

# Depression

[hakan.jarbin@regionhalland.se](mailto:hakan.jarbin@regionhalland.se)

2024-01

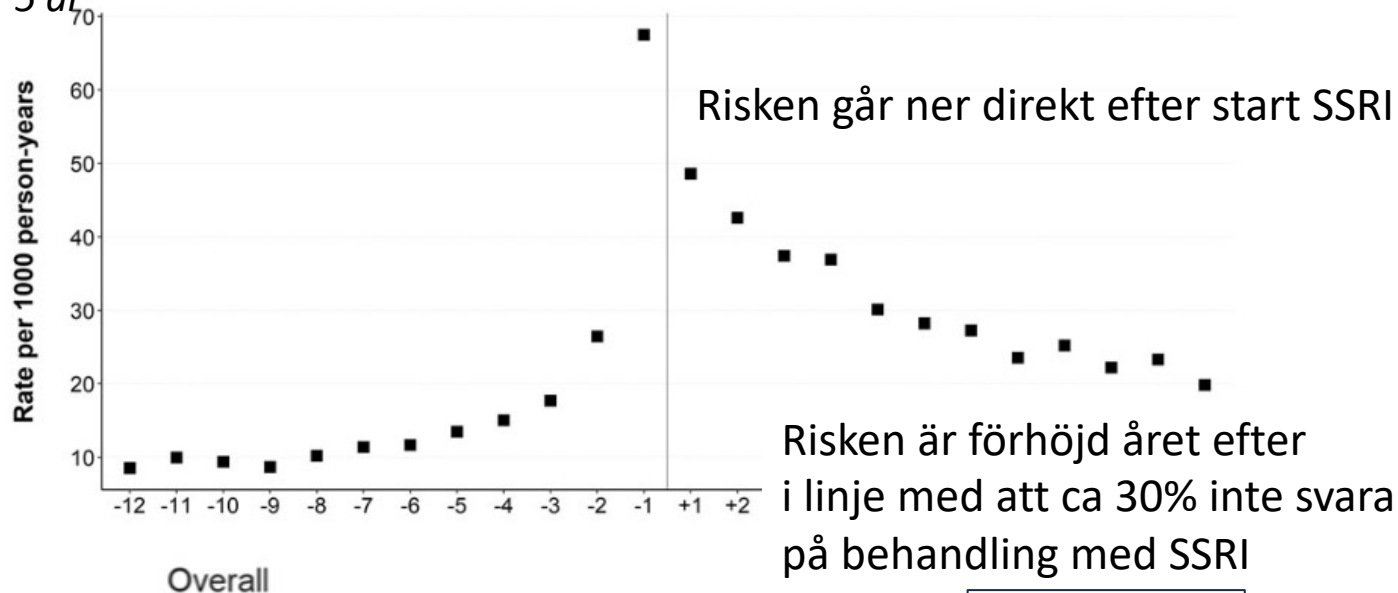
# Risken för suicidförsök är störst månaden före SSRI

Man analyserade register för personer 6-59 år (n=538.577) som fått SSRI 2006-2013 varav 6-17 åringar (n=31.280) och undersökte frekvens av suicidförsök under året före och efter SSRI men även efter 5 år.

Andel med s-försök var  
1,2% året före  
1,3% året efter  
4,4% inom fem år

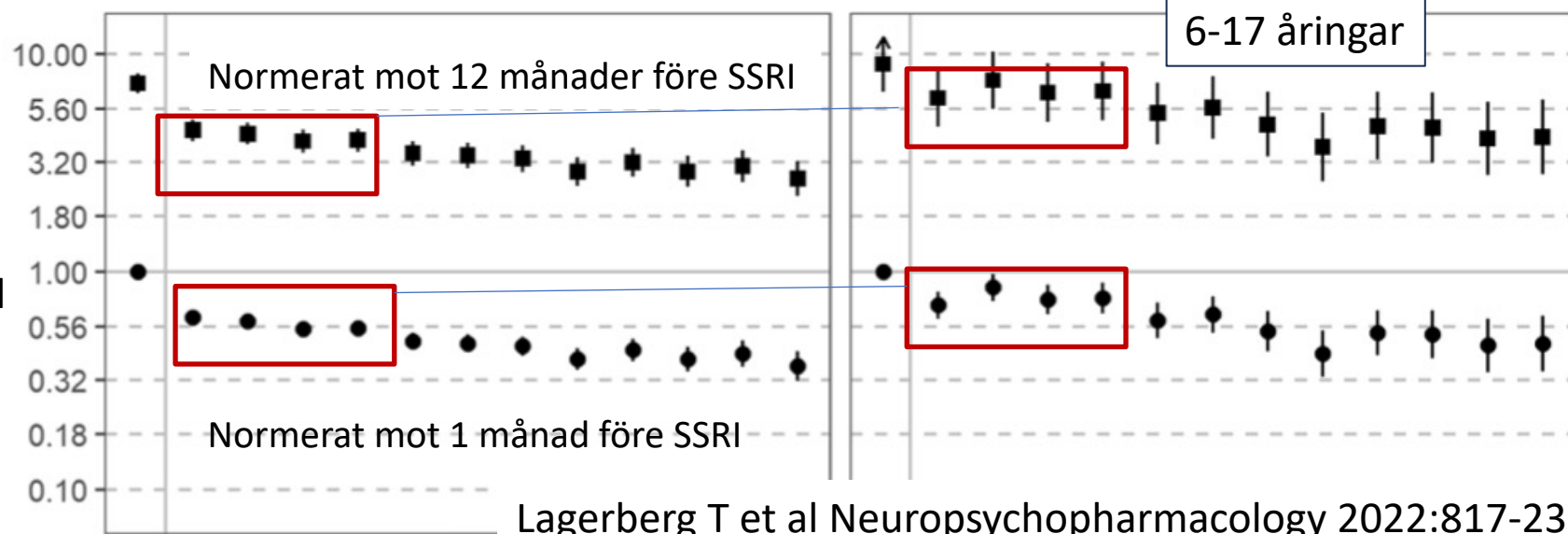
Andel med suicid var  
0,1% året efter  
0,3% inom fem år  
Män risk x2,5

Bland SSRI var skillnader små  
Bäst för escitalopram o fluoxetin (också 6-17 åå)



Man noterar att minskningen av suicid försök var non-sign men ändå lägre uttalad bland 6-17 åringar.....

Så riskminskning mindre tydlig för BUP fast BUP är mer restriktiva med läkemedel så sannolikt sämre patienter som får SSRI



**BUDSKAPET** Risken för s-försök minskar på BUP efter insättning av SSRI men är fortsatt förhöjd under 1 år. Håll koll!!!

# Risken för s-försök efter dep o SSRI är förhöjd, särskilt 6-17 åå

Man analyserade register för personer 6-59 år (n=162.267) som fått SSRI 2006-2018 i Stockholm varav 6-17 åringar (n=10.922) och undersökte frekvens av suicidförsök under året efter SSRI för de som fått dep diagnos och SSRI (n=1760, 6-17) och bara fått dep diagnos (n=9162, 6-17)

Det fanns en ökad risk för s-försök för de 6-17 åri som startat SSRI men inte alls efter 25 åå.

