

Långtidsbiverkningar av SSRI



Har selektiva serotonin-återupptagshämmare (SSRI) några långtidsbiverkningar som ses först efter flera års kontinuerlig behandling?

SVAR: JONATAN LINDH, specialistläkare, Karolic (Stockholm), november 2008
Drugline nr: 23748

Det finns ett mindre antal publicerade rapporter om misstänkta SSRI-biverkningar som debuterat efter flera års behandling. En av dessa beskriver två kvinnor som efter sex respektive tio års kontinuerlig depressionsbehandling med fluoxetin i dosen 20 mg/dag drabbades av uttalad rastlöshet, oro och sömnrörningar. I båda fallen försvann besvären inom några veckor efter att fluoxetin satts ut. Den sena debuten understryks av att patienterna tidigare inte upplevt några som helst biverkningar av behandlingen, inte ens sådana som annars är vanligt förekommande [1].

I en annan publikation beskrivs sex patienter med bipolär sjukdom, vilka drabbats av ihållande nedstämdhet, irritabilitet och sömnproblem efter kontinuerlig antidepressiv behandling i tre år eller mer. Efter utsättning av det antidepressiva läkemedlet klingade dessa symtom långsamt av under loppet av ett år. Liknande misstänkta biverkningar har beskrivits hos andra långtidsbehandlade patienter med bipolär sjukdom [2].

Även om rapporterna kan inge misstanke om sent debuterande biverkningar av antidepressiva, går det inte att dra några säkra slutsatser av dessa observa-

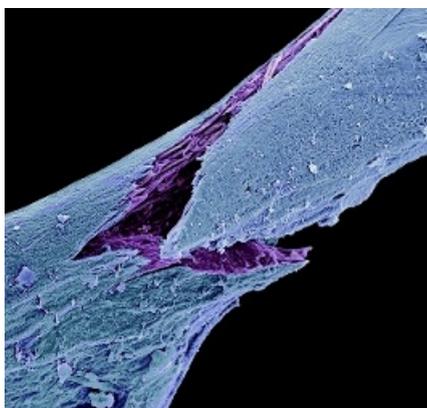


Foto: steve Gschmeissner/Science Photo Library

Långtidsbehandling med SSRI kan orsaka minskad bentäthet och ge ökad risk för frakturer. Svepelektronmikroskopisk bild av fraktur hos en patient med osteoporos.

»Antidepressiv behandling kan också ha effekter på hjärnans morfologi ...«

tioner hos patienter vars grundsjukdom kan ge liknande symtom.

De farmakologiska mekanismerna som är involverade vid antidepressiv behandling är sannolikt inte begränsade till direkta interaktioner med neurotransmittorer och deras receptorer [3]. Serotoninåterupptagshämmare har exempelvis effekter även på glukokortikoidreceptorernas antal och funktion, effekter som kan förändras efter längre tids behandling [4].

Antidepressiv behandling kan också ha effekter på hjärnans morfologi, och långtidsbehandling har visat sig normalisera den minskning av hippocampus volym som observerats hos deprimerade patienter [3, 5]. Det är därför inte otänkbart att antidepressiva läkemedel kan ha effekter och biverkningar som uppträder först efter mycket långa behandlingstider.

Utsättningssymtom är ett välkänt fenomen vid avslutande av SSRI-behandling, och vissa patienter tycks kräva stegvis uttrappning under lång tid [6, 7]. Det har också ansetts att långsam toleransutveckling vid behandling med antidepressiva läkemedel medför risk inte bara för utsättningssymtom, utan även för återfall i depression under pågående behandling [6]. Man har också sett en ökad frekvens depressionsåterfall hos

patienter som långtidsbehandlats med antidepressiva läkemedel, vilket lett till misstankar om att läkemedlen skulle försämra långtidsprognosen hos de deprimerade patienterna. Då denna association främst setts i observationstudier finns det dock en uppenbar risk för indikationsbias, det vill säga ett skensamband orsakat av att patienter med hög återfallsrisk oftare ordineras långtidsbehandling [6].

Serotonin är inte endast av betydelse för centralnervös neurotransmission, utan är också involverat i regleringen av benomsättningen. Ett antal observationsstudier har påvisat minskad bentäthet och ökad risk för frakturer hos SSRI-behandlade patienter. Även om detta inte är bevis för ett orsakssamband manar det till försiktighet med långa behandlingstider, särskilt hos patienter med ytterligare riskfaktorer för fraktur [8].

Sammanfattningsvis tycks långtidsbehandling med SSRI kunna ge minskad bentäthet och ökad risk för frakturer. Utöver detta har irritabilitet, nedstämdhet och sömnrörningar beskrivits hos patienter som behandlats kontinuerligt med SSRI under flera år, men i dessa fall är orsakssambandet svårbedömt på grund av risken för indikationsbias.

REFERENSER

- Buchman N, Strous RD, Baruch Y. Side effects of long-term treatment with fluoxetine. *Clin Neuropharmacol.* 2002;25(1):55-7.
- Ei-Mallakh RS, Karippot A. Antidepressant-associated chronic irritable dysphoria (acid) in bipolar disorder: a case series. *J Affect Disord.* 2005; 84(23):267-27.
- Malberg JE, Blendy JA. Antidepressant action: to the nucleus and beyond. *Trends Pharmacol Sci.* 2005;26(12):631-8.
- Sonino N, Fava GA. Erratum to »CNS drugs in Cushing's disease: pathophysiological and therapeutic implications for mood disorders« [Prog. Neuro-Psychol. Biol. Psychiatry, 26, 763 (2002)]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002;26(5):1011-8.
- Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, Born C, Jager M, Scupin I et al. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(10): 1156-65.
- Fava GA. Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression? *J Clin Psychiatry.* 2003;64(2):123-33.
- Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol.* 1996;16(5):356-62.
- Sondell M, Dahlqvist R. Ökar SSRI risken för osteoporos? *Läkartidningen.* 2008;105(36): 2426-7.

■ Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitetssjukhuset av med dr Mia von Euler och farm mag Marine Andersson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentobundna, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på www.lic.nu