (1) Senket stemningsleie
- (2) Markert redusert interesse eller glede
- (3) Betydelig vekttap
- (4) Søvnforstyrrelse
- (5) Psykomotorisk agitasjon eller retardasjon (hemming)
- (6) Trettbarhet eller manglende energi
- (7) Følelse av å være verdiløs eller overdreven eller ubegrunnet skyldfølelse
- (8) Nedsatt tenke- og konsentrasjonsevne
- (9) Tilbakevendende tanker om døden eller tilbakevendende selvmordstanker.

Symptomene forårsaker klinisk betydningsfullt ubehag/lidelse eller funksjonssvikt sosialt, arbeidsmessig eller på andre viktige områder.

**Tabell II**

DSM-IV kriterier for manisk og hypoman episode (Forkortet. Fullstendige kriterier finns i MINI-D IV. Diagnostiske kriterier fra DSM-IV. Pilgrim Press 1997).

Manisk episode

En avgrenset periode av patologisk og vedvarende løftet, ekspansivt eller irritabelt stemningsleie i minst en uke.

I løpet av sykdomsepisoden har minst tre av følgende symptomer (fire om sinnsstemningen bare er irritabel) vært tilstede i betydelig grad:

- (1) Økt selvfølelse (selvovervurdering eller grandiositet)
- (2) Nedsatt behov for søvn
- (3) Mer pratsom enn vanlig
- (4) Flyktig tankegang
- (5) Distraherbarhet
- (6) Økt målrettet aktivitet
- (7) Overdrevent engasjement i lystbetonte aktiviteter med høy risiko for ubehagelige konsekvenser

Lidelsen er tilstrekkelig alvorlig til å forårsake markert funksjonssvikt i yrkeslivet, i vanlige sosiale aktiviteter eller i forhold til andre, eller nødvendiggjøre innleggelse i sykehus.

Hypoman episode

En avgrenset periode av patologisk og vedvarende løftet, ekspansivt eller irritabelt stemningsleie i minst fire dager, som er klart forskjellig fra vanlig ikke-depressivt stemningsleie.

I løpet av sykdomsperioden har minst tre av følgende symptomer vedvart (fire om sinnsstemningen bare er irritabel) og vært tilstede i betydelig grad:

- (1) Økt selvfølelse (selvovervurdering eller grandiositet)
- (2) Nedsatt behov for søvn
- (3) Mer pratsom enn vanlig
- (4) Flyktig tankegang
- (5) Distraherbarhet
- (6) Økt målrettet aktivitet
- (7) Overdrevent engasjement i lystbetonte aktiviteter med høy risiko for ubehagelige konsekvenser

Den endrede sinnsstemningen og funksjonsforandringen er iakttagbar for omgivelsene. Lidelsen er ikke tilstrekkelig alvorlig til å forårsake markert funksjonssvikt i yrkeslivet, i sosiale aktiviteter eller i forhold til andre, eller nødvendiggjøre innleggelse i sykehus.



Terapiformer ved alvorlig depressiv episode

Antidepressive legemidler

Antidepressive legemidler påvirker signalsystemene i hjernen på ulike måter. Virkningsmekanismene framgår av Tabell III.

Klinisk effekt

På gruppenivå finnes ingen sikre forskjeller i effekt mellom ulike antidepressive legemidler ved behandling av lette til moderate depresjoner (Evidensstyrke 1) På individnivå forekommer det at pasienter som ikke har effekt av ett legemiddel responderer på andre preparat, så vel innen samme klasse, som utenfor. Noen studier taler for at johannesurt kan ha effekt ved lette depresjoner, men denne effekten kan ennå ikke anses sikkert påvist. (Evidensstyrke 2). Ved mer alvorlig grad av depresjon og depresjon som behandles på sykehus har de trisykliske antidepressiva klomipramin og amitriptylin noe større effekt enn SSRI (Evidensstyrke 2).

Bivirkninger

De ulike antidepressive legemidlene adskiller seg tydelig når det gjelder bivirkningsprofil. Ved sammenligninger av bivirkningsfrekvenser må det tas hensyn at de tildels avhenger av hvor lenge et legemiddel anvendes, dels at de ikke sier noe om bivirkningens alvorlighetsgrad. Det er viktig å være klar over at risiko for suicidal atferd kan øke initialt under behandlingen med alle typer antidepressiva. Denne risikoen er det også viktig å informere pasient og pårørende om.

SSRI, SNRI: For serotoninreopptakshemmere, såvel SSRI som SNRI, dominerer initialt gastrointestinale bivirkninger og hodepine. Disse bivirkningene er normalt forbigående også om behandlingen ikke seponeres. Bivirkninger som kan vedvare under behandlingen er bl.a. svetting, tremor og seksuelle forstyrrelser (nedsatt libido og ejakulasjons-/orgasmevansker). Venlafaksin, som er et SNRI, kan forårsake blodtrykksstigning. For såvel SSRI som SNRI forekommer hyponatremi som kan gi diffuse symptomer som tretthet, spesielt hos eldre og somatisk syke personer. For SSRI har økt blødningstendens vært rapportert, med økt risiko ved kombinasjon med NSAID. Nylig har en blitt oppmerksom på miksjonsforstyrrelse som bivirkning, såvel urininkontinens som urinretensjon.