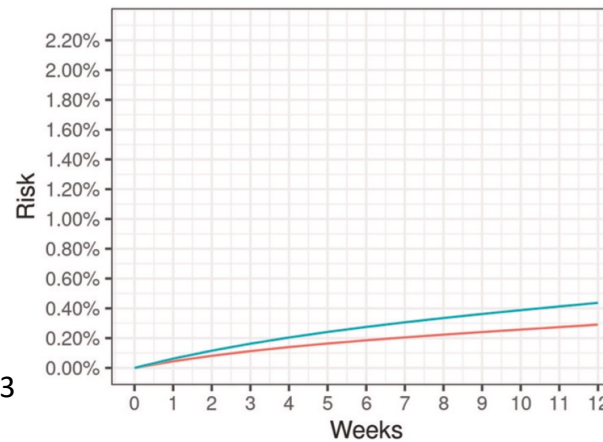
Detta kan spädas på av att bara de mer deppiga startar SSRI i BUP ålder medan vårdcentral ofta startar SSRI mer lättvindigt på vuxna dvs patienter med lägre risk

Pojkar 6-17 hade lägre riskökning än flickor, RR 1,7 vs 3,3 medan ingen könsskillnad i andra åldrar

Personer med tidigare suicidförsök hade ökad risk för suicidförsök men då ingen skillnad av SSRI

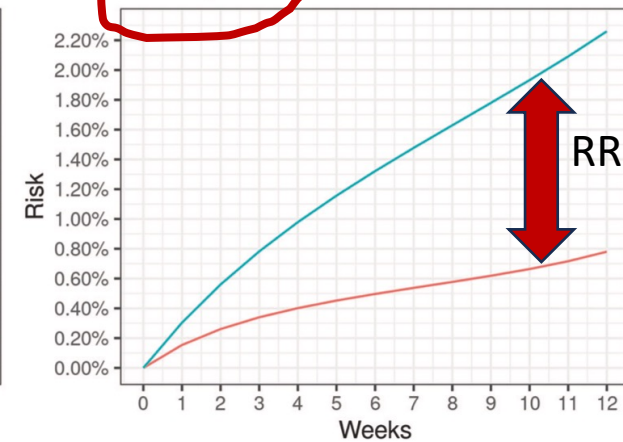
**BUDSKAPET** BUP behöver vara på tå ang risken för suicidförsök efter SSRI och den är förhöjd, kan vara orsakat av SSRI och/eller av selektion. I linje med fynd från RCT med ökad suicidalitet

Overall



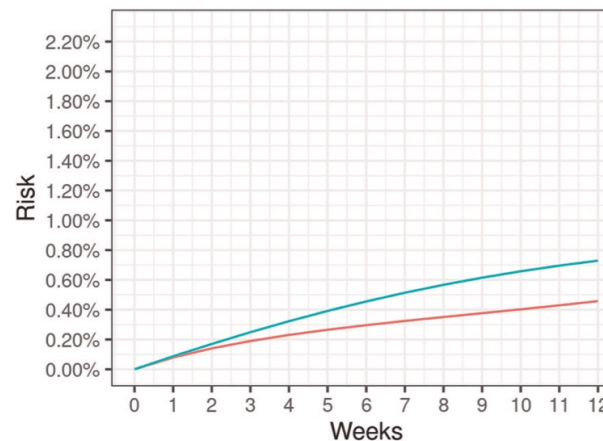
SSRI initiator: — 0 — 1

06-17 years



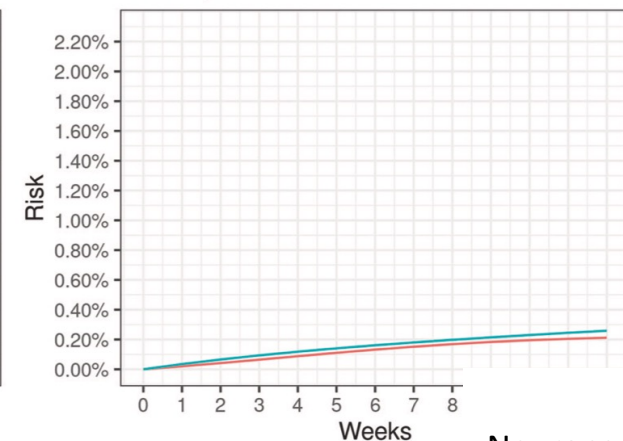
SSRI initiator: — 0 — 1

18-24 years



SSRI initiator: — 0 — 1

25-39 years

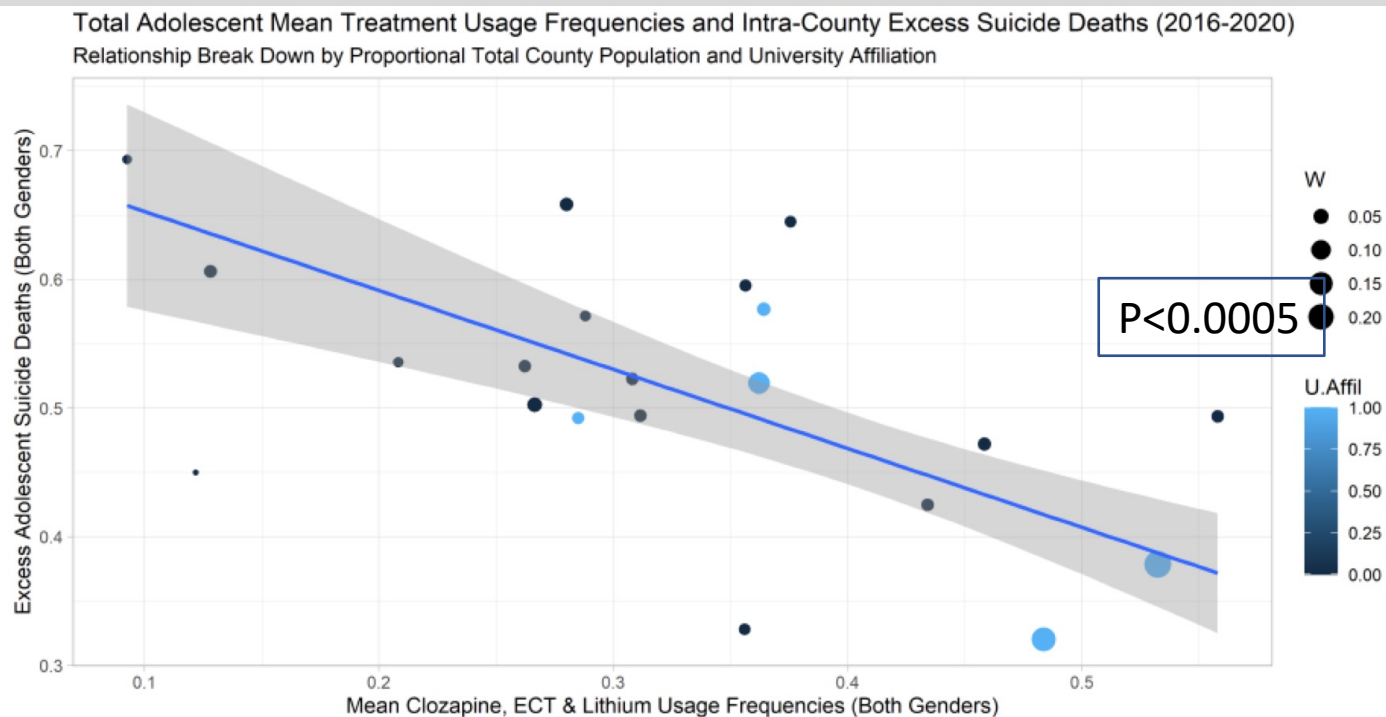


SSRI initiator: — 0 — 1

# Litium, klozapin och ECT verkar skydda mot självmord på BUP

Dödstal i självmord för 15-19 åringar i samtliga 21 svenska regioner under åren 2016-2020 normerades mot suicidtal hos 20-24 åringar (för att kontrollera för skillnader i sociodemografi) och jämfördes med förskrivningen av litium och klozapin samt användning av ECT.

Korrelation mellan förhöjda suicidtal (y-axeln) och normerad användning av li/kloz/ECT (x-axel)



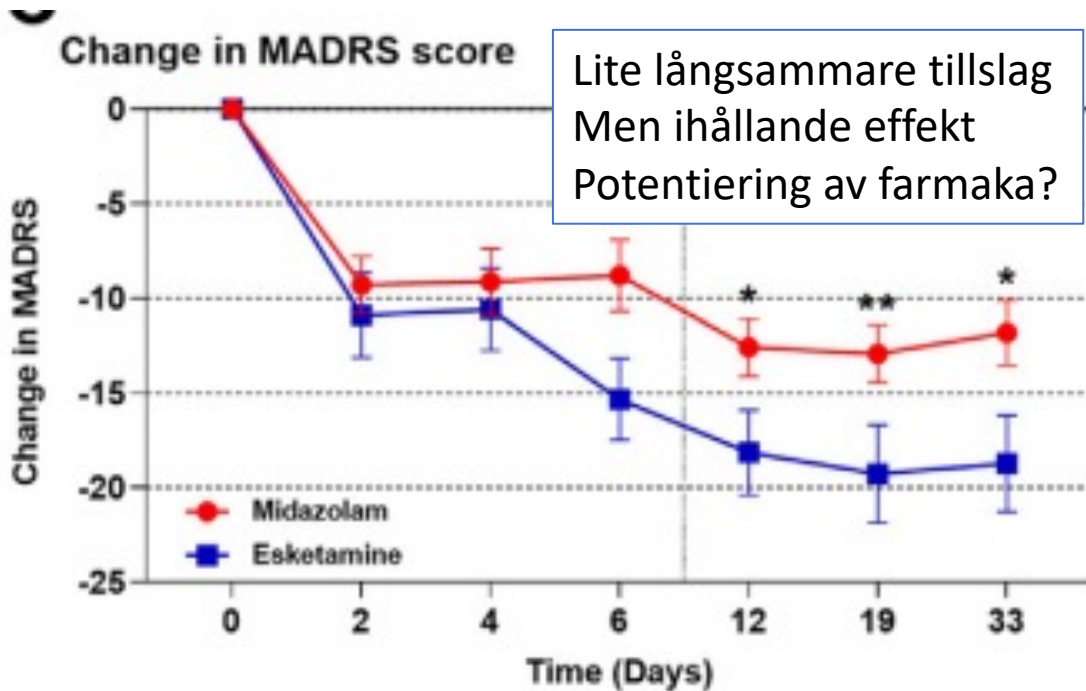
Regioner där BUP använder mer litium klozapin och ECT har färre självmord. I linje med att dessa behandlingar minskar suicid bland vuxna.

