

## Baggrundsnotat Medicinsk behandling af unipolar depression hos voksne

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for medicinsk behandling af unipolar depression under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Godkendt af RADS</b>	15. april 2015	Version: 1.0 Dok.nr: 178478 Offentliggjort: April 2015

### RADS anbefalinger

#### Baggrund for igangsætning af behandling

##### Diagnostik og udredning

- √ Diagnosen skal stilles ud fra ICD-10 på baggrund af et grundigt interview, som hovedregel over to konsultationer, hvor der spørges aktivt ind til depressive symptomer
- √ Diagnosen skal baseres på en samlet klinisk vurdering, herunder somatisk udredning mhp. afklaring af differentialdiagnose eller somatisk komorbiditet
- √ Man skal være opmærksom på komorbide somatiske og psykiatriske sygdomme
- √ Generel screening anbefales ikke, men udføres ved mistanke om depression og overfor særlige risikogrupper. Dette kan dog ikke erstatte en grundig klinisk vurdering.

##### Kriterier for igangsætning af behandling

- √ For patienter med let depression anbefales "Watchfull monitoring"
- ↓ Patienter med let depression skal ikke rutinemæssigt tilbydes behandling med antidepressiva
- ↑↑ Patienter med moderat depression eller dystymi tilbydes behandling med antidepressiva eller psykoterapi – evt. i kombination
  - √ - dog bør iværksættelse af medicinsk behandling her oftest afvente revurdering ved 2. konsultation
- ↑↑ Patienter med svær depression tilbydes altid behandling med antidepressiva

- √ Indikationen for at behandle ældre er, trods ringere evidens, den samme som for yngre, idet der må ekstrapoleres fra evidensen for yngre aldersgrupper
- ↓ Patienter med samtidig depression og demens skal ikke rutinemæssigt tilbydes behandling med antidepressiva, da effekten er meget usikker
- ↑ Overvej at tilbyde behandling med antidepressiva til patienter med post-stroke depression.

## Valg af antidepressiva til unipolar depression og dystymi

### Selektive serotoningenoptagningshæmmere (SSRI):

- ↑↑ *Sertralin* anbefales som førstevalg pga. klinisk relevant lavere bivirknings- og interaktionsrisiko, og effekten er ligeværdig med øvrige SSRI. Ved utilstrækkelig effekt er det muligt at øge dosis til 200 mg
- ↑ *Citalopram* og *escitalopram* kan anvendes, men er ikke førstevalg pga. dosisrestriktion og krav om EKG monitorering
- ↓ *Fluoxetin*, *fluvoxamin* og *paroxetin* anbefales ikke rutinemæssigt pga. flere bivirkninger og interaktioner end andre SSRI.

### Tricykliske Antidepressiva (TCA):

- ↑ *Nortriptylin* foretrækkes fremfor øvrige TCA pga. lavere tendens til ortostatisk hypotension
- ↓ *Amitriptylin*, *clomipramin*, *dosulepin*, *doxepin*, *imipramin* og *maprotilin*, anbefales ikke rutinemæssigt pga. bivirkningsprofilen, men kan have en plads ved svigt af SSRI ved især svær depression. Ved ønske om sedativ effekt anvendes *amitriptylin*. Ved angst overvejes *clomipramin*.

### Andre antidepressiva:

- ↑ *Duloxetin* og *venlafaxin* kan anvendes, men er ikke førstevalg pga. flere bivirkninger og interaktioner end SSRI. Kan have en plads ved svigt af SSRI
- ↑ *Mirtazepin* kan anvendes, men er ikke førstevalg pga. mere sedation og vægtøgning end SSRI, men kan have en plads ved søvnbesvær, vedvarende kvalme eller seksuelle bivirkninger ved brug af SSRI, samt ved behandlingssvigt (alene eller som tillæg)
- ↓ *Mianserin* anbefales ikke rutinemæssigt i monoterapi pga. usikker effekt, sedation og vægtøgning, men kan have en plads som tillæg til SSRI ved søvnbesvær
- ↓ *Bupropion* anbefales ikke rutinemæssigt pga. risiko for kliniske relevante interaktioner, men kan have en plads hos patienter, som ønsker behandlingsskift pga. seksuelle bivirkninger eller vægtøgning

- ↓ *Agomelatin* anbefales ikke rutinemæssigt. Effekten er muligvis svarende til andre præparaters, men undersøgelser heraf er små og af dårlig kvalitet. Kan evt. forsøges ved alvorlige bivirkninger ved andre behandlinger eller som tillægsbehandling ved utilstrækkelig effekt og samtidig søvnbesvær pga. den melatonerge effekt, såfremt patienten ikke kan anvende mirtazepin eller mianserin. Husk monitorering af levertal!
- ↓ *Vortioxetin* anbefales ikke rutinemæssigt, da effekten endnu ikke er tilstrækkeligt dokumenteret ift. relevant komparator
- ↓↓ *Reboxetin* anbefales ikke pga. manglende dokumenteret effekt
- ↓↓ *Perikon* anbefales ikke pga. mange interaktioner med andre lægemidler.

#### MAO-hæmmere:

- ↓ *Isocarboxazid* anbefales ikke rutinemæssigt pga. risiko for alvorlige interaktioner, men kan have en plads ved behandlingsresistent depression (specialistopgave)
- ↓↓ *Moclobemid* anbefales ikke pga. risiko for alvorlige interaktioner, som ikke opvejes af evt. bedre effekt ift. andre antidepressiva.

#### **Tillægsbehandling ved depression med angst eller søvnløshed**

- ↑↑ Det anbefales, at man først prøver at skifte til mirtazepin – et antidepressivum med sederende effekt
- ↑ Det kan overvejes at tillægge et sederende antidepressivum (mianserin eller mirtazepin) til allerede påbegyndt SSRI behandling
- ↑ Det kan overvejes kortvarigt at tillægge benzodiazepiner (fx oxazepam) i få uger
- ↓ Tillæg af sederende antipsykotika (fx quetiapin) anbefales ikke rutinemæssigt pga. bivirkningsprofilen
- ↓↓ Tillæg af benzodiazepiner og særligt antipsykotika frarådes hos ældre med demens.

#### **Psykotisk depression**

- √ Behandling foregår altid under indlæggelse (specialistopgave)
- ↑↑ ECT anbefales pga. bedst effekt
- ↑ Kombination af TCA og antipsykotika kan overvejes hos patienter, som ikke kan behandles med eller ikke ønsker ECT

### **Monitorering af behandlingen**

- √ Patienter bør ses hurtigt (inden for ca. 1 uge) efter behandlingsstart mhp. vurdering af effekt, bivirkninger, compliance og selvmordsrisiko (særlig opmærksomhed på selvmordsrisiko hos personer < 25 år)
- √ Kontrol under behandlingen er vigtig og specielt ved ønske om udtrapning
- √ Efter udtrapning er kontrol vigtig for at opfange evt. recidiv

### **Kriterier for skift af behandling (eller augmentering)**

- ↑↑ Det anbefales først at forsøge skift til et antidepressivum med en anden farmakodynamisk virkningsprofil (fx fra SSRI til SNRI eller TCA eller fra SNRI til TCA)
- ↑ Alternativt kan overvejes at tillægge mianserin eller mirtazepin givet til natten oveni SSRI, specielt ved fortsat søvnbesvær
- ↑ Ved fortsat utilstrækkelig effekt anbefales augmentation med lithium eller antipsykotikum (quetiapin eller aripiprazol)
- ↓ Thyroidea hormon eller irreversibel MAO-hæmmer anbefales ikke rutinemæssigt (specialistopgave)
- ↓ Benzodiazepiner kan evt. anvendes kortvarigt (< 4 uger)
- ↓↓ Længerevarende anvendelse af benzodiazepiner (>4 uger) frarådes.

### **Fortsættelse af behandlingen udover den akutte fase**

- √ Patienter i varig behandling med antidepressiva (> 2 år) bør vurderes min. 1 gang om året m.h.p., om der fortsat er behandlingsindikation.

### **Seponering af antidepressiva**

- √ Seponering skal foregå langsomt – over uger til måneder
- √ Ved seponeringssymptomer vendes tilbage til forrige dosis. Især den sidste dosis kan være vanskelig at ophøre med.

### **Graduering af RADS-anbefalinger**

- ↑↑ Stærk anbefaling for
- ↑ Svag anbefaling for
- ↓ Svag anbefaling imod
- ↓↓ Stærk anbefaling imod
- √ God praksis

### **Graduering af evidens**

- Høj evidenskvalitet
- Moderat evidenskvalitet
- Lav evidenskvalitet
- Meget lav evidenskvalitet

**Anvendte forkortelser**

CANMAT:	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CGI:	Clinical Global Impression Sscale
HAM-D:	Hamilton Depression Scale
IRF:	Institut for Rationel Farmakoterapi
MADRS:	Montgomery Aasberg Depression Scale
NICE:	National Institute of Clinical Excellence
NNT:	Number Needed to Treat
NNH:	Number Needed to Harm
SSI:	Statens Serum Institut
SST:	Sundhedsstyrelsen
WFSBP:	World Federation of Societies of Biological Psychiatry

## Indholdsfortegnelse

<b>1 FORMÅL .....</b>	<b>8</b>
<b>2 BAGGRUND .....</b>	<b>8</b>
<b>2.1 Introduktion .....</b>	<b>8</b>
<b>2.2 Patientgrundlag .....</b>	<b>10</b>
<b>3 LÆGEMIDLER.....</b>	<b>11</b>
<b>3.1 Antidepressiva.....</b>	<b>11</b>
<b>3.2 Andre lægemidler .....</b>	<b>11</b>
<b>4 METODE .....</b>	<b>12</b>
<b>4.1 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål .....</b>	<b>12</b>
<b>4.2 Litteratursøgning og –udvælgelse .....</b>	<b>13</b>
<b>5. BAGGRUND FOR IGANGSÆTNING AF BEHANDLING .....</b>	<b>14</b>
<b>5.1 Diagnostisk procedure.....</b>	<b>14</b>
5.1.1 Udredning i almen praksis.....	15
5.1.2 Særlige forhold vedr. udredning hos ældre.....	17
<b>5.2 Kriterier for igangsætning af behandling .....</b>	<b>18</b>
5.2.1 Respons i den akutte fase .....	18
5.2.2 Effekt hos ældre patienter.....	19
5.2.3 Effekt hos patienter med kognitive forringelse og demens.....	20
5.2.4 Effekt hos patienter med somatisk sygdom .....	20
5.2.5 Psykiatrisk komorbiditet .....	20
<b>6 VURDERING AF LÆGEMIDLERNE MED HENBLIK PÅ PRÆPARATVALG.....</b>	<b>21</b>
<b>6.1 Effektforskelle mellem lægemidlerne .....</b>	<b>21</b>
<b>6.2 Bivirkninger – forskelle mellem lægemidlerne.....</b>	<b>25</b>
<b>6.3 Valg af lægemiddel til særlige patientgrupper .....</b>	<b>28</b>
6.3.1 Valg af lægemiddel ved psykiatrisk komorbiditet.....	28
6.3.2 Valg af lægemiddel ved somatisk sygdom .....	29
6.3.3 Valg af antidepressiva til ældre.....	29
<b>6.4 Tillægsbehandling ved depression med angst og søvnløshed .....</b>	<b>30</b>
<b>6.5 Psykotisk depression .....</b>	<b>32</b>
<b>6.6 Compliance .....</b>	<b>32</b>
<b>6.7 Håndtering af lægemidlerne/risiko for medicineringsfejl .....</b>	<b>32</b>
<b>6.8 Interaktioner.....</b>	<b>33</b>
<b>6.9 Værdier og præferencer .....</b>	<b>34</b>
<b>6.10 Konklusion vedr. valg af antidepressiva .....</b>	<b>34</b>
<b>7 GRUNDLAG FOR UDARBEJDELSE AF LÆGEMIDDELREKOMMANDATION .....</b>	<b>36</b>