TCA: Antikolinerge bieffekter (munntørhet, forstoppelse, urinretensjon, akkomodasjonsforstyrrelser, kognitive forstyrrelser) sedering, vektøkning og ortostatisk blodtrykksfall er relativt vanlige bivirkninger ved behandling med TCA. Et annet viktig problem med TCA er uttalt toksisitet ved overdose.

Alfa2-antagonister: Ved behandling med mirtazapin eller mianserin er sedering og døsighet, svimmelhet og vektøkning relativt vanlige bivirkninger. For mianserin har også alvorlige blodbivirkninger blitt rapportert i sjeldne tilfeller.

MAO-hemmere: For den selektive MAO-hemmeren moklobemid er kvalme, svimmelhet, søvnforstyrrelser og hodepine de hyppigst rapporterte bivirkningene.



Ingen midler som hemmer serotoninreopptaket (SSRI, SNRI, TCA) bør kombineres med MAO-hemmere, da kombinasjonen kan utløse et såkalt serotonergt syndrom som er en potensielt livstruende komplikasjon. Dette kan også oppstå dersom en uten avbrudd direkte bytter fra et slikt legemiddel til en MAO-hemmer eller vice versa. Ved bytte fra fluoksetin til et annet legemiddel kan risikoen for interaksjonsproblem vedvare i flere uker ettersom fluoksetin og dets aktive metabolitt elimineres svært langsomt.

NRI: De vanligste bivirkningene ved behandling med den selektive noradrenalinreopptakshemmeren reboksetin er munntørrehet, forstoppelse, urinretensjon, svetting, hodepine og insomni, samt kvalme, svimmelhet og takykardi.

Behandling av depresjon med antidepressive legemidler kan medføre spesiell risiko dersom andre sykdommer foreligger samtidig. Kontraindikasjoner og tilstander der forsiktighet bør utvises, framgår av Tabell IV.

Tabell III

Virkningsmekanisme	Legemiddel
Uselektiv monoaminreopptakshemming Tri/tetrasykliske antidepressiva (TCA)	Amitriptylin Imipramin Klomipramin Nortriptylin Trimipramin Doksepin
Selektiv serotoninreopptakshemming (SSRI)	Citalopram Escitalopram Fluoksetin Fluvoksamin Paroksetin Sertralin
Selektiv noradrenalinreopptakshemming (NRI)	Reboksetin
Serotonin- og noradrenalin- reopptakshemming (SNRI)	Venlafaksin Duloksetin
Presynaptisk alfa2-receptorblokkade	Mirtazapin Mianserin
Selektiv hemming av monoaminoksidase type A	Moklobemid
Uselektiv hemming av monoaminoksidase (fås på godkjenningsfritak)	Fenelzin Tranylcypromin



Tabell IV

Kontraindikasjoner og tilstander hvor forsiktighet bør utvises ved behandling med de ulike typene av antidepressiva.

Antidepressiva	Somatiske kontraindikasjoner (foruten overfølsomhet mot legemidlet)	Forsiktighet ved f.eks. følgende somatiske tilstander
Ikke-selektive monoamin-reopptakshemmere (TCA)	Akutt hjerteinfarkt	Kardiale ledningsforstyrrelser, ukontrollert epilepsi, senket krampeterskel, urinretensjon, prostatahypertrofi, økt blødningstendens (spontan eller pga. legemidler)
Selektive serotonin-reopptakshemmere (SSRI)		Økt blødningstendens spontan eller pga. legemiddel, ukontrollert epilepsi
Selektive noradrenalin-reopptakshemmere (NRI)		Urinretensjon, prostatahypertrofi, glaukom og hjertesykdom, ukontrollert epilepsi
Kombinerte noradrenalin- og serotoninreopptakshemmere (SNRI)	Akutt hjerteinfarkt, akutt cerebrovaskulær sykdom, ukontrollert hypertoni	Iskemisk hjertesykdom, ukontrollert epilepsi, hypertoni
Presynaptiske alfa2-reseptorantagonister		Iskemisk hjertesykdom, ukontrollert epilepsi, organisk hjernesykdom
Selektive hemmere av monoaminoksidase type A	Akutte forvirringstilstander	Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikk og interaksjoner

Antidepressive legemidler er lipofile substanser som hovedsakelig elimineres gjennom metabolisme i lever katalysert av enzymer i cytokrom P450-systemet, særlig enzymene CYP2D6 og CYP2C19. Midlene oppviser store interindividuelle variasjoner i eliminasjonshastighet. Alle antidepressive legemidler bør derfor doseres individuelt.

Genetiske variasjoner i legemiddelmetabolisme



Ca 7 % av den kaukasiske befolkningen mangler funksjonelt CYP2D6 og ca 4 % mangler funksjonelt CYP2C19. Pasienter som mangler disse enzymene og som behandles med legemiddel hvis metabolisme katalyseres av disse enzymsystemene, risikerer dermed å få toksiske legemiddelkonsentrasjoner allerede ved lave doser. Noen få prosent av befolkningen har, pga. multipel genoppsetting ekstra høy CYP2D6-aktivitet, og får dermed svært lave konsentrasjoner ved behandling med legemidler som brytes ned av dette enzymet. Informasjon om en pasients genotype (om pasienten genetisk er en ultrahurtig, hurtig eller langsom metabolisør) for det enzymet som katalyserer hoveddelen av metabolismen, kan være til hjelp ved utredning av behov for dosejustering eller terapibytte.