**BUDSKAPET: BUP behöver inte bara klara volym och vårdgaranti utan även ge adekvat vård till de sjukaste. Vården är ojämlik till svårt sjuka på BUP**

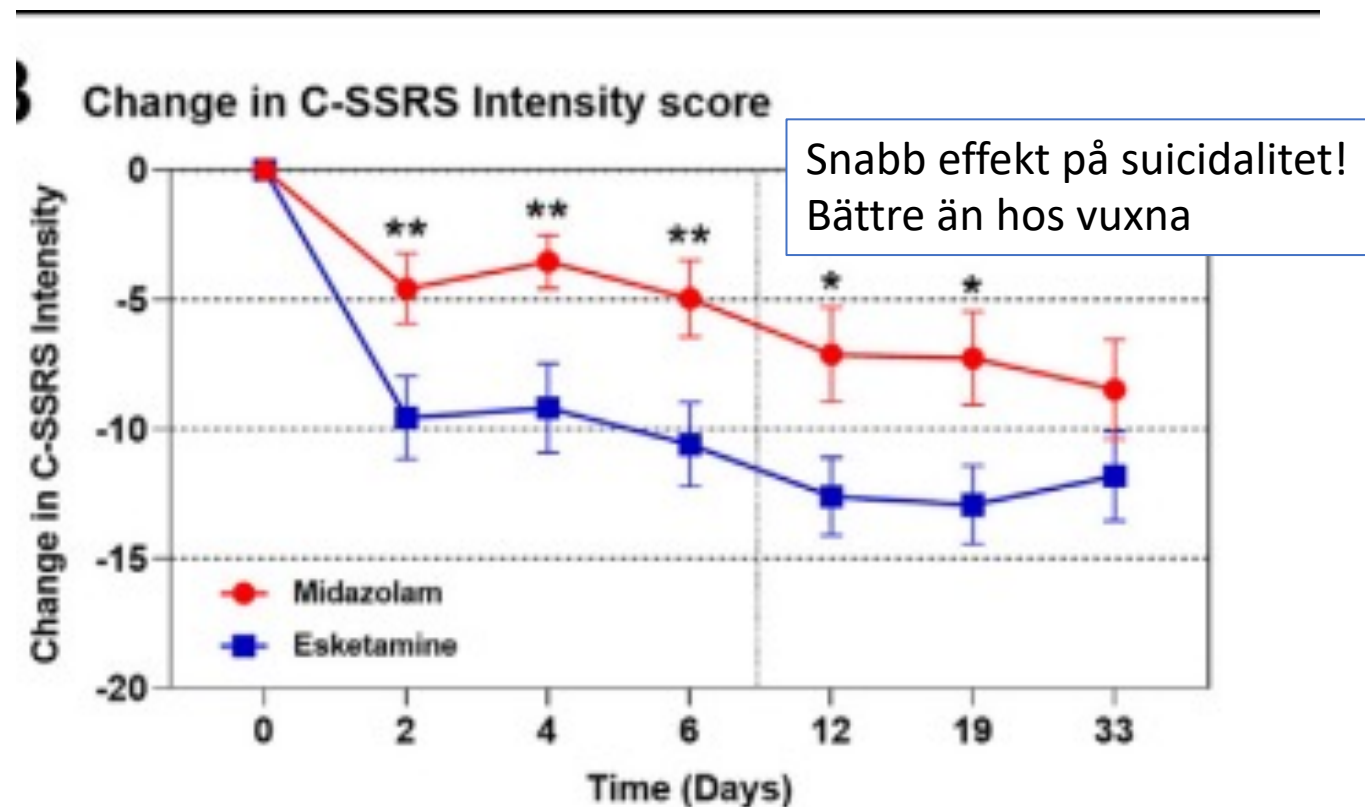
# iv Esketamin förbättrade ungdomar med depression och suicidalitet

Tonåringar (n=54) på 14,7 (sd 1,3) år och 90% flickor som var inlagda och hade MDD m suicidalitet men inget tidigare/aktuellt suicidförsök fick under fem dagar tre injektioner av antingen 1. Esketamin (0,25 mg/kg) eller 2. midazolam (0,02 mg/kg) upptill övrig behandling. Man mätte med Columbia suicidskala + MADRS under 1 mån.

2/3 hade sin första depression med duration 1,75 (sd 1,1) år, De hade normalt BMI på 20, rökte sällan (1/10) och inget missbruk  
Alla stod på antidepressiv medicin varav 85% SSRI, 2/3 på neuroleptika, 2/3 på benso, ¼ på stabiliserare.



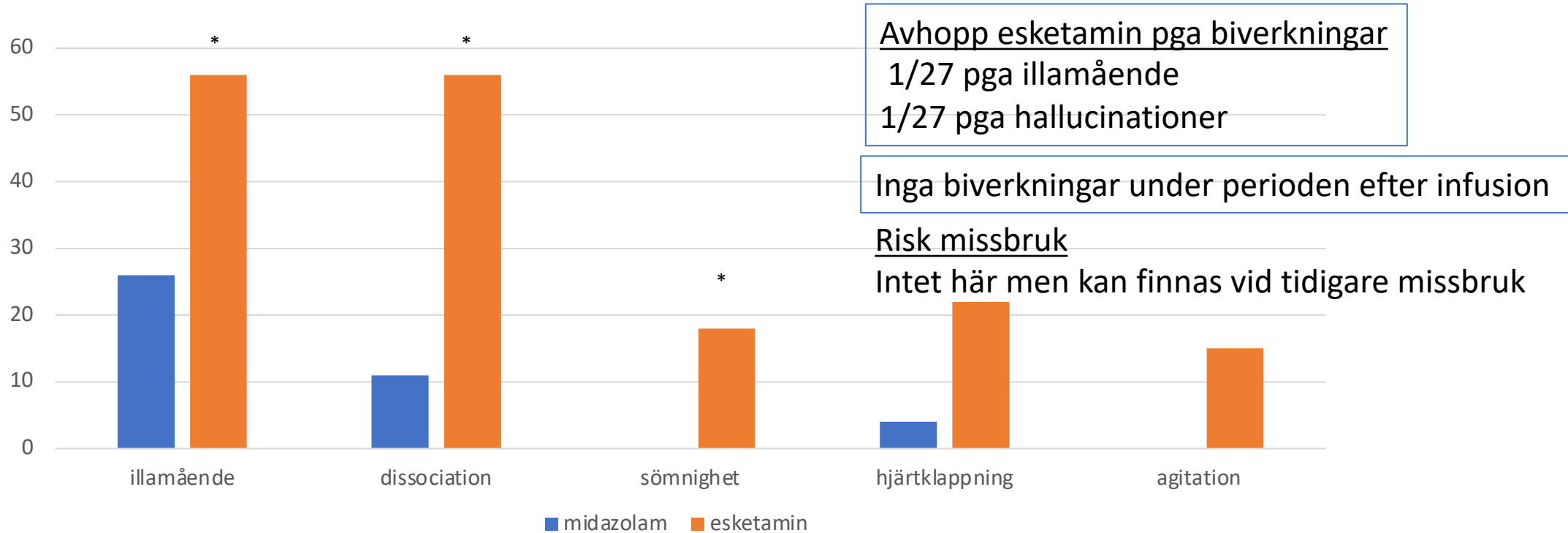
MADRS remission 1 månad  
Esketamin 46%  
Midazolam 13%



# iv Esketamin tolererades ganska väl

Tonåringar (n=54) på 14,7 (sd 1,3) år och 90% flickor som var inlagda och hade MDD m suicidalitet fick under fem dagar tre injektioner av antingen 1. Esketamin (0,25 mg/kg) eller 2. midazolam (0,02 mg/kg) upptill övrig behandling. Man mätte med Columbia suicidskala + MADRS under 1 mån.