<b>8 MONITORERING AF BEHANDLINGEN .....</b>	<b>37</b>
<b>8.1 Monitoring af effekt, bivirkninger og compliance.....</b>	<b>37</b>
8.1.1 Kontrol i den akutte fase.....	37
8.1.2 Kontrol i vedligeholdelsesfasen .....	38
<b>9 KRITERIER FOR SKIFT AF BEHANDLING .....</b>	<b>39</b>
<b>9.1 Øgning af dosis til maksimal dosis af det initiale antidepressiva .....</b>	<b>39</b>
<b>9.2 Skift til et antidepressiva med anden farmakodynamisk profil .....</b>	<b>39</b>
9.2.1 Hvordan skifter man mellem de forskellige antidepressiva? .....	40
<b>9.3 Kombination af to forskellige antidepressiva.....</b>	<b>40</b>
<b>9.4 Augmentation med andre lægemidler.....</b>	<b>40</b>
<b>10 FORTSÆTTELSE AF BEHANDLINGEN UDOVER DEN AKUTTE FASE.....</b>	<b>44</b>
<b>10.1 Effekt ved fortsat behandling (vedligeholdelsesbehandling) .....</b>	<b>44</b>
<b>10.2 Langtidsbivirkninger.....</b>	<b>45</b>
<b>11 SEPONERING AF BEHANDLING .....</b>	<b>47</b>
<b>11.1 Hvornår bør seponering overvejes? .....</b>	<b>48</b>
<b>11.2 Symptomer ved seponering af antidepressiva .....</b>	<b>48</b>
<b>11.3 Hvordan skelner man mellem seponeringssymptomer og recidiv? .....</b>	<b>49</b>
<b>11.4 Praktisk guide: Aftrapning af antidepressiva .....</b>	<b>50</b>
<b>12 ALGORITME .....</b>	<b>51</b>
<b>13 MONITORERING AF LÆGEMIDDEFORBRUGET .....</b>	<b>52</b>
<b>14 KRITERIER FOR REVURDERING AF BAGGRUNDSNOTATET .....</b>	<b>53</b>
<b>15 REFERENCER.....</b>	<b>53</b>

## **1 Formål**

Det primære formål med at udarbejde en RADS behandlingsvejledning for unipolar depression er, jf. RADS's kommissorium, at fastlægge kriterier for opstart, opfølgning, varighed og seponering af behandling med antidepressiva, samt sikre at disse efterleveres i praksis.

Formålet med det aktuelle baggrundsnotat er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for medicinsk behandling af unipolar depression og dystymi hos voksne. Herunder at danne basis for beslutningsprocessen vedr. hvilke patienter der skal behandles med antidepressiva, samt lægemiddelrekommandationen ved en beskrivelse af, hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede til første behandlingsforsøg hos nye patienter, og hvilke der særligt finder anvendelse ved manglende effekt af det initialt anvendte antidepressivum. Endelig skal RADS også identificere kriterier for polyfarmaci med fx lithium, antipsykotika og benzodiazepiner, som ofte anvendes i tillæg til antidepressiva.

## **2 Baggrund**

### **2.1 Introduktion**

Unipolare depressioner, dvs. de depressioner, der ikke er et led i en bipolar lidelse, udgør et spektrum fra lette tilstande til svære livstruende sygdomme. Verdenssundhedsorganisationen (WHO) har placeret depression på en andenplads over de 10 sygdomme i verden, som giver anledning til det største tab af livskvalitet og leveår.

Klinisk betydende depressioner er hyppige lidelser, men svær, indlæggelseskrævende depression udgør kun en mindre del. Langt det største antal mennesker med depression behandles således udelukkende i almen praksis [Goldberg & Goodyer, 2005]. I en dansk undersøgelse af SSRI-forbruget fik 87 % af alle nye patienter deres første recept fra en alment praktiserende læge [Poulsen et al. 2013]. Tal fra medstat.dk viser desuden, at kun 1 % af antidepressiva-forbruget anvendes under indlæggelse [Medstat.dk].

Der ses ved depression en betydelig komorbiditet med andre lidelser. Grundig udredning af mennesker med depression er således vigtig, fordi sygdommen hyppigt optræder sammen med anden psykisk lidelse (fx angst eller misbrug) eller legemlig lidelse (fx hjertesygdom), hvilket medfører en forværring af det samlede sygdomsforløb [SST 2007].

Udover den praktiserende læge, er mange forskellige aktører ofte involveret i behandlingen af mennesker med depression, hvilket kan gøre forløbet kompliceret. Forløbsprogrammer beskriver således den samlede tværfaglige, tværsektorielle og koordinerede indsats mod depression, idet man sikrer anvendelse af evidensbaserede anbefalinger for sundheds-, social- og arbejdsmarkedsindsatsen, en præcis beskrivelse af opgavefordelingen, samt koordinering og kommunikation mellem alle de involverede parter. Et sådant forløbsprogram for depression er bl.a. udarbejdet i Region Midtjylland [Region Midtjylland 2011].

Mange patienter med depression søger ikke egen læge, men af de der gør, er det kun halvdelen af de patienter i almen praksis, som lider af depression, som får stillet den korrekte diagnose [Mitchell et al 2009]. Dette er problematisk bl.a. fordi risikoen for at depressionen bliver behandlingsrefraktær øges jo længere tid der går, hvor patienten ikke modtager behandling [Hjerrild & Videbech 2014]. Uanset hvor godt man behandler, vil omkring 20 % af tilfældene blive kroniske [McIntyre et al. 2014].



Ydermere tyder undersøgelser på, at depressionernes sværhedsgrad hos mange patienter øges med antallet af depressioner, ligesom intervallet mellem episoderne bliver kortere og kortere [Mueller et al. 1999, Kessing et al. 2004]. Effektiv forebyggelse af nye episoder er derfor af meget stor betydning.

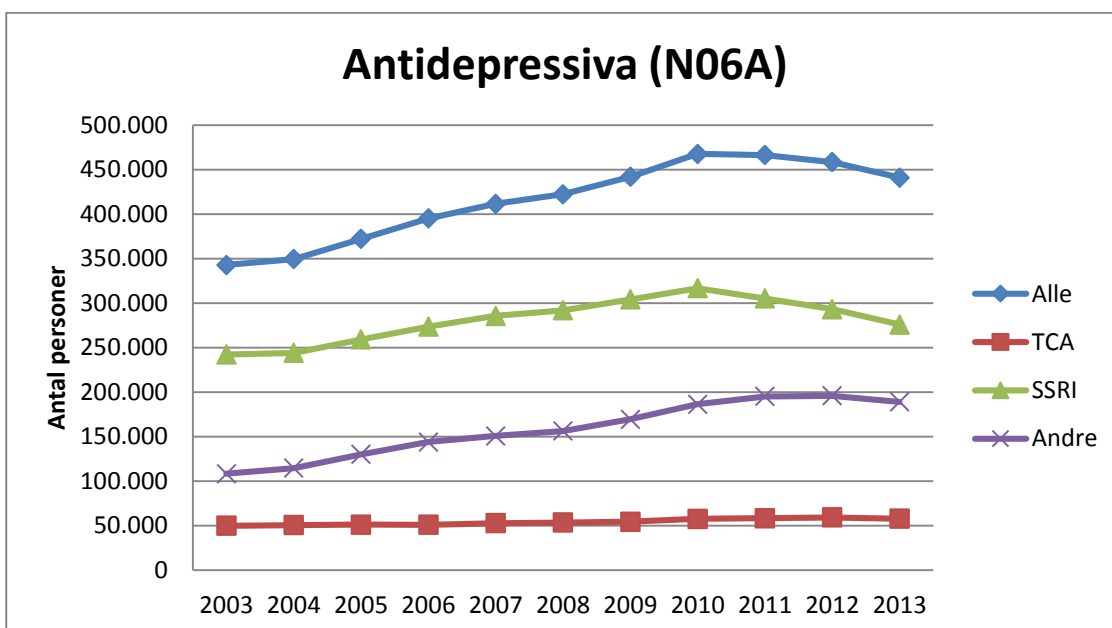
Mange mennesker med depression har trods behandling vedvarende depressive symptomer incl. hukommelsesbesvær og koncentrationsforstyrrelser. Ydermere viser flere undersøgelser, at depression fordobler risikoen for senere demens.

Interview med praktiserende læger og pårørende til mennesker, der har begået selvmord, viser, at de i mindst 50 % af tilfældene har haft en depression. Hertil kommer, at patienter, som har haft så svær en depressiv lidelse, at de har været indlagt, skønnes at have en livstidsrisiko for selvmord på omkring 10 % [SST 2007].

#### Antidepressiv medicin

Antidepressiv medicin anvendes, udover til behandling af depression, til en lang række andre sygdomme: Angstlidelser, herunder PTSD, OCD, personlighedsforstyrrelser, bipolar lidelse, depressive symptomer ved skizofreni og til smertetilstande. Ifølge Lægemiddelstatistikregisteret (medstat.dk) indløste ca. 440.000 personer en recept på antidepressiva de seneste 3 år faldet med 5 % og ca. 26.600 færre personer har indløst en recept herpå i løbet af et år. Det største fald ses indenfor det seneste år i kølvandet på en intensiv debat om danskerne medicinforbrug, hvor 17.500 færre personer fik et antidepressivum end året før (se Figur 1). Der kommer således færre nye brugere til, mens de der i forvejen bruger SSRI tager præparaterne i længere tid, men det samlede forbrug er som nævnt faldende [SSI 2012]. Faldet ses for alle aldersgrupper på nær de 65-79 årige, samt for alle lægemidler med undtagelse af sertralin [Medstat.dk]. Det skyldes formentlig nye advarsler om QT-forlængelse for citalopram/escitalopram, hvorfor flere patienter anvendes sertralin i stedet [IRF 2011].

Figur 1. Forbruget af antidepressiva på personer 2003-2013 i Danmark medstat.dk.



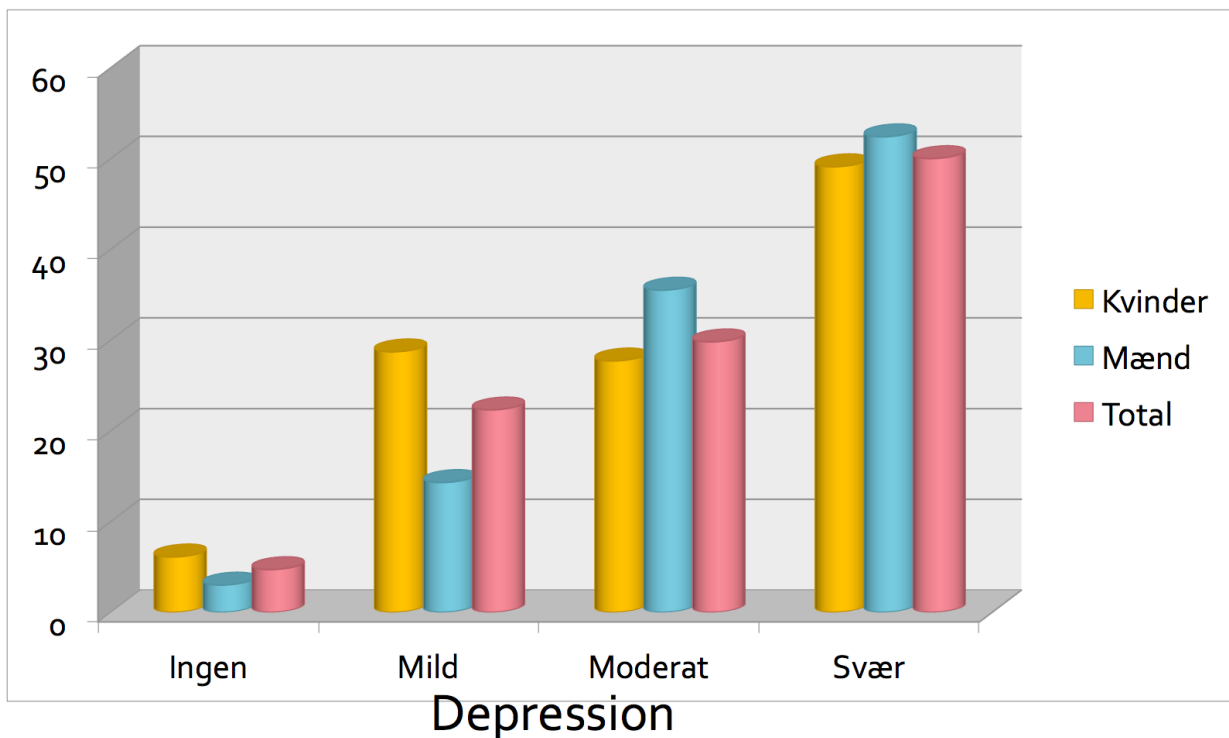
En række andre psykofarmaka (fx antipsykotika eller benzodiazepiner) anvendes ofte – som mere eller mindre hensigtsmæssig polyfarmaci - i tillæg til antidepressiva pga. enten manglende effekt eller ledsagesymptomer til depressionen (angst eller søvnbesvær). Der ses en kraftig stigning i forbruget af quetiapin, som ofte anvendes i tillæg til antidepressiva, hvorimod forbruget af andre antipsykotika er stort set uændret de seneste 10 år. Forbruget af benzodiazepiner er derimod faldende – særligt indenfor de seneste 5-6 år [Medstat.dk].