Interaksjoner

Enzymhemming: For antidepressiva gjelder interaksjonene først og fremst hemming av/konkurranse om enzymet CYP2D6. To legemidler som metaboliseres av samme enzym kan hemme hverandres metabolisme. Derfor kan flere antidepressive legemidler påvirke hverandres metabolisme. Mange antipsykotiske legemidler metaboliseres også av CYP2D6 og kan interagere med de antidepressive midlene. Et legemiddel som er en sterk enzymhemmer, dvs. som binder seg sterkt til et enzym ved terapeutisk konsentrasjon, hemmer andre legemidlers metabolisme via dette enzymet. Fluoksetin og paroksetin er sterke hemmere av CYP2D6 og kan derfor øke plasmakonsentrasjonen av andre legemidler hvis metabolisme katalyseres av CYP2D6. Om antidepressive legemidler som metaboliseres av CYP2D6 kombineres med andre legemidler som er sterke hemmere av enzymet, f.eks. terbinafin og bupropion, kan dette resultere i en markant økning av plasmakonsentrasjonene av det antidepressive midlet. Analogt med dette finnes også interaksjoner med antidepressiva som forårsakes av hemming av andre enzym. Enzymet CYP2C19 hemmes av omeprazol og moklobemid. Økt plasmakonsentrasjon kan således bli resultatet om antidepressive legemidler som metaboliseres av dette enzymet kombineres med disse legemidlene. Reboksetin metaboliseres delvis av enzymet CYP3A4. Dette er vårt kvantitativt sett mest betydningfulle enzym og katalyserer nedbrytningen av en rekke legemidler. Hemmere av dette enzymet (eksempelvis antisoppmidler av azoltypen, visse makrolidantibiotika, proteasehemmere) bør ikke gis sammen med reboksetin.

Enzyminduksjon: Johannesurt øker metabolismen av en rekke ulike legemidler gjennom å øke syntesen av enzymer (såkalt enzyminduksjon). Følgen kan bli at plasmakonsentrasjonen av samtidig administrerte legemidler blir svært lav. Kombinasjon med andre legemidler, inklusive hormonell antikonsepsjon, skal derfor unngås (Evidensstyrke 2). Noen få tilfeller av serotonergt syndrom har dessuten vært rapportert ved kombinasjon av SSRI og johannesurt. Andre legemidler som induserer legemiddelmetaboliserende enzymer f.eks. barbiturater, karbamazepin, fenytoin og visse HIV-legemidler, kan også gi reduserte plasmakonsentrasjoner av de antidepressive legemidlene.

Eldre pasienter og pasienter med nedsatt organfunksjon

Pasienter med nedsatt leverfunksjon får ofte økte plasmakonsentrasjoner av antidepressive legemidler ettersom disse i hovedsak elimineres gjennom levermetabolisme. Dessuten kan konsentrasjonene av metabolitter som utskilles renalt være forhøyede ved nedsatt nyrefunksjon. For antidepressive legemidler spiller dette likevel liten rolle i praksis. Eldre kan få økte plasmakonsentrasjoner av antidepressive legemidler, framfor alt gjennom en redusert metabolisme. For disse pasientgruppene kan derfor en dosejustering være nødvendig (for



detaljer se preparatomtalen, Summary of Product Characteristics - SPC, for hvert enkelt legemiddel).

Plasmakonsentrasjonsbestemmelse av antidepressive legemidler

Bestemmelse av plasmakonsentrasjonen kan brukes for å muliggjøre en optimal behandling. I motsetning til TCA finnes for de nye antidepressiva ingen sikre sammenhenger mellom plasmakonsentrasjon, effekt og dokumenterte bivirkninger.

Plasmakonsentrasjonsbestemmelse kan være av verdi ved terapiresistens eller bivirkninger som er vanskelige å tolke, for å klarlegge om pasienten følger den angitte doseringen. Under graviditet og amming, ved nyre- og leversykdom og ved mistanke om legemiddelinteraksjoner kan konsentrasjonsbestemmelse også være av verdi.

Seponeringsproblem

Langtidsbehandling med de fleste antidepressiva, særlig i høy dose, kan medføre seponeringssymptomer om behandlingen avbrytes brått eller dosen reduseres kraftig. (Evidensstyrke 2). Problemer kan ses allerede etter en dags uteglemt medisiner, og ikke bare i forbindelse med planlagt avbrudd i behandlingen. Risikoen for seponeringssymptomer gjør at en langsom nedtrapping av antidepressive legemidler er nødvendig. Nedtrappingen bør gå over flere uker og må tilpasses hvordan den enkelte pasient reagerer. Det kan i blant ta lang tid før pasienten kan avslutte legemiddelbehandlingen fullstendig. Kun hos en liten del av alle som behandles, er seponeringssymptomene alvorlige eller vedvarende over lang tid. Symptomene ved seponering kan ligne de symptomene som pasienten hadde før behandlingsstart, men er ofte annerledes med svimmelhet, hodepine, parestesier som kan føles som ”elektriske støt” og allmenn sykdomsfølelse. Seponeringssymptomer skal ikke forveksles med tilbakekomst av opphavelige sykdomssymptomer. Risikoen for seponeringsproblem synes å være mindre med visse substanser, f.eks. fluoksetin. Forekomst av seponeringssymptomer betyr ikke at antidepressive legemidler gir det som vanligvis menes med avhengighet. Klassiske tegn på avhengighet som doseøkning, toleranseutvikling, ruseffekt eller sosialt skadelig fokusering på legemidlet, foreligger ikke. Avhengighetsutvikling er heller ikke beskrevet for de antidepressive legemidlene som er godkjent i Norge.