2/3 hade sin första depression med duration 1,75 (sd 1,1) år, De hade normalt BMI på 20, rökte sällan (1/10) och inget missbruk  
Alla stod på antidepressiv medicin varav 85% SSRI, 2/3 på neuroleptika, 2/3 på benso, ¼ på stabiliserare.



**BUDSKAPET Esketamin får här stöd av 2a RCTn och Kan ta plats före ECT vid allvarlig depression Men ännu oklart kognitivt och risk missbruk samt långsiktigt**

# ECT vs ketamin i svensk studie på vuxna

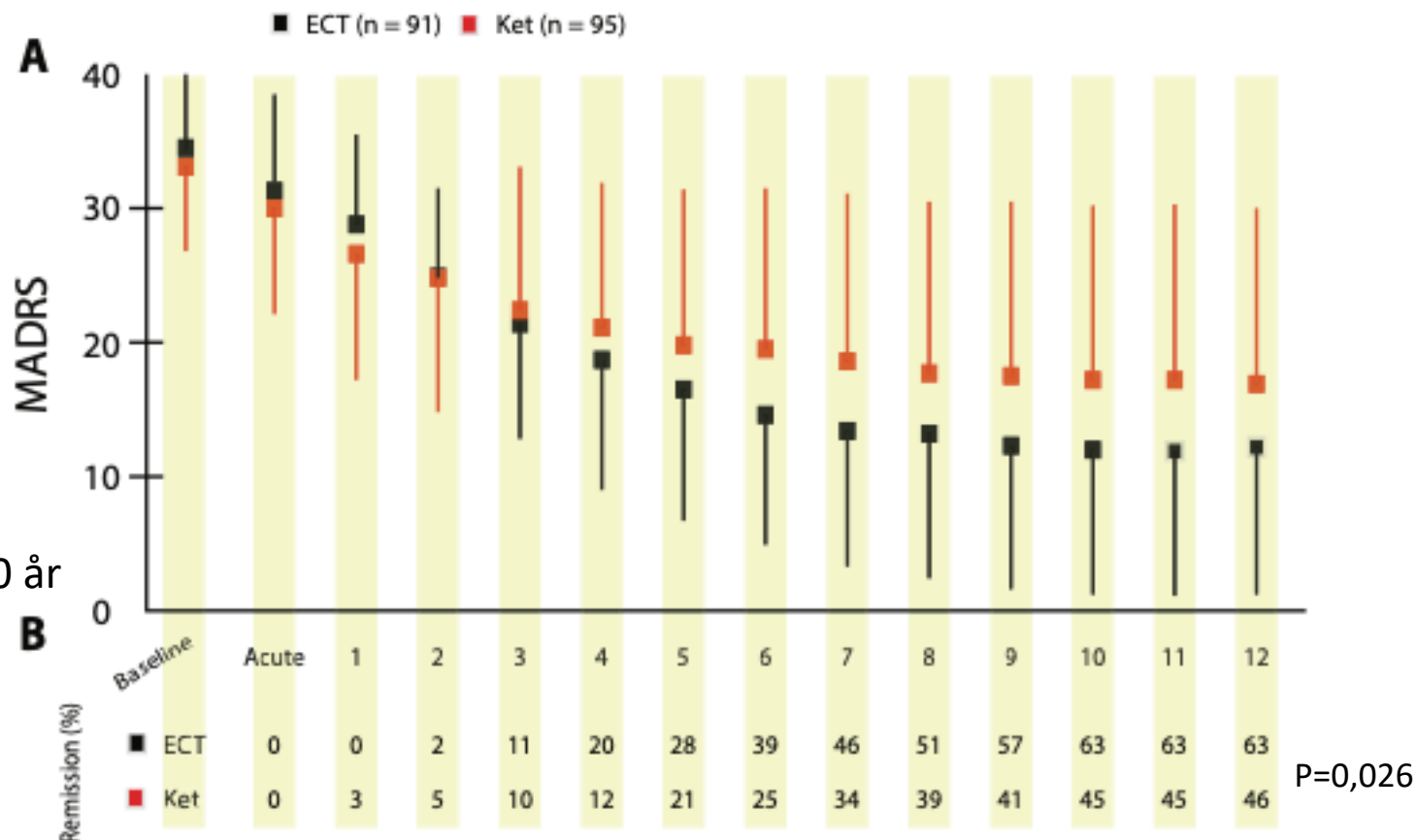
Vuxna patienter n=186 inlagda för depression fick antingen ECT eller ketamin iv 0,5 mg/kg i max 4 veckor

2/3 kvinnor, ålder 52 sd 18 år med i snitt 3 episoder där de flesta hade antidep farmaka men även annat

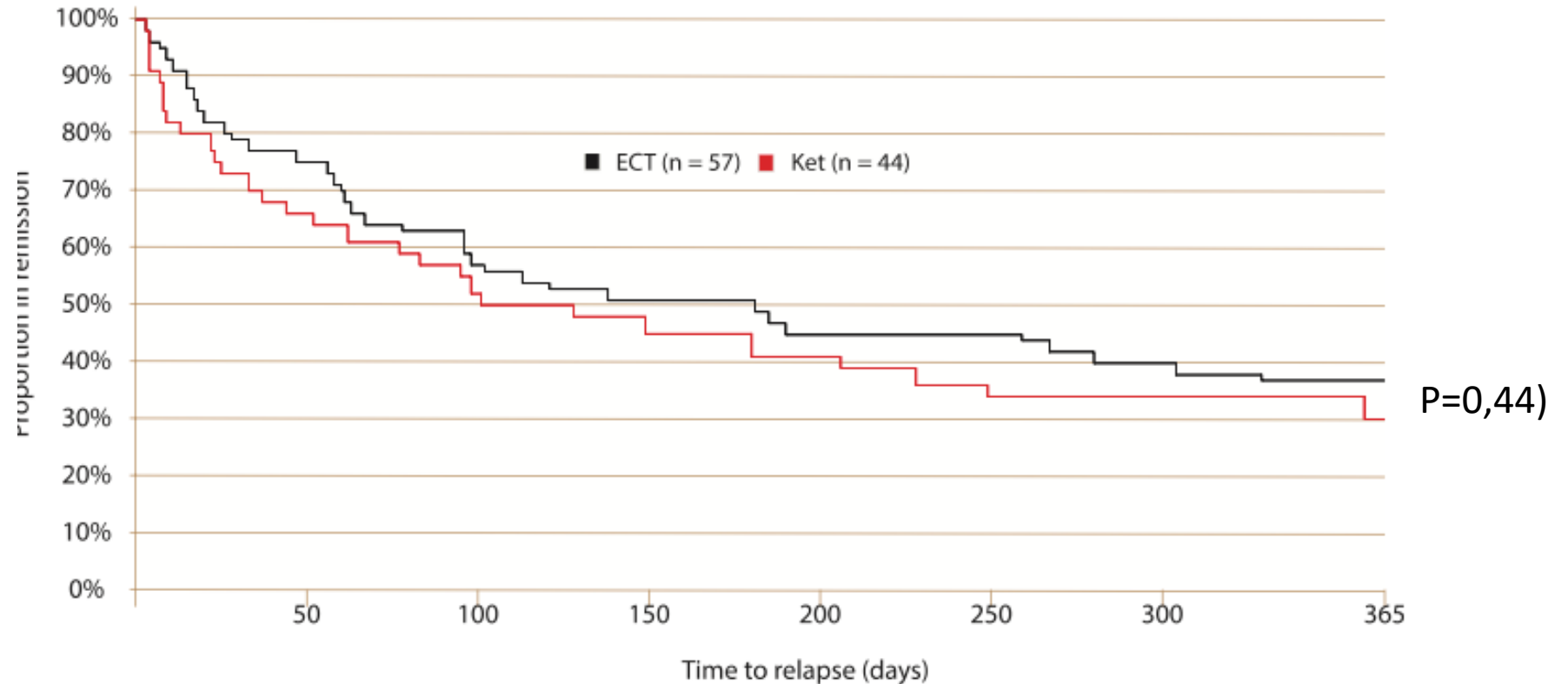
Man behövde median 6 behandling för både ECT och ketamin. Den

Äldre patienter svarade bättre på ECT medan yngre svarade likvärdigt.