## 2.2 Patientgrundlag

Baggrundsnotatet omfatter voksne, herunder ældre patienter med unipolar depression. Gravide og ammende er ikke omfattet, idet der henvises til en kommende behandlingsvejledning herfor [Dansk Psykiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Dansk Pædiatrisk Selskab 2014].

I danske spørgeskemaundersøgelser har man fundet en 2 ugers prævalens af depression i befolkningen på omkring 3 % [Olsen et al. 2004, Ellervik et al. 2014], svarende til ca. 150.000 mennesker. Heraf har ca. halvdelen let, 1/3 moderat og 1/5 svær depression [Ellervik et al. 2014]. Den estimerede andel af en befolkning, som vil få depression i deres livstid varierer mellem 15-20 % i forskellige studier. I Storbritannien (F32,F33) er punktprevalensen fundet at være 2,6 %; og 11,4 % hvis lettere angst-depressionstilstand medregnes [NICE, 2009]. Depression er hyppigst i aldersgruppen 35-54 år, hos personer, der er separeret, skilt eller aleneboende, arbejdsløse, socialklasse 4 eller lavere. Kvinder har større hyppighed end mænd, hvilket også afspejles i forbruget af antidepressiva.

Figur 2. Antidepressiv behandling ved hhv. mild, moderat og svær depression



Y-aksen viser andelen af personer med ingen, mild, moderat hhv. svær depression som er i antidepressiv behandling i forhold til hele studiepopulationen (Ellervik et al. 2014). Påfaldende få personer med svær depression er i medicinsk behandling. Blandt personerne med ingen depression vil en del dog formentligt lide af angst, OCD og lignende eller være i forebyggende behandling mod depression.

Ældre undersøgelser tyder på, at en ubehandlet depression i gennemsnit varer ½ år [Angst and Preisig, 1995]. Men dels er der meget vide sikkerhedsintervaller på dette skøn, dels tyder undersøgelser som nævnt på, at særligt sent behandlede – eller ubehandlede - depressioner kan blive kroniske. De sociale følgevirkninger (arbejdsløshed, brudte familier) kan være alvorlige i sådanne tilfælde.

### 3 Lægemidler

#### 3.1 Antidepressiva

Baggrundsnotatet omfatter initial behandling med lægemidler, der terapeutisk er klassificeret som antidepressiva (N06A) jf. tabellen nedenfor. Herunder hører også bupropion, som i Danmark kun er godkendt til rygeophør.

#### Oversigt over antidepressiva (N06A)

ATC-kode	Klasse	Lægemidler
N06AA	Tricykliske antidepressiva (TCA) mv.	Amitriptylin Clomipramin Dosulepin Doxepin Imipramin Maprotilin Nortriptylin
N06AB	Selektive Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)	Citalopram Escitalopram Fluoxetin Fluvoxamin Paroxetin Sertralin
N06AF	Irreversibel Monoamin Oxidase Inhibitor	Isokarboxazid
N06AG	Reversibel Monoamin Oxidase A Inhibitor	Moklobemid
N06AX	<u>Andre antidepressiva:</u> Melatoninagonist Noradrenalin Dopamin Reuptake Inhibitor Serotonin and Nordadrenalin Reuptake Inhibitor (SNRI)  Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants (NaSSA) Nordadrenalin Reuptake Inhibitor (NARI) Modulerende virkning på serotoninreceptorer og hæmmende virkning på serotoningenoptagelsen	Agomelatin Bupropion* Duloxetin Venlafaxin Mianserin# Mirtazepin# Reboxetin Vortioxetin

\* Ikke godkendt til depression i DK

# Mianserin har noradrenerg effekt. Mirtazepin har både serotonerg og noradrenerg effekt.

#### 3.2 Andre lægemidler

I klinisk praksis anvendes andre lægemidler i behandlingen af patienter med depression for enten at potentiere effekten, nedsætte forekomsten af bivirkninger eller behandle hyppige ledsagesymptomer såsom angst og søvnbesvær. Det gælder visse antipsykotika, antiepileptika, og benzodiazepiner.

*Lithium* (N05AN) er kun godkendt til bipolar lidelse, men anvendes i klinisk praksis også ved unipolar depression samt til potensering af SSRI og TCA af speciallæger i psykiatri.

Depotformuleringen af *quetiapin* er godkendt som tillægsbehandling ved manglende effekt af antidepressiva.

*Perikon* er et naturlægemiddel som anvendes ved mildere depressionslignende symptomer. Præparatet har en række interaktioner, og er derfor også fundet relevant at omtale her.

#### **4 Metode**

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS ([www.rads.dk](http://www.rads.dk)).

RADS har, med udgangspunkt i GRADE, vurderet evidenskvaliteten ud fra en kvalitativ beskrivelse af resultaterne fra studierne. Ifølge GRADE er meta-analyser og RCT som udgangspunkt høj evidenskvalitet, mens kontrollerede studier (uden randomisering, fx epidemiologiske kohortestudier) som udgangspunkt er lav evidens. Vurderingen af evidensen fra RCT og meta-analyser har i nogle tilfælde givet anledning til at nedgradere evidenskvaliteten fra høj til moderat eller lav. Årsager til nedgradering har fortrinsvis været indirekte relevans (fx lægemiddel kun sammenlignet med placebo eller ikke-sammenlignelig dosis af komparator) eller inkonsistens (stor heterogenitet mellem resultater fra de enkelte RCT). I de tilfælde, hvor beskrivelse af evidensen er sket ud fra guidelines har evidensvurderingen i guidelines være vejledende for RADS vurdering af evidenskvaliteten ift. kriterierne i GRADE.

#### **4.1 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål**

##### Kliniske spørgsmål

RADS har, med udgangspunkt i kommissoriet, defineret kliniske spørgsmål, der belyses i baggrundsnotatet. Disse spørgsmål er indsat i boksen begyndelsen af de enkelte afsnit.

##### PICO

Til belysning af de kliniske spørgsmål og identifikation af relevant litteratur vedr. forskelle i effekt og bivirkninger m.h.p. valg af lægemiddel, har RADS defineret følgende PICO.

#### **Population (P)**

##### Typen af depression

1. Patienter med depressiv enkeltepisode (let, moderat eller svær grad)
2. Patienter med periodisk\* depression (let, moderat eller svær grad)
3. Patienter med dystymi (F34.1)
4. Patienter med depression med psykotiske symptomer (F323 og F333)
5. Patienter med behandlingsrefraktær depression

\*Idet der ved valg af lægemiddel til periodisk depression tages hensyn til medicinanamnese.

##### Særlige patientgrupper:

- Ældre
- Patienter med kognitive forstyrrelser/demens
- Patienter med somatisk komorbiditet
- Patienter med psykiatrisk komorbiditet (misbrug, personlighedsforstyrrelser, angst)

### **Interventioner (I)**

Antidepressiva nævnt i afsnit 4

### **Komparatorer (C)**

Placebo

Anden intervention (som I)

### **Outcomes (O)**

Målet for behandling af en depression er *remission*, dvs. patienten har ikke længere symptomer på depression. I praksis defineret som mindre end 12 point på Montgomery Aasberg Depression Scale (MADRS) eller mindre end 8 point på Hamiltons Depression Skale (HAMD-17). Det er imidlertid ikke muligt at opnå remission hos alle patienter, specielt ikke i undersøgelser af kortere varighed (typisk omkring 8 uger). Ofte anvendes derfor *respons* som det primære effektmål i studierne, hvilket er defineret som andel patienter som opnår minimum 50 % reduktion i symptomscore på fx MADRS eller HAMD.

Mht. initialt valg mellem de enkelte antidepressiva har RADS iht. GRADE defineret følgende kritiske outcome:

- Respons (effekt i den akutte fase - 4-12 uger)

Udover de nævnte effektparametre har RADS ved valg af lægemiddel lagt vægt på følgende outcomes:

1. Mortalitet, herunder selvmord
2. Behandlingsophør uanset årsag
3. Klinisk betydende interaktioner med risiko for alvorlige bivirkninger (først og fremmest serotonergt syndrom)
4. Risiko for kardielle bivirkninger (QT-forlængelse mv.)
5. Sedation
6. Vægtøgning

Mht. fortsat behandling/vedligeholdelsesbehandling (op til 6 måneder) er outcomes:

- Remission
- Relaps

Mht. forebyggelse af ny depressiv episode (efter 6 måneder) er outcome

- Recurrence

Relaps defineres som tilbagefald i den oprindelige depression, mens recurrence er en ny depression. Man skelner arbitrært mellem disse to begreber, idet relaps er tilbagefald før symptomfrihed er opnået og typisk inden for ½ år, mens recurrence er senere end ½ års forløb uden symptomer.

## **4.2 Litteratursøgning og -udvælgelse**

Anbefalingerne er primært baseret på guidelines, samt systematiske reviews/meta-analyser. Ud fra RADS's kendskab til litteraturen blev der indledningsvis identificeret og udvalgt tre internationale guidelines [NICE 2009, CANMAT 2009, WFSBP 2013] og tre danske guidelines/rekommandationer [SST 2007, DSAM 1010, IRF 2010]. En søgning efter nyere guidelines for "unipolar depression" resulterede i identifikation og gennemgang af yderligere fire internationale guidelines, hvoraf kun en blev fundet anvendelig ift. RADS kliniske spørgsmål vedr. behandlingsindikation [National Guideline Clearing House 2013]. Herudover blev der foretaget en søgning i Cochranebiblioteket efter systematiske reviews for "depression" og "antidepressants".

For de kliniske spørgsmål, som ikke belyses via sekundær litteratur er der søgt efter RCT's, der kan belyse den specifikke problemstilling. Til belysning af alvorlige sjældne bivirkninger og/eller langtidsbivirkninger er der, ved fravær af randomiserede studier, i enkelte tilfælde søgt efter observationelle studier.

## **5. Baggrund for igangsætning af behandling**

### **Klinisk spørgsmål**

Hos hvilke patienter er der indikation for behandling med antidepressiva?

- Hvordan identificerer man de patienter, hvor antidepressiva kan være indiceret?
- Hvilken effekt er der dokumenteret af antidepressiva ved hhv. let, moderat og svær depression, samt dystymi?

### **5.1 Diagnostisk procedure**

- Hvordan identificerer man de patienter, hvor antidepressiva kan være er indiceret?