Psykoterapi

En har ikke kunnet påvise sikre forskjeller i effekt mellom ulike typer av psykologisk behandling. Det finnes dog en viss støtte for at kognitiv atferdsterapi og Interpersonlig psykoterapi for depresjon (IPT) har bedre effekt enn psykodynamisk terapi (Evidensstyrke 2).

Effekten kan være likeverdig med effekten av legemidler ved lette og moderate depresjoner (Evidensstyrke 1-2).

Psykoterapien bør være spesielt tilpasset deprimerte pasienter, strukturert og gjerne manualisert.

Om psykoterapi ikke har gitt sikker klinisk forbedring etter seks ukers behandling skal tilleggsbehandling med antidepressiva overveies.

Ved dype depresjoner bør psykoterapi ikke gis alene, men kan komplettere legemiddelbehandling.



Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

ECT har en antidepressiv effekt som inntreffer hurtigere enn ved legemiddelbehandling (Evidensstyrke 2). Sannsynligheten for å få fullgod behandlingseffekt av ECT hos enkeltpasienter er større enn ved behandling med et antidepressivt legemiddel. Ved dype depresjoner, med eller uten psykotiske innslag, responderer nesten 90 % på behandlingen (Evidensstyrke 2).

ECT gis idag med narkose og muskelrelaksering og er stort sett en risikofri behandling med svært få medisinske kontraindikasjoner. De hukommelsesforstyrrelsene som ses i forbindelse med behandlingene er vanligvis begrenset til behandlingsperioden og er sjelden langvarige. Tilbakefallsrisikoen etter avsluttet behandling er imidlertid høy og fortsatt behandling med antidepressive legemidler, eventuelt i kombinasjon med litium, (Evidensstyrke 2) er vanligvis nødvendig. Vedlikeholdsbehandling med ECT er et alternativ som brukes i blant, men behandlingen er ennå utilstrekkelig vitenskapelig vurdert.

Lysbehandling

Lysbehandling ved depresjon har ennå ikke vært vist å gi effekt som er bedre enn effekten av placebo.

Eksperimentel behandling

Transkraniell magnetisk stimulering (TMS) og vagusstimulering (VNS) er ennå utilstrekkelig dokumentert og har ingen plass som rutinebehandling.

Behandling av alvorlig depressiv episode (for eldre personer bør spesielle aspekter tas hensyn til, se nedenfor)

Alle pasienter med depresjon skal møtes med forståelse og empati og gis mulighet å snakke om sin livssituasjon, sine følelser og opplevelser. Informasjon og psykologisk støtte er viktig og om mulig bør nære pårørende involveres.

Ved suicidrisiko er det ekstra viktig at en har en god dialog med pasientens pårørende eller andre som står pasienten nær.

Det mangler evidens for at spesifikk behandling har bedre effekt enn psykologisk støtte ved lettere nedstemthet, som i mange tilfeller er foranledningen til at pasienter søker kontakt med helsetjenesten. Mange av disse pasientene lider ikke av alvorlig depressiv episode og i slike tilfeller kan en ofte avstå fra legemiddelbehandling og psykoterapi i samråd med pasienten.

Hvem behandler hva?

De fleste pasienter med depresjon behandles i primærhelsetjenesten. Følgende pasientgrupper bør dog henvises til eller behandles i samarbeid med spesialist i psykiatri:

- pasienter med mistenkt eller verifisert bipolar lidelse
- pasienter med dramatisk initialforløp, psykotiske symptomer eller stor suicidrisiko
- diagnostisk uklare tilfeller
- terapirefraktære pasienter
- pasienter med intolerable bivirkninger
- spesialtilfeller (pasienter med graviditetsdepresjon, reaksjoner post partum, kompliserende misbruk, schizofrene syndrom eller alvorlig personlighetsforstyrrelse).

Indikasjoner for sykehusinnleggelse



For sykehusinnleggelse taler suicidrisiko, alvorlige psykotiske symptomer, spisevegring eller kraftig vekttap, kompliserende somatisk sykdom, samt sviktende sosialt nettverk.

Spesifikk behandling

Avgjørende for valg av behandlingsstrategi er depresjonens dybde og graden av funksjonssvikt, dvs. det kliniske bildet. Alvorlighetsgraden bør vurderes ved hjelp av en vurderingsskala.

Ved lett og moderat depresjon har en ikke kunnet påvise tydelig forskjell i effekt mellom psykoterapi og farmakologisk behandling. Ved dyp depresjon synes farmakologisk behandling å være mer effektivt.

Det savnes støtte for den vanlige forestillingen om at alle depresjoner utløst av ytre hendelser kun bør behandles psykologisk. I visse tilfeller kan en depresjon oppfattes som en naturlig følge av en "håpløs" situasjon, men det finnes god evidens for at også depresjoner utløst av ytre hendelser kan behandles med antidepressive legemidler.

Behandling med legemidler

Ved lett og moderat depresjon anbefales SSRI-legemiddel som førstevalg. For pasienter som har problemer med å tolerere SSRI-bivirkninger, kan mirtazapin eller mianserin, som har en annen bivirkningsprofil, være et alternativ. Det er viktig å være klar over at andre samtidige sykdommer (Tabell IV) og annen legemiddelbehandling kan påvirke valget av legemiddeltype pga. eventuelle interaksjoner. TCA som amitriptylin og klomipramin bør som førstevalg forbeholdes alvorligere depresjoner og depresjoner som behandles på sykehus. Trolig har også venlafaksin bedre effekt enn SSRI hos slike pasienter. TCA kan også brukes om pasienten tidligere har hatt en depresjon som har respondert tilfredsstillende på et slikt legemiddel og tolererte det bra.