Ketamin gav remission hos 61% av de <50 år men bara i 37% hos de >50 år



# Återfall 1 år samma för ketamin och ECT





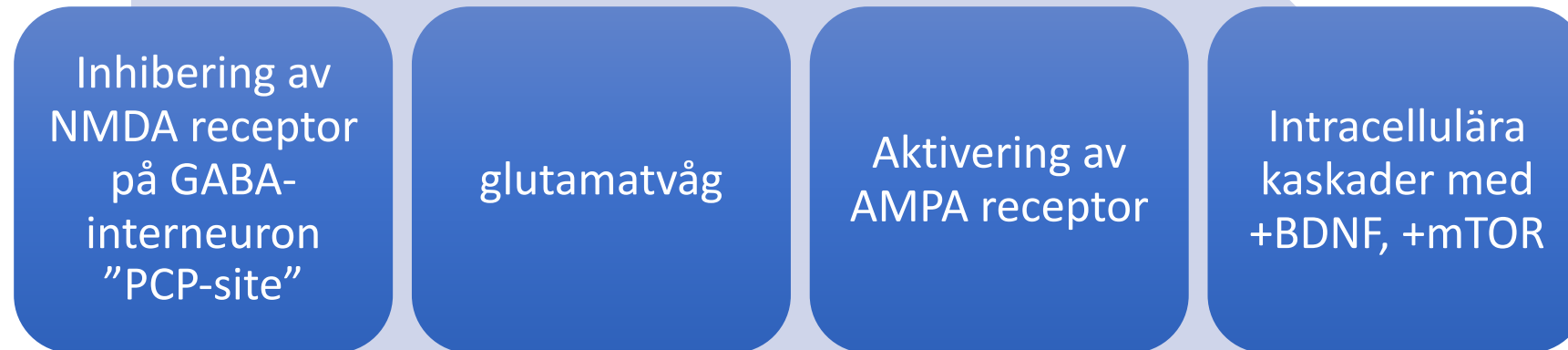
# Biverkningar vuxna ECT vs ketamin

- Ketamin mest inom samma dygn
  - Eufori, dissociation, ångest, affektlabilitet, vilket medförde viss dropout
  - Yrsel, dubbelseende, muntorr,
- ECT även besvär efter 1a dygnet
  - Amnesi, huvudvärk, muskelvärk
  - Några angav amnesi även efter ett år

BUDSKAPET Ketamin börjar samla ihop evidens till att bli ett alternativ till ECT och var likvärdigt för de 18-50 år gamla. Både antal behandlingar, remission för yngre och risk recidiv var likvärdigt.

# Ketamin verkar via glutamat

*Internationell panel av 25 experter utformade konsensusdokument om ketamin/esketamin till vuxna med behandlingsresistent depression.*



**NMDA** (N-metyl-D-aspartat) och **AMPA**  $\alpha$ -amino-3-hydroxi-5-metyl-4-isoxazol-propansyra) är jonkanalkopplade receptorer för glutamat.

**BDNF** (Brain-derived neurotrophic factor) är ett signalprotein som agerar som nervtillväxtfaktorer  
**mTOR** ("mammalian/mechanistic target of Rapamycin") är ett serin/treonin-kinas av betydelse för processer som styr tillväxt, hälsa, sjukdom och åldrande

Dessutom kan effekten ske genom att

- 1/ dämpa subgenualACC;
- 2/ aktivering av opioid-rec
- 3/ via andra receptorer som sigma, Na, Ca

# Ketamin till vuxna – vad gäller

*Internationell panel av 25 experter utformade konsensusdokument om ketamin/esketamin till vuxna med behandlingsresistent depression.*

## Indikation

- Säkerställd behandlingsresistent depression men ej psykosjukdom
- Undvik med levaxin eller cs
- Försiktighet vid hypertoni

## Utförande

- Kolla urintox vb.
- Hjärt-, O<sub>2</sub>-, EKG övervakning
- kompetens akut hjärtintervention
- Monitorerad till stabil och ej dissociativ

## Duration

- Normalfallet 4 veckor med esketamin
- Kan behöva ges underhållsdos var 1-2 veckor men data finns bara för ett års behandling

# Ketamin till vuxna –konklusion

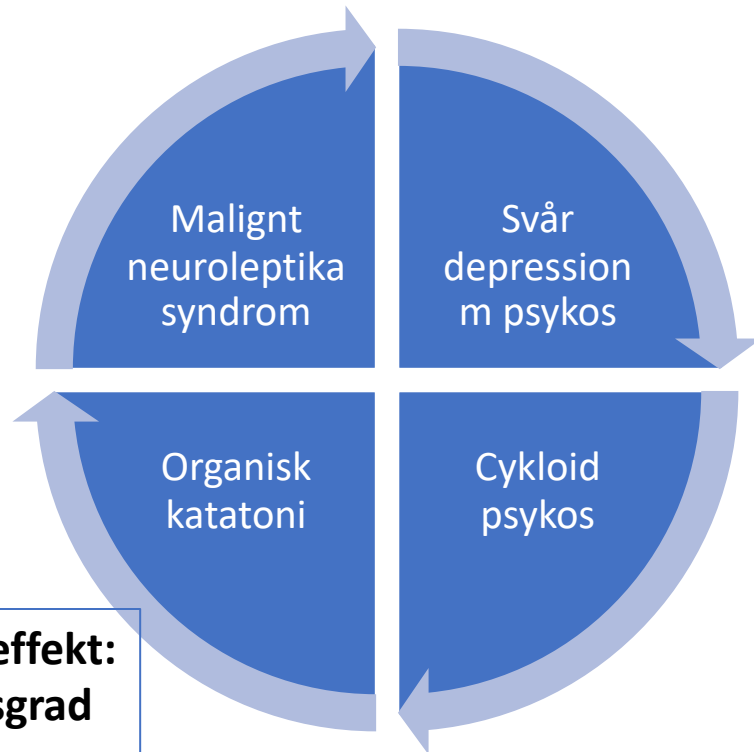
*Internationell panel av 25 experter utformade konsensusdokument om ketamin/esketamin till vuxna med behandlingsresistent depression.*

- Öppnar ny väg för behandling
- Risker särskilt sensitisering till substansbruk
- Kombination med psykosocial behandling utvecklas
- Ska användas enbart vid center med kompetens

BUDSKAPET (Es)ketamin är på väg till BUP  
men först krävs 1 års studie och mer data på  
säkerhet och risk för sensitisering till missbruk

# ECT på BUP – När då?

## 1. 1a handsbehandling



### Faktorer för effekt:

- Svårighetsgrad
- Ärftlighet
- Episodicitet

## 2. Stark indikation

- Svår depression
- Mani med/utan psykos

## 3. Övervägas:

- Rec medelsvår depression
- Schizofreni
- Schizoaffektivt syndrom

# ECT på BUP – Hur då?

## Förberedelser

- Lab: Hb, krea, Na, K
- Somatiskt status
- Vid kroppslig sjukdom ex diabetes samråd m narkos
- Info om
  - anterograd amnesi för serien+2 veckor
  - Ingen retrograd amnesi (inlagrade minnen ligger kvar och förmågan till minnesinlagring återställs)
  - Läkemedel kan ge minnesproblem!

## Genomförandet

- Svårt sjuk = starta bilateralt x3 annars unilateralt
- Oftast märks effekt efter 3 ECT
- Utvärdering efter 6 ECT och då avbryta om ingen effekt ses
- Serien 5-12 styck, tills effekt planat ut
- Effekt kommer ”utifrån och in” dvs
  - 1st psykomotorik, sömn
  - senare kognition och emotion
- Om ej effekt, fundera!
  - Tillräcklig (15-60 sekunders) kramp?
  - Rätt diagnos?

# ECT på BUP –fortsättningen?

## Justerad läkemedelsbehandling



LITIUM?