Diagnosen depression stilles ud fra ICD-10, baseret på tilstedeværelse af relevante symptomer og disses sværhedsgrad. Desuden skal varighedskriteriet være opfyldt. Der skal være mindst to kernesymptomer, og funktionsniveauet skal være nedsat.

Almen praksis er indgangsporten til sundhedsvæsenet, også for patienter med depression, og langt de fleste patienter med depression behandles udelukkende i almen praksis uden henvisning til andre sektorer [Mitchell, Vaze, & Rao, 2009; Goldberg & Lecrubier, 1995]. Patienter henvender sig ofte i almen praksis med et meget forskelligartet symptombillede, som skal forstås i en biopsykosocial kontekst. De beretter ikke altid spontant om typiske depressive kernesymptomer (dvs. depressionsfølelse, manglende lyst og interesse), men snarere om forskellige somatiske symptomer, søvnløshed eller træthed. De præsenterer ofte stressklager eller relationsproblemer, som undertiden repræsenterer en fortsættelse af en tidligere, oftest somatisk, sygehistorie [van Weel-Baumgarten et al. 2000]. Alt sammen forhold der vanskeliggør diagnosen [NICE, 2009]. Man kan i den diagnostiske proces ikke forlade sig på diagnostiske instrumenter alene, men må basere diagnosen på en samlet klinisk vurdering [CANMAT 2009].

Pga. af disse forhold skal der spørges aktivt til de depressive symptomer [DGPPN et al., 2012]. Diagnostikken vanskeliggøres yderligere af, at de symptomer, som indgår i depressionsdiagnosen også ses ved andre psykiske sygdomme og ved flere somatiske sygdomme, især hos ældre patienter. Hos disse kan depression desuden være særlig vanskelig at skelne fra fx demens og kroniske smertetilstande [DGPPN et al., 2012; Dowrick et al. 2005].

En meget stor metaanalyse af den diagnostiske træfsikkerhed ved depression i almen praksis, omfattende godt 50.000 patienter i forskellige vestlige lande, viste en sensitivitet på 50 % (sandt positive) og en specificitet på 81 % (sandt negative). Det betyder, at hvis prævalensen af depression i almen praksis er 20 %, vil kun halvdelen af alle sandt deprimerede blive diagnosticeret, og 15 ud af 100 vil få stillet depressionsdiagnosen uden at have en depression.

Der finder således en væsentlig over- og underdiagnosticering sted i almen praksis. Derfor anbefales det at stille diagnosen ved et grundigt interview fx fordelt over mindst to konsultationer [Mitchell et al., 2009]. Derved tages der også hensyn til, at symptomerne kan være fluktuerende over tid [Gask et al. 2008], samt at fremtrædelsesformen af flere af symptomerne af og til er vag eller ukarakteristisk, specielt hvad angår stemningsleje. Interview med pårørende er desuden betydningsfuldt bl.a. for at kortlægge ændringer i funktionsniveauet.

### 5.1.1 Udredning i almen praksis

#### *Somatiske symptomer*

Den praktiserende læge bør iværksætte en somatisk udredning for at udelukke somatiske sygdomme, som kan give depressionslignende symptomer, hvilket også er tryghedsskabende for patienten [Davidsen et al. 2008; Baik et al. 2005; DSAM 2010]. Der skal således være fokus på muligheden for, at medicinsk sygdom er årsag til symptomerne eller er til stede som samtidig komorbid tilstand. Man skal desuden sikre sig, at symptomerne ikke skyldes bivirkninger til medicin eller er forårsaget af misbrug af fx alkohol, CNS-stimulantia eller benzodiazepiner.

Lægen bør være specielt opmærksom på risikogrupper, som bl.a. omfatter patienter med tidligere depression eller disposition til depression samt patienter med visse somatiske sygdomme. Patienter med kroniske medicinske sygdomme som fx diabetes, hjertekarsygdomme og epilepsi har større risiko end andre for at udvikle depression.

Der er således en væsentligt komorbiditet mellem depression og somatisk sygdom, hvor begge tilstande gensidigt kan forårsage den anden tilstand. Depressive patienter har således større hyppighed af overvægt, metabolisk syndrom, arteriosklerose og kroniske somatiske sygdomme. Desuden er depression en risikofaktor for udvikling af fx hjertekarsygdom, men hjertekarsygdom øger også risiko for udvikling af depression.

Tabel 1: Hyppighed af depression hos patienter med somatisk lidelse

Somatisk lidelse	Hyppighed af depression
Hjerte-karsygdom	25 % med depressive symptomer i betydelig grad
Diabetes mellitus	10 % med aktuel depression, 25 % med depressive symptomer
KOL	Optil 40 % med depressive symptomer, afhænger af KOL sværhedsgrad
HIV	20 % med aktuel depression
Hepatitis B og C	15-30 % vil få væsentlige depressive symptomer
Apoplexi	Optil 30% vil udvikle depression efter apoplexi
Epilepsi	10-15 % med depression
Alzheimers demens	20-25 % med depression
Multipel sclerose	25 -50 % vil udvikle depression
Cancer	Omkring 10 % vil udvikle depression

Underdiagnosticering og underbehandling af depression hos patienter med somatiske sygdomme er hyppigt forekommende, ofte pga. såkaldt "normalisering" af tilstanden [Coventry et al. 2011]. Det vil sige, at man bortforklarer depressionen, som værende en normal tristhed pga. den somatiske sygdom, se nedenfor.

### *Forløbet af depression og samtidig somatisk sygdom*

Patienter med samtidig depression og somatisk sygdom har ofte større funktionstab end patienter uden depression [Kennedy et al., 2009]. Depressionen medfører ofte et alvorligere forløb med højere mortalitet af den somatiske sygdom sammenlignet med patienter uden depression. Fx er depression hos patienter med diabetes mellitus, KOL eller apoplexi forbundet med dårlig compliance ved behandling af den somatiske sygdom, øget forbrug af sundhedsydelse og øget dødelighed [Katon, 2011]. Behandling af depressionen mindsker dødeligheden også selv om de biokemiske markører for den somatiske sygdom ikke ændres [Bogner et al. 2007].

### *Udredningsprogram*

I forbindelse med udredning for depression bør patienten derfor som minimum undersøges for lever- og nyrefunktion, thyreoideafunktion, lipidstatus, blodsukker, rødt og hvidt blodbillede, infektionstal samt EKG. Udredningen skal foretages for at udelukke somatisk årsag til patients symptomer og desuden som udgangspunkt for at kunne monitorere bivirkninger til eventuel medicinsk behandling af depressionen. Hos mennesker, der debuterer med første depression sent i livet, dvs. over 50 år, bør MR-scanning af cerebrum overvejes, da der hos disse patienter er øget hyppighed af organisk årsag til depressionen [Videbech & Tehrani 2007].

### *Uspecifikke stress symptomer*

Som nævnt kan patienterne præsentere sig med stresssymptomer, som relateres til belastninger i deres livssituation [Chew-Graham et al. 2000; Chew-Graham et al. 2002]. Her kan det være vanskeligt at skelne om det drejer sig om en belastningsreaktion eller om en depression. Patienten vil ofte selv relatere symptomerne til belastningerne, og det vil således kræve grundig anamnese og dialog med patienten om, hvorvidt stresstilstanden kan have udløst en behandlingskrævende depression. Det er desuden vigtigt, at mangel på muligheder for psykosocial intervention ikke fører til terapeutisk nihilisme [NICE 2009, Chew-Graham et al. 2000].

Nogle gange frembyder patienten et billede med symptomer på flere forskellige ikke-psykotiske psykiske lidelser, og det kan være vanskeligt at rubricere tilstanden i flg. ICD-10. Blandt patienter med medicinsk uforklarede somatiske symptomer har en stor del depression eller anden psykisk lidelse [Toft et al. 2005].

### *Suicidaltanker og -handlinger*

Depression, inklusive samtidige suicidal tanker, og evt. suicidal risiko, bliver undertiden ikke diagnosticeret i almen praksis [Cepoiu et al., 2008; Mitchell et al., 2009; Davidsen, 2011], selv om patienter, der begår selvmord, ofte har konsulteret almen praksis forud for selvmordet [Cole-King & Lepping 2010, Pirkis & Burgess 1998, Raue et al. 2006, Luoma et al. 2002, Pearson et al., 2009]. Tærsklen for undersøgelse for selvmordstanker skal derfor være lav. Man skal være særligt opmærksom på selvmordsfaren hos patienter med angst eller agitation som depressionssymptom.

### *Bipolar sygdom og psykotiske symptomer*

Ved symptomer på depression, skal der undersøges for om det eventuelt drejer sig om bipolar sygdom, primært gennem indhentning af grundige anamnesticke oplysninger, ligesom der skal være opmærksomhed på eventuelle psykotiske symptomer [CANMAT 2009].



### *Screening*

Generel screening for depression anbefales ikke i almen praksis, da den prædiktive værdi er for lav [Mitchell et al. 2009; Mitchell & Coyne 2010]. Der bør derfor fokuseres på risikogrupper og når der opstår klinisk mistanke om depression, bør der foretages nøjere undersøgelse hos den enkelte med standardiserede instrumenter. Disse kan dog ikke erstatte det kliniske interview [National Guideline Clearinghouse, 2013]. Ved klinisk mistanke om depression i almen praksis kan man med fordel anvende to opklarende spørgsmål, som uden videre kan integreres i en igangværende samtale om somatiske emner, nemlig spørgsmål om nedtrykthed og manglende lyst og interesse [Arroll et al. 2003].

### *Rating scales*

Den positive prædiktive værdi af tilgængelige depressionsskalaer er lav i almen praksis, og skalaerne kan ikke bruges til at stille depressionsdiagnosen. Diagnosen stilles som nævnt ved en klinisk vurdering af, om patienten opfylder kriterierne for depression i ICD-10. Skalaerne kan derimod med fordel bruges til at vurdere sværhedsgraden, når diagnosen er stillet.

Der skal også foretages en vurdering af graden af funktionsbegrænsningen. Diagnosen kan være særlig vanskelig ved etniske subgrupper, som kan have en anden depressionsforståelse [Karasz, 2005]. Man skal desuden være opmærksom på, at der ved dystymi, hvor symptomerne har bestået i flere år, uden at kriterierne for depression er opfyldte, også kan ses væsentlig funktionshæmning [NICE 2009].

Anbefalet rating scale (Dansk Depressionsdatabase) til vurdering af depressionens sværhedsgrad er HAM-D17 [DSAM 2010]. Til screening hos ældre kan anvendes Geriatric Depression Scale, som er oversat og valideret på dansk [Djernes 2004].

#### 5.1.2 Særlige forhold vedr. udredning hos ældre

Ældre er ikke en homogen gruppe. Mange ældre vil – trods høj alder – være i god almentilstand og de skal dermed stort set behandles som yngre patienter. Over for dem er de "skrøbelige ældre", som er karakteriseret ved generelt dårligt helbred og dårligere funktionsevne med større dødelighed til følge [Clegg 2013].

Ældre præsenterer ofte deres depression ved somatisering, hypokondri, psykomotorisk hæmning eller agitation og psykotiske symptomer, som væsentlig del af det kliniske billede [Rodda 2011]. Udredning kan være vanskeliggjort af dårlig hørelse, hukommelsessvigt eller anden kognitiv dysfunktion, hvor det ofte vil være nødvendigt med information fra familie og omgivelser [Resnick 1997]. Det er også vigtigt at undgå negligering af symptomer og "aldersrisme" dvs. "Det hører med til det at blive gammel, at man bliver trist", hvorfor der kræves en vis vedholdenhed i anamneseoptagelsen [Rodda 2011].

Differentialdiagnostisk skal overvejes naturlig tristhed og tilpasningsreaktioner forårsaget af ændringer af livsvilkår (ægtefældes død, flytning osv.). Depression vil hyppigt præsentere sig med såkaldt pseudodemens, hvor den ældre fremstår så kognitivt svækket, at man umiddelbart mistænker demens. Alzheimers demens, som er den hyppigste demensform, er karakteriseret ved langsom progression og i kriterierne for diagnosen er anført varighed over 6 måneder. Progressionen ved depression er hurtigere – som regel uger. Depression er mindre sandsynlig, hvis patienten reagerer på opmærksomhed og omsorg fra familie og personale, bibeholder humor, ser frem til besøg og accepterer hjælp og pleje.