Individualisering av legemiddelvalg kan også skje ut fra depresjonens karakter og hvilke bivirkninger pasienten kan forventes å være mer eller mindre følsom for. Eksempel på dette er at en pasient med agitasjon og søvnvansker kan behandles med et legemiddel som gir en viss sedering, mens samme legemiddel bør unngås om pasienten pga. sitt yrke ikke kan tolerere sedering.

Om en ikke oppnår forventet effekt av sitt førstevalg og etter at en har forvissnet seg om at pasienten tar legemidlet som anvist, bør det første tiltak være å øke dosen (se avsnittet Behandlingsstart og dosering). Det forekommer store variasjoner i evnen til å metabolisere antidepressive legemidler og doseringen må derfor tilpasses individuelt (se avsnittet Farmakokinetikk og interaksjoner). Neste tiltak ved utilstrekkelig eller uteblitt effekt bør være å bytte til et legemiddel med en annen virkningsmekanisme (Evidensstyrke 3).

Det er viktig å kjenne til at ulike legemidler innenfor samme gruppe kan gi ulik behandlingseffekt og ulike bivirkninger hos en og samme pasient, selv om det ikke finnes noen forskjell mellom legemidlene på gruppenivå.

For de pasienter som ikke når full remisjon med monoterapi finnes flere alternativ. Et alternativ er å prøve kombinasjonsbehandling med tillegg av enten litium, mianserin eller mirtazapin til SSRI eller TCA. Imidlertid savnes stort sett evidensbasert dokumentasjon angående kombinasjonsbehandling (Evidensstyrke 2). Litium har best dokumentert tilleggseffekt, men behandlingen krever nøye monitorering med gjentatte plasmakonsentrasjonsmålinger. Et annet alternativ er å forsøke monoterapi med en uselektiv monoaminoksidasehemmer (fås på godkjenningsfritak) særlig ved atypisk symptombylde. Ikke-selektive MAO-hemmere bør ikke kombineres med andre antidepressiva, men kan kombineres med litium.



Spesifikk psykoterapi som tillegg til farmakologisk behandling, samt ECT kan overveies når kun farmakologisk behandling ikke gir effekt.

Behandlingsstart og dosering

For samtlige antidepressiva gjelder at dosen må individualiseres.

Pasienten og, i aktuelle tilfeller, pårørende må informeres nøye om legemidlets effekter og bivirkninger. Spesielt viktig er det å informere om muligheten for aktivering før heving av stemningsleiet inntre, noe som initialt kan øke risikoen for suicidal atferd. Det er også viktig å diskutere pasientens eventuelle tanker om og engstelser for at medisinene kan være avhengighetsskapende. Negative forestillinger om behandlingen kan påvirke behandlingssamarbeidet på en ugunstig måte.

Ettersom direkte observasjoner er viktige som komplement til pasientens egen rapport, er det hensiktsmessig med en kontroll senest etter sju til ti dager. Allment gjelder at legen bør være tilgjengelig for pasienten. Initiale bivirkninger som opptrer før forbedring av depresjonen inntre, kan redusere pasientens behandlingsmotivasjon. Tett telefonkontakt kan da forhindre at pasienten avslutter behandlingen på eget initiativ. Aktsomhet med tanke på suicidtanker er viktig. Enkelte pasienter kan i løpet av den første behandlingstiden utvikle en hypoman eller manisk tilstand. Behandlingen bør da revurderes og pasienten henvises til spesialist ettersom pasienten da har en bipolar sykdom.

Tydelig klinisk bedring kan ikke forventes før etter to til fire uker, i blant sees bedring først etter fire til åtte uker. Eldre pasienter har vanligvis en langsommere innsettende effekt av antidepressive legemidler.

Oppfølging av behandlingseffekten med MADRS anbefales. Foreligger ingen tegn til bedring etter tre til fire uker, kan dette bero på problem med behandlingsmotivasjon og etterlevelse. Bestemmelse av plasmakonsentrasjon kan overveies for å få informasjon om pasienten tar legemidlet som forskrevet. Ved god behandlingsetterlevelse bør en revurdere doseringen, alternativt legemiddelvalget, og ved behov fordype diagnostikken. Full effekt av den antidepressive behandlingen nås ofte ikke før etter to til tre måneder. Om pasienten ikke har blitt klinisk fullt restituert ved dette tidspunktet bør legemiddelvalget og doseringen revurderes på nytt, ettersom behandlingsmålet er full remisjon.

Behandling med ECT

ECT bør overveies når en forsinket behandlingseffekt blir vurdert til å innebære en risiko, som ved:

- Alvorlig depresjon med alvorlig suicidrisiko
- Alvorlig depresjon med psykomotorisk hemming
- Depressivt sykdomsbilde som domineres av psykotiske symptomer.

ECT kan med fordel også brukes som depresjonsbehandling ved:

- Høy alder
- Plagsomme bivirkninger av legemidler
- Somatiske komplikasjoner som for eksempel kardiovaskulær sykdom
- Depresjon post partum

Behandling av angst og søvnløshet ved alvorlig depressiv episode

De fleste pasientene har initiale angst- og søvnproblemer. Ved tydelige besvær bør et anxiolytikum og/eller hypnotikum (bensodiazepin eller lignende preparat) gis en kort periode.