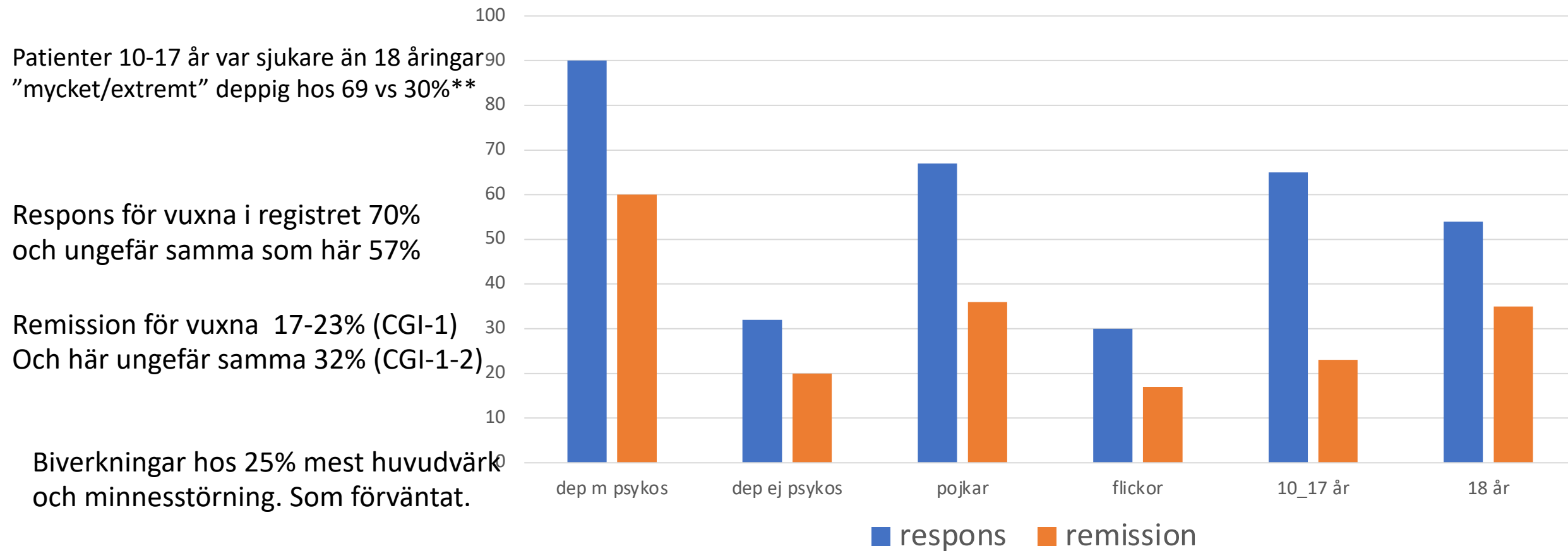
ANNAN FÖRSTÄRKT  
DEP BEHANDLING

## Fortsättningsserie ECT

- Om sjukdomstillfället varit särskilt svårt så kan man glesa ut ECT till varje vecka x2, varannan vecka x2, var 3e vecka x2 till 6 månader

# ECT inom BUP Sverige

Man använde ECT registret under 5 år för åldersgruppen 10-18 år dvs ett år inom vuxenpsykiatri för att beskriva användning, indikation, respons och remission samt biverkningar



**BUDSKAPET ECT ger samma resultat på BUP som bland vuxna  
Men på BUP startas ECT sällan eller inte alls**

Rask O et al European Child & Adolescent Psychiatry 2022  
<https://doi.org/10.1007/s00787-022-02123-2>



# Socialstyrelsen rekommendation om ECT från 2017 – prio 1

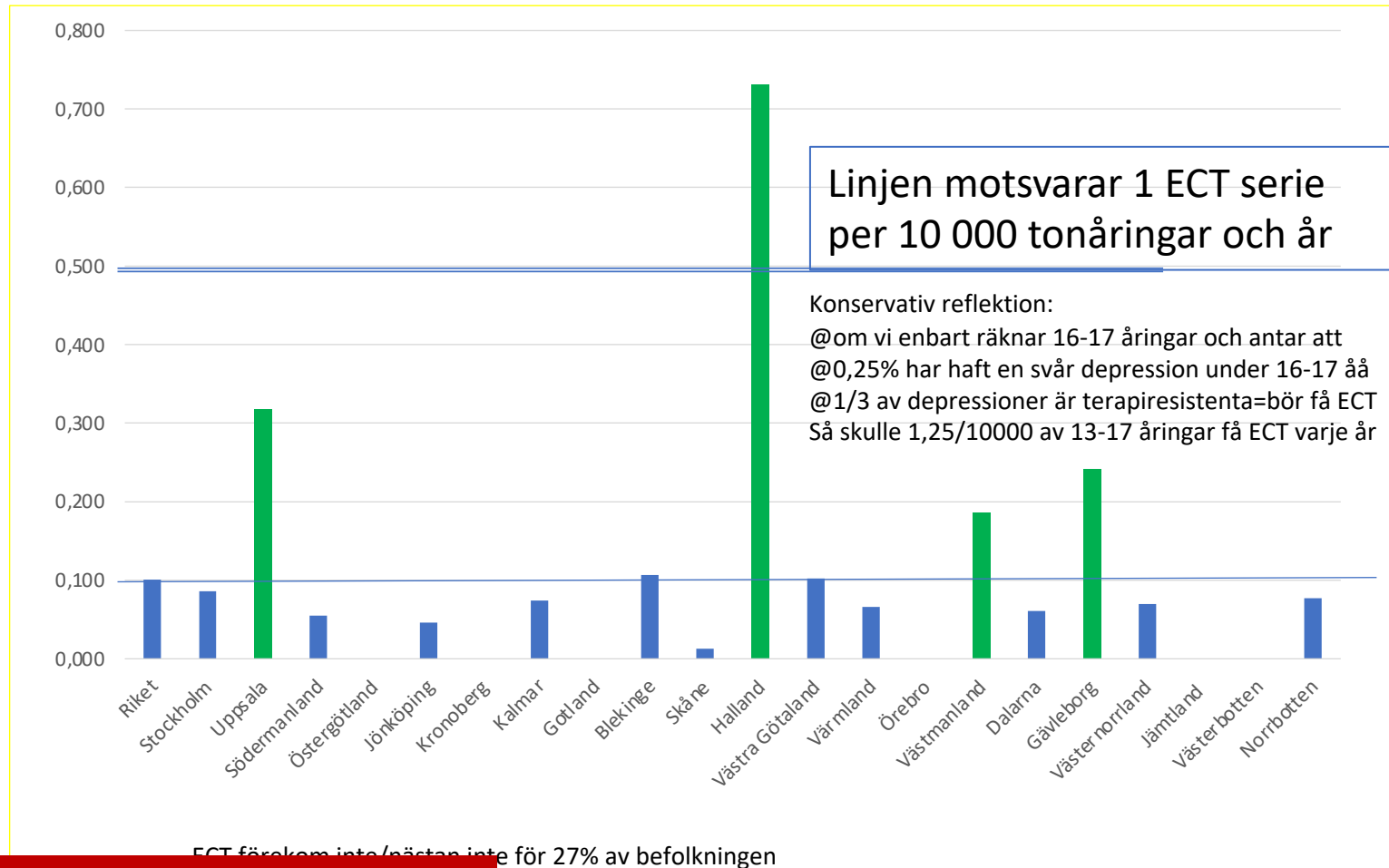
## **Rekommendationer**

*Hälso- och sjukvården bör*

- erbjuda ECT till ungdomar efter pubertetsdebut med svår depression och psykotiska symtom, katatoni eller behandlingsresistens (*prioritet 1*).