Desværre diagnosticeres depressionen ikke altid hos den demente bl.a. pga. stort sammenfald af symptomer mellem de to tilstande og fordi gængse instrumenter til screening for depression ikke er validerede hos demente [Volicer 2011]. Det kan betyde at deprimerede fejlagtigt behandles med fx antipsykotika i stedet for antidepressiva [Volicer 2011].

### Konklusion vedr. diagnostik og udredning

- Almen praksis er indgangsporten for de langt fleste patienter med depression
- Depressionen "præsenteres" ofte som ukarakteristiske somatiske symptomer eller "stress"
- Diagnosen kan være vanskelig og kræver ofte flere samtaler for at undgå falsk positive og falsk negative diagnoser.

### Anbefalinger

- Diagnosen skal stilles ud fra ICD-10 på baggrund af et grundigt interview, som hovedregel over to konsultationer, hvor der spørges aktivt ind til depressive symptomer (✓ God praksis)
- Diagnosen skal baseres på en samlet klinisk vurdering, herunder somatisk udredning mhp. afklaring af differentialdiagnose eller somatisk komorbiditet (✓ God praksis)
- Man skal være opmærksom på komorbide somatiske og psykiatriske sygdomme (✓ God praksis)
- Generel screening anbefales ikke, men udføres ved mistanke om depression og overfor særlige riskogrupper (se tabel 1). Dette kan dog ikke erstatte grundig klinisk vurdering (✓ God praksis).

## 5.2 Kriterier for igangsætning af behandling

- Hvilken effekt er der dokumenteret af antidepressiva ved hhv. let, moderat og svær depression og dystymi?

Som nedenfor nævnt anbefales medikamentel behandling til moderat til svære depressioner og desuden til langvarige subttærskel tilstande (dystymi). Inden indledning af medicinsk antidepressiv behandling må behandlingsmulighederne diskuteres med patienten, indbefattende mulige bivirkninger og evt. interaktioner med anden medicin, hensyntagen til evt. medicinske lidelser og eventuelle kontraindikationer [National Guideline Clearinghouse, 2013]. Patientens holdning til at tage medicin og eventuelle bekymringer herved må undersøges og tages alvorligt [NICE, 2009]. Hvis patienten ikke er selvmordstruet, aftales kontrol efter en uge og herefter med regelmæssige intervaller [SST 2007].

### 5.2.1 Respons i den akutte fase

Sværhedsgraden af depression, hvor antidepressiva viser konsistent fordel frem for placebo, er dårligt defineret. Generelt findes der bedre effekt, jo sværere symptomerne er. Ved moderat depression kan virkningen af medicinen overskygges af klinisk relevante bivirkninger, hvilket bør indgå i overvejelserne om medicin kontra andre behandlingsformer. Der er evidens for, at antidepressiva har effekt på dystymi. Number needed to treat (NNT) for både respons og remission er angivet til 3-5 afhængig af hvilken lægemiddelgruppe der er opgjort [CANMAT 2009, NICE 2009, Silva de Lima & Moncrieff 2005]. Der er ikke påviselig effekt af antidepressiva ved let depression [National Guideline Clearinghouse 2013; DGPPN et al., 2012].

Tabel 2. Definition af depressionens sværhedsgrader

	HAM-D6	HAM-D17	MADRS
Let depression	7-8	13-17	18-21
Moderat depression	9-11	18-24	22-29
Svær depression	12-22	25-52	30-60

Antidepressiva anbefales normalt som første valg hos patienter, hvor depressionen er mindst af moderat sværhedsgrad. I tidligere studier er det vist, at ca. 50 % opnår respons på antidepressiva og ca. 30 % opnår respons på placebo (NNT=5). Uden behandling responderer ca. 20 % enten spontant eller som følge af andre interventioner (NNT=3 sammenlignet med antidepressiv behandling) [Anderson et al., 2008]. Det svarer til, at 1 ud af 3 patienter har effekt af antidepressiva, mens de sidste 2 vil opnå respons alligevel, uanset om de får antidepressiv medicin eller ej.

Gennem årene ses placeboresponsen i RCT's øget [Gelenberg et al., 2008], hvilket medfører, at effekten af antidepressiva (dvs. forskellen ift. placebo) bliver relativt mindre. Årsagerne hertil er mange, bl.a. ændret diagnostisk praksis og inklusion af mindre syge patienter i undersøgelserne. At patienter allokeres til placebo betyder desuden sjældent, at de ikke modtager nogen form for behandling, idet de ofte bliver tilbudt rådgivning eller terapi i regi af undersøgelsen.

En af de større metaanalyser [Papakostas and Fava 2009] med data fra 182 RCT og med 36.385 patienter finder at 53,8 % responderer på antidepressiv medicin, mens placeboresponsen er på 37,3 %. Det giver en absolut risiko reduktion (ARR) på 16,5 % og NNT på 6. Inddrages ikke publicerede studier fås for 12 nyere antidepressiva at ARR falder fra 20 % til 15 % (NNT=7), sv.t. at effekt size falder fra 0.41 til 0.31 [Turner et al., 2008].

Ved behandling med antidepressiva ses en bedring indenfor kort tid. Tidlig bedring er en stærk prediktor for respons [Szegeedi et al., 2009]. Forekommer der ikke nogen bedring efter 4 ugers behandling er det usandsynligt at den vil indfinde sig på det givne lægemiddel [Posternak and Zimmerman, 2005].

#### 5.2.2 Effekt hos ældre patienter

Generelt anbefaler WFSBP at behandle depression hos ældre, om end data for effekten er insufficiante og antyder mindre effekt end hos yngre [WFSBP 2013]. I en tidligere meta-analyse af 10 studier fandt man signifikant effekt af antidepressiva hos patienter over 60 år (44.4 % vs. 34.7 % for placebo, NNT=10), hvilket generelt er mindre end den effekt, man ser i studier med yngre [Nelson 2008].

En nyere meta-analyse, som inkluderede 15 studier af depression, fandt ligeledes signifikant effekt af antidepressiva hos patienter over 55 år. Responsraten på antidepressiva blandt ældre patienter med depression var, også her, lavere sammenlignet med responsraten fundet i 59 studier med yngre. Responsraten på placebo var derimod ikke forskellig [Tedeschini 2011].

I en separat analyse af de 6 studier, hvor inklusionskriteriet var alder over 65 år (gennemsnitsalder 73,5 år), blev effekten af antidepressiva ikke fundet signifikant bedre end placebo [Tedeschini 2011]. Der var dog signifikant heterogenitet mellem studierne (manglende konsistens), samt meget brede konfidensintervaller (imprecision). Der er, som tidligere nævnt i afsnit 5.1.2, tale om en meget heterogen patientgruppe. For ældre i god almentilstand er det pga. den lave evidenskvalitet relevant at ekstrapolere fra evidensen hos yngre, mens der hos de skrøbelige ældre må være særlig opmærksomhed på effekt og bivirkningsvurdering og seponering såfremt effekten udebliver (jf. afsnit 11.1).

### 5.2.3 Effekt hos patienter med kognitive forringelse og demens

Det kan være meget svært at skelne, om svær kognitiv forringelse hos ældre er tegn på depression eller begyndende demens. Ved blot beskeden mistanke om depression som årsag til kognitive symptomer bør behandling med antidepressiv medicin forsøges i en afgrænset periode.

Responsraten for SSRI er dog generelt lavere i studier af patienter med både depression og demens end hos patienter uden demens [WFSBP 2013]. Ifølge Sundhedsstyrelsen retningslinje for demens fra 2013 foreligger der kun svag evidens for effekten af TCA og SSRI ved depression hos patienter med demens [SST demens 2013]. Dette udsagn henviser til meta-analyser, hvoraf den nyeste fra 2011 inkluderede 7 studier med i alt 330 patienter, ikke fandt effekten af antidepressiva forskellig fra placebo [Nelson 2011]. I et nyere RCT fandt man heller ingen effekt af hverken sertralin eller mirtazepin hos 326 ældre med moderat til svær depression og Alzheimers demens efter hverken 13 eller 39 uger, men flere bivirkninger i form af hhv. kvalme og sedation sammenlignet med placebo [Banerjee 2011].

### 5.2.4 Effekt hos patienter med somatisk sygdom

Almindeligvis bør den somatiske lidelse behandles først, idet depression kan være en konsekvens af den somatiske lidelse eller af behandlingen. Hvis depression varer ved, er behandling med et antidepressiva dog indiceret. I nogle tilfælde bør man dog påbegynde behandling med antidepressiva samtidig med behandling af den somatiske lidelse, især hvis de depressive symptomer er svære eller vanskeliggør den somatiske behandling [WFSBP 2013]. Vurderes det, at patientens depressive symptomer har mere reaktiv karakter, og at der er tale om en tilpasningsreaktion, bør mere psykologiske tiltag overvejes.

Post-stroke depression er formodentlig den bedst undersøgte somatiske komorbide tilstand. Der er for nortriptylin og citalopram påvist signifikant effekt overfor placebo og for nortriptylin i forhold til fluoxetin [WFSBP 2013]. Et Cochrane review fandt en lille, men signifikant effekt af antidepressiva på de depressive symptomer, men samtidig signifikant øgning i bivirkninger – der kræves mere forskning før en rutine brug af antidepressiva ved post-stroke [Mead 2012].

### 5.2.5 Psykiatrisk komorbiditet

Komorbid personlighedsforstyrrelse fordobler risikoen for manglende respons og remission af antidepressiv medicinsk behandling [Newton-Howes 2006 og 2014, Bock 2010]. Forskellen kan muligvis skyldes nedsat compliance, men der er ikke holdepunkt for valg af særlige antidepressiva til denne gruppe af patienter.

Komorbid alkohol misbrug ser omvendt ikke ud til at påvirke effekten af antidepressiva, idet foreløbige undersøgelser i en meta-analyse dog peger på at kun TCA (og nefazodon) har effekt ved disse tilstande [Iovieno 2011]. Det må understreges, at der fortsat mangler valide data for SSRI og nyere antidepressiva for denne gruppe af patienter.

### Konklusion vedr. igangsætning af behandling med antidepressiva

- Der er ikke vist effekt af antidepressiva ved let depression (høj evidenskvalitet)
- Der er vist effekt ved moderat og svær depression (NNT=5-10 for respons) og dystymi (NNT=3-5 for respons) (høj evidenskvalitet)
- Der er usikker evidens for effekt hos personer over 65 år, men effekten er tilsyneladende mindre end hos yngre (lav evidenskvalitet)
- Evidens for effekt på depression hos demente er usikker (lav evidenskvalitet)
- Effekten hos patienter med post-stroke depression er lille (moderat evidenskvalitet).

### Anbefalinger

- For patienter med let depression anbefales "Watchfull monitoring" (✓ God praksis)
- Patienter med let depression skal ikke rutinemæssigt tilbydes behandling med antidepressiva (↓ Svag anbefaling imod)
- Patienter med moderat depression eller dystymi tilbydes behandling med antidepressiva eller psykoterapi – evt. i kombination (↑↑ Stærk anbefaling for) – dog bør iværksættelse af medicinsk behandling her oftest afvente revurdering ved 2. konsultation (✓ God praksis)
- Patienter med svær depression tilbydes altid behandling med antidepressiva (↑↑ Stærk anbefaling for)
- Indikationen for at behandle ældre er, trods ringere evidens, den samme som for yngre, idet der må ekstrapoleres fra evidensen for yngre aldersgrupper ((✓ God praksis)
- Patienter med samtidig depression og demens skal ikke rutinemæssigt tilbydes behandling med antidepressiva, da effekten er meget usikker (↓ Svag anbefaling imod)
- Overvej at tilbyde behandling med antidepressiva til patienter med post-stroke depression (↑ Svag anbefaling for).