Neuroleptika skal unngås. Vanligvis forsvinner angst og søvnforstyrrelser i takt med den kliniske forbedringen av depresjonen.

Vedlikeholdsbehandling

En ubehandlet depresjonsepisode varer ofte seks måneder eller lenger. Etter oppnådd symptomfrihet under legemiddelbehandling er risikoen for tilbakefall høy, om ikke behandlingen fortsetter med samme dose av legemidlet i minst seks måneder (Evidensstyrke 1). Forlengelse av behandlingen til et år reduserer risikoen for tilbakefall ytterligere. Etter denne tidsperioden (6-12 måneder) trappes legemidlet ned, forutsatt at pasienten fortsatt er symptomfri. Dersom depressive symptomer kommer tilbake, gjeninnsettes legemidlet i full dose og behandlingen fortsetter ytterligere et par måneder før det gjøres et nytt seponeringsforsøk, såfremt det ikke foreligger indikasjon for profylaktisk langtidsbehandling (se nedenfor).

Også etter vellykket elektrokonvulsiv behandling (ECT) bør farmakologisk vedlikeholdsbehandling gis. Dette er en utpreget spesialistoppgave, ikke minst i de tilfeller ECT har blitt gitt på grunn av uteblitt effekt av farmaka.

Residiv

Ved begynnende residiv skal behandling umiddelbart gjenopptas. En bør da velge full dose av det legemidlet som pasienten tidligere har respondert tilfredstillende på.

Langtidsprofylakse

Majoriteten av dem som opplever en første alvorlig depressiv episode rammes av ytterligere episoder. Det blir derfor ofte aktuelt med profylaktisk langtidsbehandling.

Profylakse ved unipolare syndrom

Indikasjoner for langtidsprofylakse:

To eller flere depresjonsperioder i løpet av en femårsperiode. Forekomsten av en eller flere av følgende risikofaktorer forsterker indikasjonen for langtidsprofylakse:

- sen debut (>60 år)
- tidlig debut (<20 år)
- tette residiv
- raskt innsettende symptomer
- alvorlige episoder (inklusive suicidalitet)

Det velges fortrinnsvis et legemiddel som pasienten tidligere har hatt god effekt av og tolerert godt. Samme dose anvendes ved langtidsprofylakse som ved akuttbehandling.

Generelle anbefalinger angående behandlingstidens lengde er vanskelig å gi. Beslutninger må baseres på en individuell vurdering og fattes i samråd med pasienten. Aktuelle studier av sykdommens naturlige forløp taler for at tilbakefallsrisikoen vedvarer uforandret gjennom mesteparten av livet. I visse tilfeller kan derfor behandlingen bli livslang.

Behandling av depresjon ved somatisk sykdom

Depressive symptomer er vanlige ved somatisk sykdom. En depressiv lidelse bør behandles med vanlige antidepressive tiltak, inkludert farmakoterapi og psykososiale tiltak. Effekten av antidepressive legemidler påvirkes ikke av somatisk sykdom (Evidensstyrke 2). Mindre antidepressiv effekt kan dog ses ved samtidig hypotyreose.



Depresjon kan også være et symptom på behandlingstrengende somatisk sykdom. Det er viktig å være klar over at mange legemidler kan gi depressive symptomer som bivirkning. SSRI-preparatene er vanligvis førstehåndsalternativ også ved samtidig somatisk sykdom. Risikoen for interaksjoner med andre legemidler som pasienten bruker må alltid tas i betraktning.

Behandling av depresjon hos eldre

Det er vanlig med depressive symptomer hos mennesker i høy alder. Prevalensen er beregnet til ca 15 % i en befolkning over 65 år. Ved somatisk sykdom er frekvensen dobbelt så høy som dette. Ved Alzheimers sykdom og vaskulær demens forekommer depressive symptomer hos 50 % av pasientene.

Med stigende alder øker frekvensen deprimerede pasienter som ikke oppfyller alle kriterier for alvorlig depressiv episode. Til tross for dette kan symptomene være så uttalte at de krever behandling. Depresjoner hos eldre viser ofte et mer langvarig forløp, mens anfallsvis depressive episoder er mindre vanlige i høy alder. Symptomene er ofte mindre tydelige og diagnosen vanskeligere å stille enn hos yngre. Det er viktig å skille en depresjon fra manglende evne til å kontrollere følelser, noe som er vanlig ved for eksempel hjerneskader, der gråt hurtig kan veksle med oppstemthet. Apati forårsaket av organisk skade/sykdom i CNS kan også forveksles med depresjon. Bildet ved depresjon i høy alder preges ofte av håpløshetsfølelse, angst eller uro. Ofte finnes et hypokondrisk preg og søvnproblemer er vanlige.

Dokumentasjonen når det gjelder antidepressiv behandling av personer over 80 år, er svært begrenset til tross for at bruken av antidepressiva er størst hos denne gruppen. Depresjon hos eldre residerer ofte, men residiv kan forhindres av fortsatt behandling. I visse tilfeller bør en allerede etter én episode overveie profylaktisk langtidsbehandling.

For eldre anbefales som førstevalg et legemiddel i SSRI-gruppen (Evidensstyrke 2). Siden eldre ofte også bruker andre legemidler er det særlig viktig å velge et preparat med så få interaksjoner som mulig. Som regel bør en lav initialdose brukes.