# ECT 2016 – 2020 på BUP i Sverige

*Antal individer/ 1000 individer 13-17 år gamla som fått ECT under en 5-årsperiod*

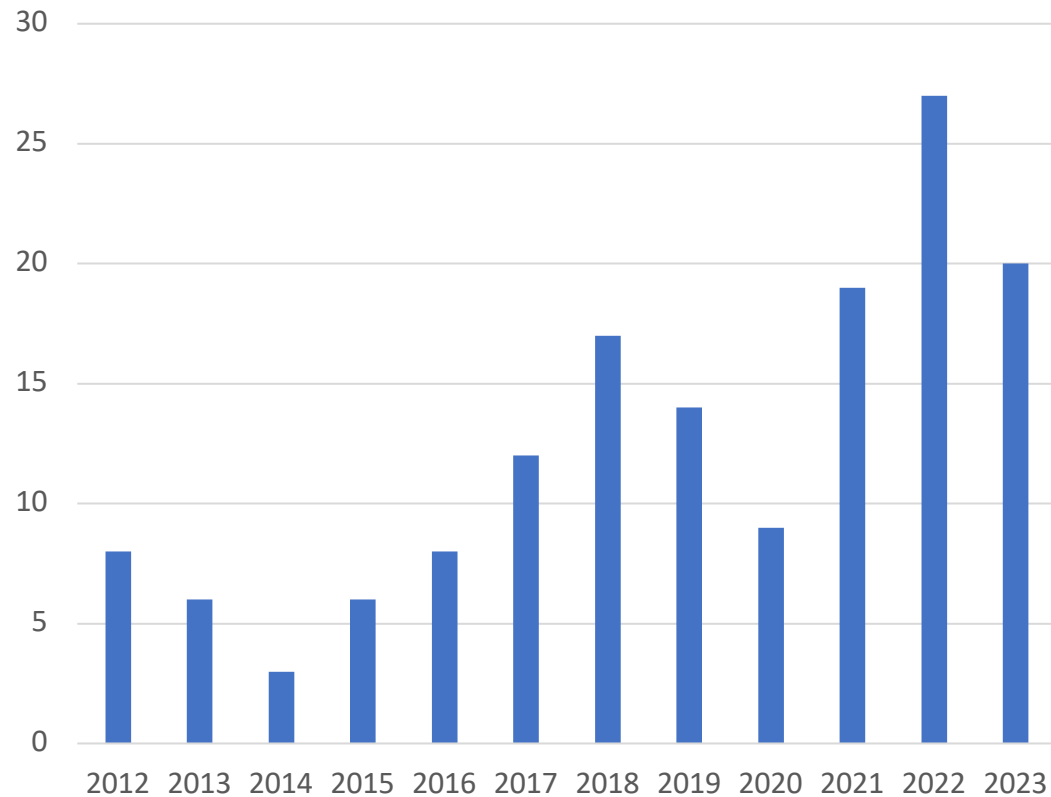


**BUDSKAPET: ECT är mycket ojämnt fördelat och underanvänt. Detta kan inte motsvara behovet utan styrs av andra faktorer än patienters behov**

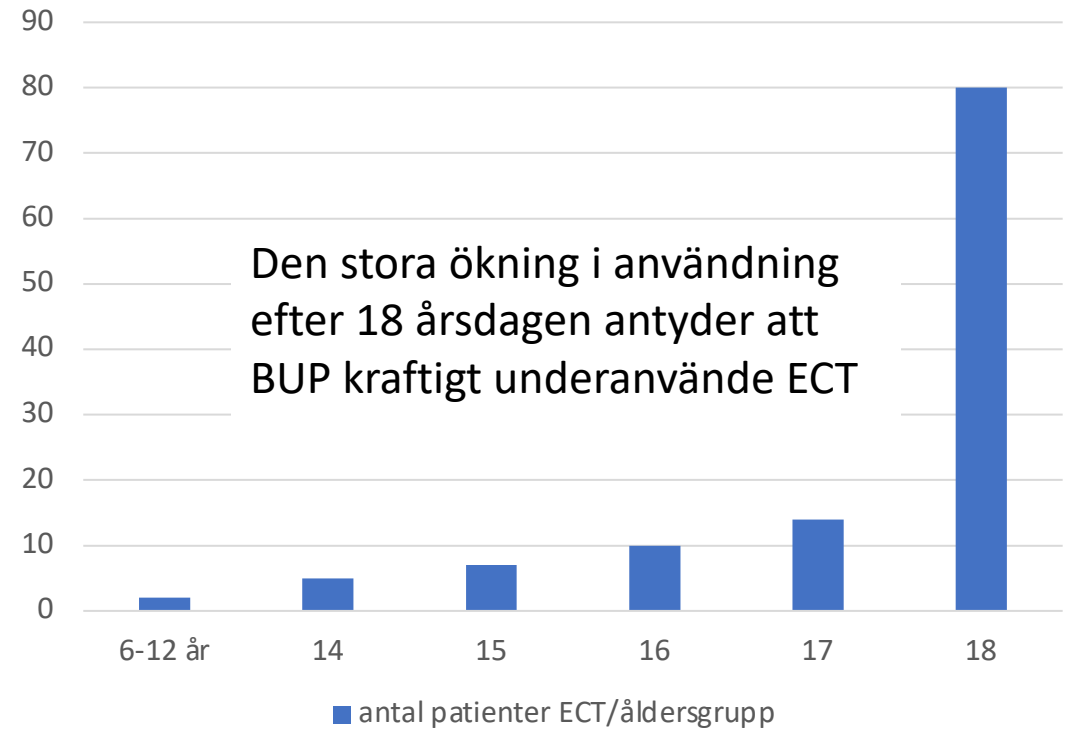
Data ur ECT register och SCB befolkningstal

# ECT inom BUP Sverige

antal patienter ECT 2012-2023



antal patienter ECT/åldersgrupp  
2012-2016



# Electroconvulsive Therapy in Youths

	No. of Studies	Rey and Walter, Effect Range	Effect Range (Included in Review)	Conclusions
Mood disorders	23	63% for depression, 80% for mania	77%-100% for depression, 75%-100% for bipolar; more limited for acute mania	High response rate, several studies
Catatonia	33	80% for catatonia	75%-76%	High response rate, heterogenous patient group
Schizophrenia	16	42% for schizophrenia	54% (75 combined with antipsychotics)	Modest effect; seems to be safe
ID	8	Not included	67%-79%	No controlled studies; small number of studies
SIB and aggression	4	Not included	No larger studies conducted	Uncertain effect
Other indications: primarily NMS and anti-NMDAR, but no larger studies exist.				

# Hur är mekanismen för ECT som antidepressiv behandling?

Review av bevis från neuroimaging för neuroplastiska förändringar efter ECT och hur detta kan kopplas till antidepressiv effekt

## Vad man vet:

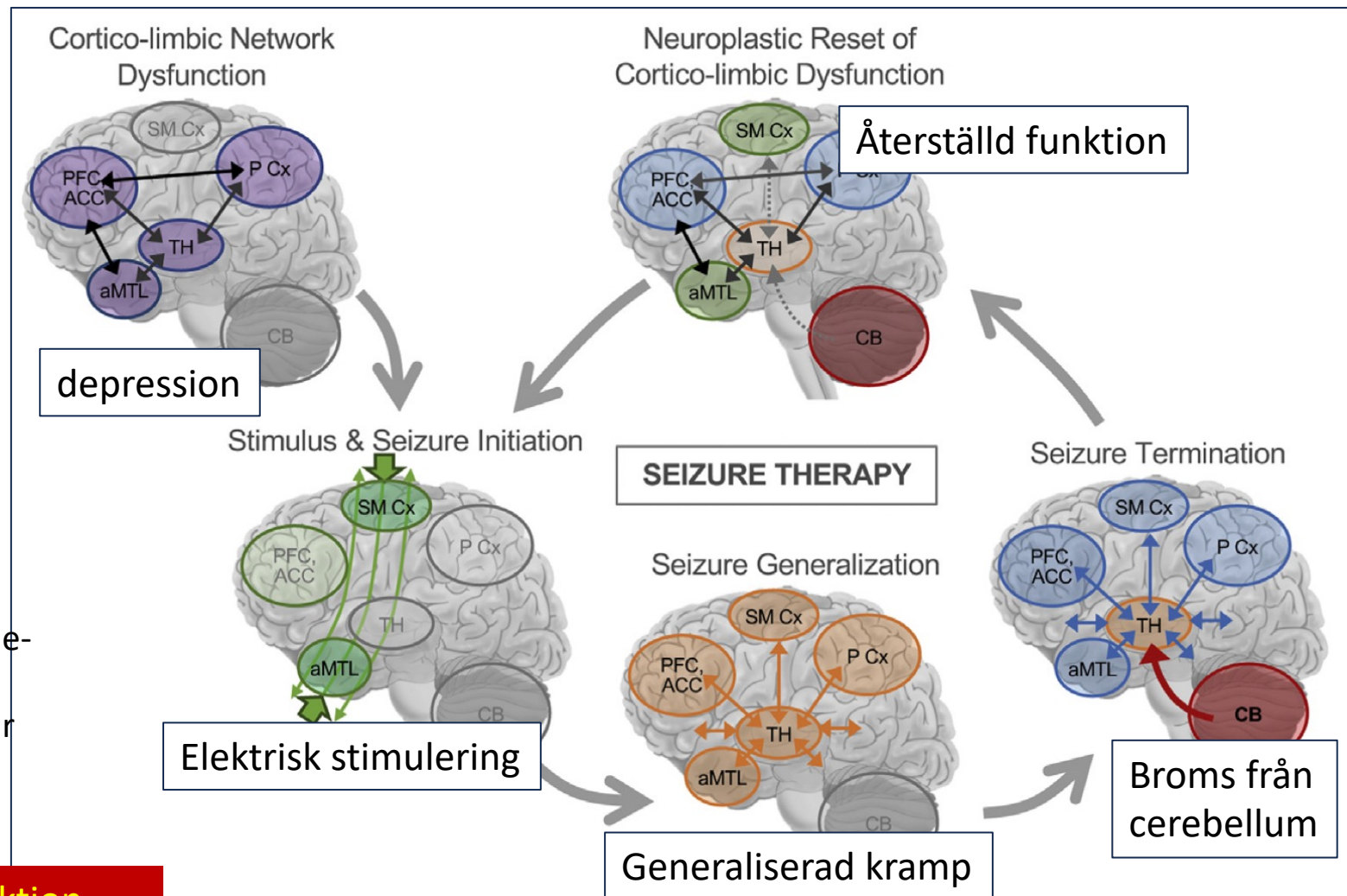
- Depression kopplas till brist på trofiska faktorer och atrofi av hippocampus och cortex med dysfunktion i corticolimbiskt nätverk (hippocampus+amygdala)
- ECT är effektivt i 80-90% vid depression
- Hippocampus cortexvolym ökar av ECT (m)
- Trofiska faktorer (BDNF) ökar av ECT (m)
- Nervnybildning i hippocampus av ECT (djur)