## 6 Vurdering af lægemidlerne med henblik på præparatvalg

### Kliniske spørgsmål

- Hvilke antidepressiva anbefales ved unipolar depression?
  - Er der betydende forskel i effekt og bivirkninger af de forskellige antidepressiva ved første behandlingsforsøg?
  - Er der særlige patientgrupper (fx med somatisk el. psykiatrisk komorbiditet el. ældre), hvor valget af antidepressiva skal være anderledes?
- Hvilke antidepressiva og andre lægemidler anbefales ved depression med:
  - Udtalt angst eller søvnbesvær?
  - Med psykotiske symptomer?

I det følgende præsenteres de omhandlede lægemidlers effekt og bivirkninger, værdier og præferencer, compliancemæssige forhold samt aspekter vedr. lægemiddelhåndteringen.

### 6.1 Effektforskelle mellem lægemidlerne

- Er der betydende forskel i effekt af de forskellige antidepressiva ved første behandlingsforsøg?

Evidensgrad og anbefalingerne fra de udvalgte guidelines fremgår af nedenstående skema (tabel 3). Kriterierne i de enkelte guidelines, er meget forskellige. Angivelse af A eller ét 1-tal først i kolonnen angiver dog altid højst mulige evidensniveau. Angivelse af ét 1-tal eller A sidst i kolonnen betyder typisk, at lægemidlet anbefales som 1. valgspræparat, 2 som 2. valgspræparat osv. Se bilag for uddybning af kriterierne. I sidste kolonne sammenholdes disse med de anbefalinger som RADS er nået frem til (se senere).

Tabel 3. Evidensvurdering og anbefalinger i guidelines sammenholdt med RADS anbefaling

Evidens/ anbefaling	WFSBP 2013	CANMAT 2009	NICE 2009	IRF 2010	DSAM 2010	SST 2007	RADS 2014
<u>TCA</u>	A* / 1 (svær depression)	? / 2*	2. valg*		1 / A* (2. valg)	A * (2.valg)	
<u>Amitriptylin</u>	*	-	*	F	*	*	↓
<u>Clomipramin</u>	*	-	*	F	*	*	↓
<u>Dosulepin</u>	*	-	Frarådes^	F	*	*	↓
<u>Doxepin</u>	*	-	*	F	*	*	↓
<u>Imipramin</u>	*	-	*	F	*	*	↓
<u>Maprotilin</u>	*	-	*	F	*	*	↓
<u>Nortriptylin</u>	*	-	*	R	Foretrækkes	*	↑
<u>SSRI</u>	A / 1*		(1.valg)		1 / A* (1. Valg)	A (1.valg)	
Citalopram	*	2 / 1	(1.valg)	R	*	A (1.valg)	↑
Escitalopram	*	1 / 1	(1.valg)	R	*	A (1.valg)	↑
Fluoxetin	*	?	Ikke 1. valg	F	*	Ikke anbefalet	↓
Fluvoxamin	*	?	Ikke 1. valg	F	*	Ikke anbefalet	↓
Paroxetin	*	?	Ikke 1. valg	F	*	Ikke anbefalet	↓
Sertralin	*	1 / 1	(1.valg)	R	*	A (1.valg)	↑↑
<u>MAO-hæmmere</u>	Evt. ved svær*	? / 3					
<u>Isokarboxazid</u>	*	-	Specialist-opgave	F	Omdiskuteret	Ikke anbefalet	↓
<u>Moklobemid</u>	*	-	?	F	Omdiskuteret	Ikke anbefalet	↓
<u>Andre:</u>	A / 1*				1 / A* (2. Valg)		
Agomelatin	*	?	-	F	-	-	↓
Bupropion	*	?	-	-	*	-	↓
Duloxetin	*	2 / 1	Ikke 1.valg	F	*	A (2.valg)	↑
Mianserin	*	?	-	F	*	-	↓
Mirtazepin	*	2 / 1	-	F	*	A (2.valg)	↑
Reboxetin	Ikke anbefalet	?	-	I	*	?	↓↓
Venlafaxin	*	1 / 1	Ikke 1.valg	F	*	A (2.valg)	↑
Vortioxetin	-	-	-	-	-	-	↓

Tabellen viser evidensvurdering og anbefales antidepressiva indenfor de enkelte stofgrupper i de udvalgte guidelines (jf. afsnit 4.2), sammenholdt med RADS-anbefaling for antidepressiva i monoterapi – første behandlingsforsøg ved moderat og svær depression.

\* Skelner generelt ikke mellem lægemidlerne indenfor den enkelte klasse (med enkelte undtagelser).

? Er omtalt/vurderet, men evidensniveau/anbefaling ikke angivet specifikt.

- Er ikke omtalt/vurderet.

^Pga. større kardiovaskulær risiko og toxicitet ved overdosis end andre TCA.

R: rekommanderet, F: Rekommanderet med forbehold, I: Ikke rekommanderet.

Der er konsensus mellem de nævnte guidelines om, at forskellene i effekten mellem forskellige klasser af antidepressiva generelt er marginale, og derfor bør valget af præparat primært baseres på bivirkningsprofilen. Det fremgår således, at SSRI er førstevalg frem for TCA og andre antidepressiva, samt at behandling med irreversible MAO-hæmmere er en specialopgave. I guidelines er der oftest ikke taget stilling til evt. forskelle mellem lægemidlerne indenfor hver klasse, fx om der er forskel i effekten mellem de forskellige SSRI. I den efterfølgende tekst gennemgås effekten for de enkelte lægemiddelstoffer med udgangspunkt i meta-analyser.

I et Cochrane review fra år 2000, hvor SSRI sammenlignes med TCA, findes ikke nogen klinisk signifikant forskel i effekt størrelse [Geddes et al., 2000]. Dette er i overensstemmelse med Anderson et al., som dog anfører, at TCA synes at være mere effektive hos indlagte patienter, og at *amitriptylin* er mere effektiv end SSRI, om end man ikke kan udelukke publikationsbias [Andersson et al. 2000].

De enkelte TCA har forskellig receptorprofil, hvilket kan have betydning for effekt på følgesymptomer og især bivirkninger. *Amitriptylin* kan specielt anvendes ved depression med svære søvnproblemer på grund af den sederende antihistamineffekt. Ved depressioner forbundet med svær angst eller OCD kan *klomipramin* overvejes på grund af den stærkere serotonerge effekt. *Dosulepin*, *doxepin*, *maprotilin* og *imipramin* finder begrænset anvendelse i Danmark.

NICE guideline tager udgangspunkt i et systematisk review af Cipriani et al, hvor der er foretaget en sammenligning af 12 nyere antidepressiva. Det primære effektmål i undersøgelsen er respons målt på det antal patienter, som efter 8 (6-12) uger havde fået et 50 % fald på skalaerne Ham-D, MADRS eller CGI. Nedsat tolerabilitet blev forstået som antallet af patienter, der i samme periode afbrød behandlingen af enhver årsag. Bivirkninger i sig selv var ikke et effektmål. Undersøgelsen viste med direkte og indirekte sammenligning af responsrater i en meta-analyse af 117 RCT med 25.928 patienter, at *mirtazapin*, *escitalopram*, *venlafaxin* og *sertralin* var signifikant mere effektive efter 8 ugers behandling end *duloxetin*, *fluoxetin*, *fluvoxamin*, *paroxetin* og *reboxetin*. Forskellen i respons var typisk svarende til NNT på 10-15 (se bilag 1). Der er ikke i denne analyse fundet, at *bupropion* skulle udvise en signifikant forskel i effekt sammenlignet med de andre antidepressiva. *Reboxetin* var signifikant mindre effektiv end alle andre antidepressiva [Cipriani et al., 2009].

I en meta-analyse af Eyding et al konkluderes, at *reboxetin* er ineffektivt og pga. af bivirkningerne anbefales det ikke at bruge dette stof [Eyding et al., 2010].

Et andet systematisk review af 234 studier med head-to-head sammenligninger konkluderer, at der ikke er basis for at vælge et nyere antidepressiva frem for et andet på baggrund af efficacy studier, da de statistisk signifikante forskelle er små og ikke klinisk relevante. I 7 studier udført af producenten havde mirtazapin en signifikant hurtigere effekt end citalopram, fluoxetin, paroxetin og sertralin, men respons raten var udlignet efter 4 ugers behandling [Gartlehner et al. 2011].

Der er ingen klinisk betydende fordel ved at anvende *duloxetin* sammenlignet med andre antidepressiva. Der findes heller ikke en betydende reduktion i smerter associeret med depression. Der synes ikke at være nogen fordel ved at øge dosis over 60 mg, heller ikke hos partielle respondere [NICE 2009].

*Mianserin* synes mindre effektivt end de nyere antidepressiva [de Wilde et al. 1985, Muijen et al. 1988, Ahlors et al. 1988]. Et større studie blandt 336 af ældre over 65 år med eller uden demens [Karlsson et al. 2000] fandt dog ækvivalent effekt af citalopram og mianserin. Patienterne med demens responderede dårligere på begge behandlinger. Bivirkninger var primært træthed under behandling med mianserin og søvnproblemer ved citaloprambehandling.

Et Cochrane review fra 2013 konkluderer, at *agomelatin* ikke har nogen signifikante fordele sammenlignet med andre nyere antidepressiva [Guaiana 2013]. I en meta-analyse fra 2014 [Taylor et al. 2014], som medtager både publicerede og upublicerede studier af agomelatin findes i publicerede studier en effect size på 0.24 (0.12-0.35) og i upublicerede studier en effect size på 0.21 (0.01-0.40) sammenlignet med placebo. Der forekommer en så høj grad af heterogenitet ( $I^2 = 66-80\%$ ), at det ikke er tilrådeligt at sammenlægge resultatet af så forskellige studier. Ved sammenligning af *agomelatin* med andre antidepressiva findes en forskel i effect size på - 0.10 (-0.20-0.01) og 0.00 (-0.09-0.10) når både upublicerede og publicerede studier indgår. Også her er heterogeniteten på 0.47-0.59 %, hvilket svækker meta-analysen.

For *vortioxetin* viser en meta-analyse med 7 studier signifikant bedre effekt end placebo efter 8 uger (reduktion i MADRS: -3.92; 95 % CI, -5.258 to -2.581) [Berhan & Barker 2014]. I 2 af studierne, heraf ét hvor duloxetin indgik som aktiv reference, var forskellen dog ikke signifikant forskellig fra placebo for hverken vortioxetin 2,5 , 5 eller 10 mg eller duloxetin 60 mg [Baldwin et al. 2012]. I yderligere 2 af studierne indgik hhv. venlafaxin og duloxetin som aktiv reference, men ingen af disse studier er designet til at vise forskel mellem de aktive stoffer. Der foreligger kun et enkelt dobbeltblindt 12 ugers head-to-head studie med agomelatin som komparator, hvor der inkluderes svært deprimerede patienter (baseline MADRS 29), som har haft utilstrækkelig effekt af et SSRI eller SNRI. Reduktionen i baseline MADRS er på 16.5 point ved vortioxetin behandling og på 14.4 point ved agomelatin behandling (forskul 2,1 point) ( $p < 0.01$ ) [Montgomery et al. 2014]. Der er ikke fundet studier som sammenligner vortioxetin med SSRI eller TCA.

I NICE guidelinen anføres, at der er evidens for at *moclobemid* er ligeså effektivt som andre antidepressiva (SSRI og TCA), men det danske DUAG studie af clomipramin versus moclobemid viste imidlertid, at clomipramin var klart mest effektivt, men at moclobemid virkede bedst på patienter med atypiske symptomer (øget søvntrang og appetit) [Bech et al. 2012].