Mirtazapin og mianserin mangler antikolinerge effekter og kan prøves ved terapivikt eller når sederende og/eller appetittstimulerende effekter etterstrebes. Venlafaksin har vist effekt hos eldre og kan prøves når SSRI ikke har gitt tilstrekkelig effekt. Effektdokumentasjonen er ikke like omfattende som for SSRI og bivirkninger som forhøyet blodtrykk kan være problematisk. Trisykliske antidepressiva bør unngås på grunn av de antikolinerge effektene som har en negativ innvirkning på kognitive funksjoner (Evidensstyrke 2), selv om den antidepressive effekten er sammenlignbar med effekten av SSRI (Evidensstyrke 2).

Elektrokonvulsiv behandling bør overveies ved alvorlige og/eller terapirefraktære depresjoner. Ved ECT hos eldre ses en økt risiko for en hurtig forbigående konfusjon, framfor alt ved samtidig hjerneskade, men dette utgjør ingen kontraindikasjon for behandling.

Forbedringen skjer langsommere hos eldre enn hos yngre (Evidensstyrke 2). Fortløpende vurdering av behandlingens effekt må gjøres, gjerne med symptomvurderingsskala, eksempelvis CSDD (se Appendix). Ved langvarig sykdom eller samtidig hjerneskade bør profylaktisk langtidsbehandling overveies allerede ved behandlingens start.

Behandling ved samtidig personlighetsforstyrrelse

Pasienter med depresjon har ikke sjelden ekstreme personlighetstrekk eller en personlighetsforstyrrelse, framfor alt av borderline og fobisk type (for definisjon se bakgrunnsdokumentasjonen). Pasientgruppen kjennetegnes av å være vanskelig å behandle og



av at etterlevelsen ofte er mangelfull. Det er dog viktig at også denne pasientgruppen får behandling for sin depresjon selv om det kan by på spesielle problemer. Bipolar forstyrrelse type II bør utelukkes ettersom den forutsetter en annen type behandling. I de tilfeller der borderline personlighetsforstyrrelse er primær og depresjon er en komplikasjon, kan spesifikk psykoterapi være aktuelt.

I denne pasientgruppen ses en økt risiko for intoksikasjoner og i visse tilfeller en økt følsomhet for bivirkninger. Ut fra en begrenset dokumentasjon framstår SSRI-preparatene som best egnet depresjonsbehandling også hos denne pasientgruppen.

Behandling ved samtidig annen psykisk sykdom

Annen psykisk sykdom er vanlig ved depresjon og behandling av depresjonen kan vanskeligjøres ved at det foreligger en eller flere andre sykdommer samtidig. Det er viktig at skille de ulike tilstandene fra hverandre, for å kunne gi optimal behandling og forutsi prognosen.

Depresjon ved angstlidelser

Ved legemiddelbehandling av depresjon ved samtidig angstlidelse bør en velge et antidepressivt legemiddel med dokumentert effekt på angstlidelse, f.eks. visse SSRI-legemidler, venlafaksin eller klomipramin. Legemiddelbehandling av depresjonen gjør ofte den kompletterende ikke-farmakologiske behandlingen som mange angstlidelser krever, lettere.

Depresjon ved schizofreni

Omkring halvparten av alle pasienter med schizofreni som behandles utenfor sykehus, oppgir plager som angst og depresjon. Depressive symptomer ved schizofreni kan gjenspeile pasientens innsikt i sin livssituasjon, høre til grunnsykdommen eller skyldes den antipsykotiske behandlingen, og behøver således ikke alltid å føre til antidepressiv medisinerings. Differentialdiagnostiske vanskeligheter kan forekomme ved at negative symptomer som nedsatt følelsesmessig kontaktevne, ordknapphet, tretthet, tilbaketrekking fra omgivelsene, apati og ubesluttosomhet kan inngå i sykdomsbildet.

En diagnostisert depressiv lidelse ved schizofreni kan forsøksvis behandles med antidepressive legemidler samtidig med fortsatt antipsykotisk behandling. Ved antidepressiv behandling i stabil fase av psykosen viser flere kontrollerte studier god effekt uten forverring av de psykotiske symptomene. Eventuelt bytte til et moderne antipsykotisk legemiddel kan være en strategi. Det bør noteres at flere antidepressive legemidler kan hemme nedbrytningen av antipsykosemidler.

Depresjon ved misbruk og avhengighet

Depressive symptomer forekommer ofte ved misbruk og avhengighet og kan forsterke selvmordsrisikoen. Ca 10-15 % av alkoholavhengige personer lider av depresjon. Depresjonen kan både være primær (oppstå før misbruket) eller sekundær (utløses av misbruket). I tidlig abstinensfase ses regelmessig sekundære depressive symptomer som vanligvis går over spontant. Pasienter med samtidig misbruk og depresjon krever behandling for begge tilstandene. Behandling med antidepressive legemidler har effekt ved både primær og sekundær depresjon, men forutsetter at misbruket har opphørt (Evidensstyrke 1). Antidepressive legemidler har ingen direkte effekt på misbruket.



Behandling av depresjon ved graviditet

Depressive tilstander forekommer under graviditet med en frekvens på 10-20 % .

Følgene av en ubehandlet depresjon som oppfyller kriteriene for alvorlig depressiv episode hos en gravid kvinne, må veies opp mot eventuelle ugunstige legemiddeleffekter på fosteret. Behandlingen må derfor alltid skje i samråd med kvinnen.