Inklusive synapser, glia och blodkärl

- Exakt lokalisation av plasticitet i hippocampus skiljer mellan resp/nonresponders av ECT

## Vad man tror:

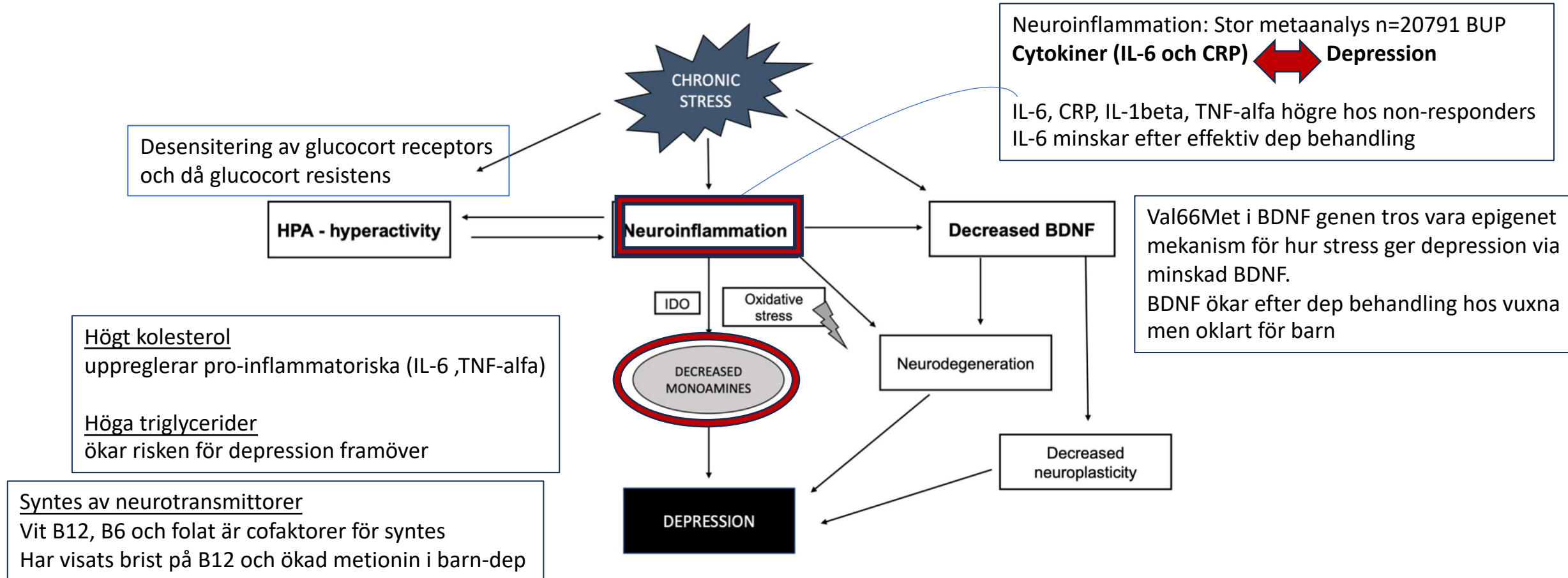
- Effektiv ECT tros kräva en adekvat kramp med generalisering och sedan en tydlig broms från cerebellum, som återställer dysfunktionen i corticolimbiska kretsar



**BUDSKAPET ECT verkar via att återställa dysfunktion (nedreglering av trofiska faktorer och aktivitet i corticolimbiska kretsar) och främjar tillväxt av hjärnan**

# Kronisk inflammation och depression

Narrative review som beskriver vad man vet om biomarkörer och depression hos unga.



**BUDSKAPET** Depression är heterogent och många indicier pekar mot att det inflammatoriska systemet på olika sätt är involverat. Biomarkörer kan bidra till att förstå risk, prognos och intervention framöver

Zwolinska W et al Child Psychiatry & Human Development (2023) 54:266–281

# Tips om hantering av biverkningar SSRI/SNRI

- Trötthet = kvälldos, minska dos
- Magbesvär = tas med mat, minska dos, undvik sertralin
- Huvudvärk = minska dos, analgetika
- Torr mun = tuggummi
- Insomningsproblem = morgondos, undvik sertralin, prova melatonin- klonidin- antihistaminer
- Apati = kommer senare o SNRI är mildare, minska dos eller byt till duloxetin
- Aktivering = mest barn, doskänslig o kommer direkt, reducera /byt till duloxetin
- Suicidalitet = undvik venlafaxin!
- Sex biverkan = minska dos, kan också bero på depression
- Serotonergt syndrom = kommer ofta direkt vid hög startdos, Avbryt!
- THC = driver upp nivåer och ger då mer biverkningar
- Utsättningsbesvär = (hv, yrsel, illamå) dosreducera gradvis, byt till fluox, undvik parox, venlafax

# Algoritm för farmakabehandling av depression

steg 0

**Psykopedagogisk basbehandling 4-8 ve**  
( vid svår depr 2 veckor)

Respons

steg 1

**Monoterapi: Fluoxetin**

Fortsätt

Ingen respons

Partiell respons

steg 2

Byte till:  
Escitalopram  
Sertralin  
Duloxetin

Tillägg av:  
1. mirtazapin  
2. bupropion  
3. litium  
4. KBT

Respons

Respons

Fortsätt

steg 3

Gäller 16-18 åringar

Agomelatin  
Bupropion, Mirtazapin?  
Venlafaxin  
Vortioxetin?? Neuroleptika??

Respons

Följsamhet?

Fldr dep?

Skola?

Alkohol?

cannabis?

Sömn? mani?

Motion?

Bråk?

ADHD? Autism?

...ECT.....

Profylax

**Partiell eller ingen respons  
= NY DIAGNOSTIK!**

**BUDSKAPET:**  
Raska på, 2 veckor på varje dos  
Behandla till remission



# Deplyftet hemsida för ungdomar och föräldrar

- Deplyftets psykopedagogiska basbehandling för depression kommer ut som självhjälp för ungdomar/unga vuxna och till föräldrar
- Idag finns sömdelen klar på <https://www.sovadåligt.se>
- Från den 15/4 finns 1a versionen av depressionsdelen klar på <https://ungochdeppig.se>
- Kolla och Tipsa patienter/föräldrar och Sprid!