*Isocarboxazid* er på grund af de mere komplicerede bivirkninger, interaktioner og kostrestriktion under behandlingen, reserveret til patienter med terapieresistent depression og må kun udskrives af speciallæger i psykiatri [SST 2007].

*Perikon* er registreret i Danmark som "Naturlægemedel". Naturlægemedler kan kun godkendes til behandling af mildere tilstande, for hvilke man almindeligvis ikke behøver at søge læge og der stilles derfor ikke de samme krav til dokumentation for effekt som for "rigtige" lægemidler". *Perikon* er mere effektiv end placebo i forhold til at opnå respons ved moderat og svær depression. Der synes ikke at være nogen forskel i forhold til effekt sammenlignet med andre antidepressiva [Linde 2008, WFSBP 2013], men det har en lang række interaktioner med anden medicin, samtidig er dosis ikke fastlagt. Er muligvis lidt mere effektiv ved moderat depression og mindre effektiv ved svær depression [NICE 2009].



### *Dystymi*

I et Cochrane-review, som inkluderede 29 studier af patienter med dystymi blev der ikke fundet signifikant forskel i effekten mellem TCA, SSRI og MAO hæmmere [Silva de Lima 2005].

#### **Delkonklusion vedr. forskelle i effekt**

- Der er kun marginale og ikke kliniske betydende forskelle i effekten mellem de forskellige antidepressiva ved første behandlingsforsøg (høj evidens kvalitet)
- Effekten af agomelatin, mianserin og vortioxetin er, sammenlignet med andre antidepressiva, dårligt belyst (lav evidens kvalitet)

## **6.2 Bivirkninger – forskelle mellem lægemidlerne**

- Er der betydende forskel i bivirkninger af de forskellige antidepressiva ved første behandlingsforsøg?

Særligt ved SSRI og SNRI er kvalme, hovedpine og søvnbesvær hyppigt, men forsvinder oftest i løbet af de første ugers behandling.

Antikolinerge bivirkninger, specielt for TCA's vedkommende (mundtørhed, svedtendens, sløret syn, forstoppelse og urinretention) synes ligesom de seksuelle dysfunktioner at persistere. Angst og agitation ses særligt i starten af behandlingen, og er særligt udtalt hos patienter, der i forvejen er plaget heraf, men disse symptomer svinder almindeligvis ved fortsat behandling. Hos angste patienter er det derfor vigtigt at starte med lav dosis og gradvis øge denne. Som nævnt i afsnit 6.4 kan tillæg af andet medikament for at dæmpe angsten være indiceret.

Vægtøgning er ligeledes en almindelig bivirkning, som på sigt kan medføre metaboliske bivirkninger. Kognitiv påvirkning kan forekomme, og ses især for antidepressiva som har sederende eller antikolinerg effekt [Hindmarch 2009].

De nævnte bivirkninger er mere udtalt for nogle antidepressiva end andre og variationen fra individ til individ er stor. I tabel 4 ses en oversigt over forskelle i de enkelte antidepressivas bivirkningsprofil.

**Table 4. Bivirkningsprofiler for Antidepressiva (udarbejdet og modificeret efter WFSBP 2013)**

Generisk navn ( alfabetisk)	Anti-kolin-erge Biv <sup>1</sup>	Kvalme	Seda-tion	Søvn-løshed/agitation	Seksuel dys-funktion	Orto-statisk hypo-tension	Vægt-øgning	Arytmi-Risiko (DCS 2011)	Alvorlige bivirkninger	Døde-lighed ved over-dosis
Agomelatin	-	+	++	-	-	-	-	A	Risiko for leverskader	Lav
Amitriptylin	+++	-	+++	-	+	+++	+++	B	kan sænke krampe tærsklen	Høj
Bupropion	+	+	-	+	-	-	-	A	-	Lav
Citalopram	-	++	-	++	++	-	-	B	Hyponatræmi hos ældre	Lav
Clomipramin	+++	+	+	+	++	++	++	B	kan sænke krampe tærsklen	Moderat
Dosulepin (Dothiepin)	+++	-	+++	-	+	+++	+++	?	-	Høj
Doxepin	+++	-	+++	-	++	+++	++	B	-	Høj
Duloxetine	-	++	-	++	+	-	-	A	-	Lav
Escitalopram	-	++	-	++	++	-	-	B	Hyponatræmi hos ældre	Lav
Fluoxetin	?	++	?	+	?	?	?	A	Hyponatræmi hos ældre	Lav
Fluvoxamin	+	+++	?	+	+	?	?	?	Hyponatræmi hos ældre	Lav
Imipramin	++	-	+	++	+	++	++	B	kan sænke krampe tærsklen	Høj
Isokarboxazid	+	+	-	++	+	++	+	A	Hypertentiv krise <sup>2</sup> ; risiko for serotonin syndrom <sup>3</sup>	Høj
Maprotilin	++	-	++	-	+	++	++	?	Kan sænke krampe tærsklen	Høj
Mianserin	+	-	++	-	-	+	+	A	Blod dyskrasi (Sjælden)	Lav
Mirtazepin	-	-	++	-	-	+	++	A	-	Lav
Moklobemid	+	+	-	+	-	-	-	B	-	Lav
Nortriptylin	+	-	+	+	+	+	+	B	kan sænke krampe tærsklen	Høj
Paroxetin	+	++	-	++	++	-	+	A	Hyponatræmi hos ældre	Lav
Reboxetin	-	+	-	++	+	++	-	A	-	Lav
Sertralin	-	++	-	++	++	-	-	A	Hyponatræmi hos ældre	Lav
Venlafaxin	-	++	-	++	++	-	-	B	Hypertension	Lav
Vortioxetin	-	+++?	++?	-	-	-	-	?	?	

A: Ikke QT-forlængende. B: QT-forlængende [Pehrsson et al 2011]

<sup>1</sup> Fx mundtørhed, svedtendens, sløret syn, forstoppelse og urinretention.

<sup>2</sup> Øget risiko med høj tyramin indeholdende fødevarer og sympatomimetika.

<sup>3</sup> I kombination med serotonerge lægemidler.

### TCA

TCA er associeret med en høj grad af de tidligere nævnte antikolinerge bivirkninger og med en højere grad af ophør med behandlingen end SSRI. Sammenlignet med de øvrige antidepressiva er der en høj tendens til kardiovaskulære bivirkninger, som ortostatisk hypotension, takykardi og forlænget QT-interval og arrytmier [Pehrson et al 2011]. Alle TCA øger risikoen for ortostatisk hypotension og arytmier. Nortriptylin er det TCA, som tåles bedst af de fleste, da det giver mindst ortostatisk blodtryksfald [Glassmann 1993]. NICE fraråder specifikt anvendelsen af dosulepin pga. større kardiovaskulær risiko og toxicitet ved overdosis end andre TCA [NICE 2009], men dette er ikke genfundet i litteraturen, herunder andre guidelines.

### SSRI

SSRI som klasse er associeret til hovedpine og gastrointestinale symptomer (kvalme mv.), og har en større tendens til at give seksuel dysfunktion. Alvorlige, men sjældne bivirkninger er hyponatriæmi og gastrointestinale blødninger. Hyponatræmi ses hyppigst hos ældre, hvor det kan medføre risiko for delir og fald [Donoghue 2014]. Hos ældre skal man også være særlig opmærksom på mulige interaktioner med anden medicin, herunder specielt medicin, som kan påvirke slimhinden i mavesækken eller som virker antikoagulerende.

Ved behandling med SSRI kan, specielt hvis disse kombineres med andre serotonerge stoffer som TCA, lithium eller perikon, ses det såkaldte serotonin syndrom. Dette viser sig ved hjertebanken, muskeltrækninger, kulderystelser, tremor, temperaturforhøjelse og forvirringstilstande.

SSRI anbefales i flere nationale og internationale guidelines som første valg ved moderat til svær depression [WFSBP 2013; CANMAT 2009, NICE 2009, SST 2007, IRF 2010]. SSRI er betydeligt mere sikre, hvis patienten skulle tage en overdosis end TCA, og tolereres bedre end antidepressiva fra andre klasser [Cipriani et al. 2009]. Det gælder også for patienter med dystymi [Silva de Lima et al 2005]. De fleste er tilgængelige som generiske produkter, og er dermed som oftest billigere.

De guidelines, som har taget stilling til de enkelte stoffer, anbefaler citalopram, escitalopram og sertralin pga. færre bivirkninger og interaktioner end fluoxetin, fluvoxamin og paroxetin [NICE 2009, CANMAT 2009, SST 2007, IRF 2010], hvilket er i overensstemmelse med en nyere meta-analyse [Cipriani et al. 2009].

I 2011 viste undersøgelser, at *citalopram* og *escitalopram* var forbundet med en dosisafhængig øget risiko for QT-forlængelse [IRF 2011, Pehrson et al. 2011], hvorimod der endnu ikke er mistanke herom ved sertralin [IRF 2012]. Det betyder, at anbefalet maxdosis for citalopram er 40 mg (ældre over 65 år, 20 mg). For escitalopram er maxdosis 20 mg (ældre over 65 år, 10 mg). [IRF 2011]. I Danmark anbefaler 4 af 5 regioner aktuelt (per 05.08.2014) citalopram max 40 mg daglig (ældre 20 mg) og sertralin (ingen dosisrestriktion angivet). Den sidste region anbefaler sertralin pga. lavere risiko for QT-forlængelse [basislisten.dk].

*Venlafaxin* og *duloxetin* tåles generelt bedre end TCA, men ikke så godt som SSRI. Begge stofferne kan medføre hypertension og give arytmier. Desuden er seksuelle forstyrrelser en almindelig bivirkning.

*Mirtazapin* og *mianserin* er associeret til vægtøgning og sedation, som kan være ønskelig ved søvnbesvær. Stofferne giver ikke QT-forlængelse [Pehrson et al. 2011].

*Agomelatin* medfører ikke QT-forlængelse [Pehrson et al. 2011] og har generelt få bivirkninger, men pga. en lille risiko for alvorlig leverpåvirkning, frarådes det til personer med kendt leversygdom [Gahr et al., 2013]. Risiko for leverpåvirkning synes at være højest for kvinder, for ældre og for patienter i polyfarmaci. Anvendelse kræver kontrol af levertal både før og efter behandling er påbegyndt (3, 6, 12 og 24 uger og derefter når det er klinisk indiceret). EU's fælles bivirkningskomite (PRAC) fraråder agomelatin til personer over 75 år, idet effekten ikke er dokumenteret i denne aldersgruppe [SST nyt om bivirkninger oktober 2014]. I et studie med patienter med Alzheimers demens, som fremgår af registreringsmaterialet indsendt til de Europæiske lægemiddelmyndigheder, omtalt af IRF i 2009 (men endnu ikke synes at være publiceret), var der flere dødsfald for agomelatin end for placebo (2 % vs. 0,3 %) [IRF's præparatanmeldelse for Valdoxan].

*Bupropion* medfører ikke QT-forlængelse [Pehrson et al. 2011] og har færre seksuelle bivirkninger end escitalopram, fluoxetin, paroxetin og sertralin [Gartlehner et al. 2011].

*Vortioxetin* kan give bivirkninger i form af kvalme, seksuelle problemer, svimmelhed og forstoppelse. Præparatet er imidlertid så nyt, at der endnu er ringe erfaringer med det i klinisk praksis og der er mangel på sammenlignende studier med relevant komparator.

*Moclobemid* giver QT-forlængelse [Pehrson et al. 2011], men har herudover generelt få bivirkninger, hvilket medfører færre drop-outs, men har en række kliniske relevante interaktioner, der gør at stoffet er direkte kontraindiceret ved samtidig anvendelse af en række hyppigt anvendte lægemidler (se afsnit om interaktioner). *Isocarboxazid* giver ikke QT-forlængelse [Pehrson et al. 2011], men har stor risiko for interaktion med såvel bestemte fødeemner og andre lægemidler, hvorfor behandling med dette stof er en specialistopgave.