Det er ikke vist at behandling med antidepressive legemidler under graviditeten øker risikoen for misdannelser hos barnet (Evidensstyrke 2). For mange av de nye midlene er dog dokumentasjonen begrenset.

Blant SSRI-preparatene er fravær av teratogen effekt best dokumentert for fluoksetin. Det finnes ingen grunn til å foretrekke trisykliske antidepressiva framfor SSRI hos gravide kvinner.

Behandling i den siste delen av graviditeten kan medføre kortvarige (1-2 uker) adaptasjonsforstyrrelser, for eksempel irritabilitet, skriking og søvnproblemer hos det nyfødte barnet. Til tross for dette anbefales det ikke å seponere legemidlet før fødselen på grunn av risikoen for tilbakefall av depresjon hos moren.

Ingen ugunstige langtidseffekter på barnet har vært påvist, men dokumentasjonen er mangelfull.

Behandling av depresjon etter fødselen og under amming

Depresjon av varierende alvorlighetsgrad forekommer hos 10-20 % av nyforløste kvinner. For pasienter som oppfyller kriteriene for alvorlig depressiv episode bør antidepressiv behandling overveies. Risikoen for depresjon er økt hos kvinner som tidligere har hatt depresjon.

De positive effektene av amming blir vanligvis vurdert til å være større enn den beskjedne risikoen antidepressiv behandling av moren representerer for barnet. Også i denne situasjon er det viktig at risikovurderingen skjer i samråd med kvinnen. Med bakgrunn i klinisk erfaring anbefales SSRI som førstevalg (Evidensstyrke 3). Paroksetin og sertralin utskilles i morsmelk i mindre grad enn øvrige legemidler i denne gruppen. Den kliniske relevansen av disse forskjellene er likevel uklar. For venlafaksin, mirtazapin, mianserin og reboksetin er kunnskapen ennå begrenset. Litium utskilles i morsmelk i slik mengde at ugunstige effekter på barnet ikke kan utelukkes.

ECT er et behandlingsalternativ ved alvorlig depresjon i post partumperioden.

Faglig redaktør: Magnhild Berge, cand.med.

magnhild.berge@legemiddelverket.no

**Deltakerliste**

Senior expert Jane Ahlqvist-Rastad
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Sverige

Allmänläkare Kerstin Asplund
Kvinnohälsan
Box 601
832 23 Frösön
Sverige

Professor Björn Beermann
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Sverige

Seniorrådgiver Magnhild Berge
Statens legemiddelverk
Sven Oftedals vei 8
0950 Oslo

Projektsamordnare Christina Brandt
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Sverige

Docent Lisa Ekselius
Inst för neurovetenskap, psykiatri
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala
Sverige

Professor Elias Eriksson
Avd för farmakologi
Göteborgs Universitet
Box 431
405 30 Göteborg
Sverige

Avd sjef Trond Fjetland Aarre
Nordfjord psykiatrisenter
Sjukehusvegen 9
6770 Nordfjordeid

Specialistläkare Barbro Gerdén
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Sverige



Spes allmen med Hilde Beate Gudim
Skui Legekantor
Skuiløkka 17
1340 Skui

Dr Karin Hedenmalm
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Sverige

Med dr Lars Johnson
Norra Stockholms Psykiatri
Affektivt centrum
S:t Görans sjukhus
112 81 Stockholm
Sverige

Docent Ingvar Karlsson
Äldrepsyk
Minnesrelaterade sjukdomar
SU Mölndal
431 80 Mölndal
Sverige

Distr läk, universitetslektor Ingvar Krakau
Centrum för allmänmedicin.
Borgmästarvillan KS
171 76 Stockholm
Sverige

Med dr Jöns Lundmark
Neuropsyk diagnoseteamet
Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm
Sverige

Professor Lars von Knorring
Inst för neurovetenskap, psykiatri
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala
Sverige

Statistiker Hans Melander
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Sverige

Universitetslektor Björn Mårtensson
Psykiatricentrum
Karolinska universitetssjukhuset Solna
171 76 Stockholm
Sverige



Cand. Pharm Marianne Møller
Institut for Rationel Farmakoterapi
Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S.
Danmark

Överläkare Håkan Odeberg
Psykiatriska kliniken
Kullbergska sjukhuset
641 22 Katrineholm
Sverige

Konsulent Heidi Reinnel
Statens legemiddelverk
Sven Oftedals vei 8
0950 Oslo

Professor Olav Spigset
Avd. for klinisk farmakologi
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

Specialist i psykiatri Sten Thelander
SBU
Box 5650
11486 Stockholm
Sverige

Avd overlege Elisabeth Tjøra
Sykehuset Innlandet HF Gjøvik
Kyrre Grepps gate 11
2819 Gjøvik

Professor Lil Träskman-Bendz
Verksamhetsområde Psykiatri
Universitetssjukhuset
221 85 Lund
Sverige

Professor Hans Ågren
Psyk kliniken
Karolinska univ sjukhuset Huddinge
141 86 Stockholm
Sverige

Professor Marie Åsberg
Psykiatricentrum
Karolinska universitetssjukhuset Solna
171 76 Stockholm
Sverige

Interessekonflikter:

Deltakerne har oppgitt eventuelle interessekonflikter og innsyn i disse kan fås ved henvendelse til Statens legemiddelverk.