*Perikon* synes at give færre bivirkninger end antidepressiva, men har en række vigtige interaktioner (se afsnit 6.8).

#### **Delkonklusion vedr. forskelle i bivirkninger**

- Der er klinisk betydningsfulde forskelle mht. bivirkninger mellem lægemidler inden for samme klasse samt klasserne i mellem (høj evidens kvalitet)
- SSRI er generelt forbundet med færre bivirkninger og større sikkerhed end øvrige antidepressiva (høj evidens kvalitet)
- Sertralin synes ikke, som citalopram og escitalopram, at medføre en øget risiko for QT-forlængelse indenfor det almindelige dosisinterval (lav evidens kvalitet)

### **6.3 Valg af lægemiddel til særlige patientgrupper**

- Er der særlige patientgrupper (somatisk el. psykiatrisk komorbiditet el. ældre), hvor valget af antidepressiva skal være anderledes end det generelt anbefalede?

#### **6.3.1 Valg af lægemiddel ved psykiatrisk komorbiditet**

Der er ikke holdpunkt for valg af særlige antidepressiva til patienter med komorbid personlighedsforstyrrelse. For komorbidt alkohol misbrug peger resultaterne af en meta-analyse på, at kun tricycliske antidepressiva (og nafazodon) har effekt ved disse tilstande (bedre end placebo) [Iovieno et al. 2011]. Det må understreges at der fortsat mangler valide data for SSRI og nyere antidepressiva for denne gruppe af patienter.

### 6.3.2 Valg af lægemiddel ved somatisk sygdom

Som nævnt fandt et Cochrane review, at effekten af SSRI var signifikant bedre end placebo overfor post-stroke depression. Man fandt ikke forskelle indenfor denne gruppe mht. de enkelte SSRI [Mead et al. 2012]. Dansk Neurologisk Selskab anbefaler SSRI som førstevalg. Der er ikke fundet sammenlignende studier eller meta-analyser af effekten af antidepressiva på depression ved andre somatiske lidelser.

Der findes således ikke tilstrækkelig evidens mht. anbefaling af et bestemt type antidepressivum til behandling af depression hos patienter med samtidig somatisk sygdom. Ved valg af antidepressivum og dosis heraf skal man lade sig vejlede af den farmakologiske bivirkningsprofil under særlig hensyntagen til eventuelle kontraindikationer og mulige lægemiddelinteraktioner (Se afsnit 6.8). Fx bør patienter med hjertesygdomme almindeligvis ikke behandles med TCA pga. risiko for rytmeforstyrrelse og kompetitiv hæmning mellem visse betablokkere og tricykliske antidepressiva kan medføre øget serumværdi af TCA.

Tabel 5. Eksempler på klinisk betydningsfulde problemstillinger

	Undgå	Årsag
Hjertesygdom	TCA	Øger impulsoverledningstid og risikoen for arrytmier
Diabetes, Højt BMI	Mirtazapin	Øget appetit
Ukontrolleret hypertension	Venlafaxin, duloxetin	Kan øget blodtrykket
Blødningstendens	SSRI	Kan hæmme koagulationen
Nedsat leverfunktion	Agomelatin	Kan medføre leverskade

### 6.3.3 Valg af antidepressiva til ældre

Kriterier for valg af antidepressiva til ældre i god almentilstand er som udgangspunkt de samme som for yngre. Ved især de tidligere nævnte "skrøbelige ældre" er det vigtigt at starte med en lav dosis og øge langsomt med særlig opmærksomhed på aldersrelateret nedsat nyrefunktion og EKG-forandringer.

Generelt bør man være tilbageholdende med TCA til skrøbelige ældre [Hatcher 2012, WFSBP 2013], og behandlingen hermed er altid en specialisopgave. De antikolinerge bivirkninger forstærker de symptomer og gener mange af disse patienter allerede har i form af svimmelhed, ortostatisme, obstipation og mundtørhed, samtidig med at de kardiologiske effekter, samt forøget risiko for konfusion kan udgøre en kontraindikation.

Aldersrelateret ændring i farmakokinetikken betyder, at plasmakoncentrationen kan stige trods uændret dosis ved flere års behandling. Plasmamonitorering skal derfor overvejes ved uforklarlig forværring af almentilstanden.

Mirtazepin vil ofte være et godt valg til ældre, idet man kan udnytte bivirkningerne i form af sedation, således at hypnotika kan undværes [Gardner 2004]. Desuden kan den appetitstimulerende effekt være en fordel, idet nedsat appetit og afmagring er hyppig hos den skrøbelige ældre. Man skal dog være opmærksom på, at den sedative effekt kan medføre uønsket dagsedation, hvorfor det må overvejes at reservere mirtazepin til ældre som har indsovningsbesvær eller tidlig morgenvågning. Samtidig synes der at være betydelig lavere risiko for hyponatriæmi end ved brug af SSRI [Jung 2011].

Mirtazepins effekt på depression hos ældre er fundet bedre end paroxetin i et studie [Schatzberg 2002], og ligeværdigt med amitriptylin i et ældre studie uden forskel i bivirkninger. Dog var amitriptylin bedre på visse sekundære effektmål så som CGI-Global Improvement Scale, HRDS, cognitive disturbance factor i ugerne 2, 4 og 6 og ved slutningen af forsøget samt retardation factor i uge 6. [Høyberg et al. 1996].

**Delkonklusion vedr. valg af antidepressiva til særlige patientgrupper**

- Der er ikke evidens for kliniske relevante forskelle i effekt af antidepressiva anvendt hos ældre eller patienter med post-stroke depression (moderat evidenskvalitet)
- Der ingen evidens for forskelle i effekt af antidepressiva ved komorbide somatiske eller psykiatriske sygdomme (ingen evidens)

OBS!

- Man skal dog være særlig opmærksom på mulige bivirkninger og interaktioner ved somatisk komorbiditet (jf tabel 5), som kan have betydning for valg af lægemiddel.

**6.4 Tillægsbehandling ved depression med angst og søvnløshed**

- Hvilke antidepressiva og andre lægemidler anbefales ved depression med udtalt angst eller søvnbesvær?

Angst og søvnbesvær er hyppige ledsagesymptomer ved depression. Farmakologisk behandling af disse ledsagesymptomer er generelt dårligt belyst og nedenstående bygger derfor på et enkelt Cochrane review samt oversigts- og originalartikler. Området kan inddeles i a) samtidig behandling med to lægemidler fra start af behandlingen og i b) augmenterende behandling med lægemiddel ved residualsymptomer med angst eller søvnbesvær.

Samtidig behandling med to lægemidler fra start af behandlingen

Dette område er kun belyst i relation til benzodiazepiner. I et Cochrane review fra 2002 identificeredes 9 randomiserede studier, som har undersøgt effekten af 4-6 ugers kontinuerlig behandling med benzodiazepiner samtidig med antidepressiva [Furukawa et al. 2002]. Drop-out fra behandlingen var mindre blandt patienter behandlet med kombinationsbehandling sammenlignet med monoterapi med antidepressiv medicin, men selv om der var øget responsrate af kombinationsbehandlingen efter 4 uger forsvandt denne effekt efter 6-8 uger.

Augmenterende behandling ved residualsymptomer med angst eller søvnbesvær

Før augmenterende behandling overvejes i disse situationer, skal det søges afklaret om angst eller søvnbesværet kan forklares ud fra bivirkninger til den primære medicinske behandling eller forekomst af komorbide somatiske tilstande. Ligeledes skal dosis af det primære antidepressive præparat optimeres [Menza et al. 2003, Fava 2006, McIntyre et al. 2007].

Som anført ovenfor kan der være effekt af *benzodiazepiner* på angst ved få ugers korttidsbehandling, mens der ikke synes effekt ved længere tids behandling, hvor risikoen for afhængighed øges [Menza et al. 2003].

*Nyere antipsykotika* kan anvendes som augmenterende behandling ved residualsymptomer med angst, men det er fortsat uklart om effekten heraf kan tilskrives den antidepressive effekt eller en egentlig anti-anxiøs effekt [Menza et al. 2003].

Der er ikke fundet RCT, der giver evidens for effekt af tillægsbehandling med *pregabalin* til deprimerede patienter med residualsymptomet angst.

Et RCT har vist effekt af kortvarig brug af hypnotika/benzodiazepiner ved residualsymptomer med søvnbesvær. I en 4-ugers placebo kontrolleret undersøgelse af 190 patienter med partiel respons på SSRI behandling fandtes 10 mg zolpidem at bedre søvnlængde og -kvalitet [Asnis et al. 1999].

I post hoc analyser over augmenterende behandling med quetiapin depottablet 150 mg daglig versus placebo ved utilstrækkelig effekt af et antidepressivum er effekten undersøgt på søvnforstyrrelser [WFSBPI 2013]. Kombinationsbehandling med quetiapin bedrede søvnlængde og søvnkvalitet.

### Ældre

Ved behov for tillægsbehandling hos ældre vil valget ofte stå mellem benzodiazepiner og antipsykotika – begge valg med uheldige bivirkninger for ældre: Ved benzodiazepiner er kognitiv reduktion og svimmelhed samt fald velkendte bivirkninger, mens parkinsonisme, immobilitet, nedsat initiativ og glædesfølelse, kognitiv forringelse, svimmelhed samt fald mv. er almindeligt kendte bivirkninger ved antipsykotika. Flere RCT og epidemiologiske studier har således påvist en overdødelighed ved brug af antipsykotika hos demente ældre [Rossom 2010, Ballard 2009, Schneider 2005, Ballard 2006].

Der er ikke RCT som belyser risikoen for øget mortalitet ved antipsykotikabehandling af ældre uden demens. Men i et retrospektivt kohortestudie med 1.136 depressive patienter (gennemsnits alder 61 år) havde brugere af SSRI en signifikant lavere dødelighed (OR=0,37, 95 %CI 0,19-0,71), hvorimod de der også tog atypiske antipsykotika havde højere risiko for cerebrovaskulære hændelser (OR 2,23, 95 % CI 1,29-3,83) og død (OR 2,05, 95 % CI 1,03-4,1, p=0,04) [Acharya et al. 2013]. Confounding by indication kan imidlertid spille en rolle, idet der i gruppen af brugere af både SSRI og antipsykotika vil være flere med behandlingsrefraktær depression, som kan skyldes cerebrale forandringer, som fx stumme infarkter.

Sammenlagt må konkluderes, at litteraturen ikke er entydig mht. hvad der bedst, men fundene af øget dødelighed ved anvendelse af antipsykotika hos ældre og især demente taler for forsigtig brug af benzodiazepiner, hvis tillægsbehandling er nødvendig.

#### **Konklusion vedr. tillægsbehandling ved depression med angst eller søvnløshed**

- Der er ikke evidens for, hvilke lægemidler (antidepressiva, antipsykotika, benzodiazepiner) der har bedst effekt på angst eller søvnbesvær ved depression (ingen evidens)
- Valg af lægemiddel bør derfor ske ud fra vurdering af risiko for bivirkninger, toleransudvikling samt afhængighed, hvilket taler for et sederende antidepressiva frem for antipsykotika og benzodiazepiner (moderat evidenskvalitet)
- Der er ikke evidens for, at tillæg af pregabalin medfører bedre effekt på angstsymptomerne end antidepressiva alene (ingen evidens).

#### **Anbefalinger**

- Det anbefales, at man først prøver at skifte til mirtazepin – et antidepressivum med sederende effekt (↑↑ Stærk anbefaling for)
- Det kan overvejes at tillægge et sederende antidepressivum (mianserin eller mirtazepin) til allerede påbegyndt SSRI (↑ Svag anbefaling for)
- Det kan overvejes kortvarigt at tillægge benzodiazepiner (fx oxazepam) i få uger (↑ Svag anbefaling for)
- Tillæg af sederende antipsykotika (fx quetiapin) anbefales ikke rutinemæssigt pga. bivirkningsprofilen (↓ Svag anbefaling imod)
- Tillæg af benzodiazepiner og særligt antipsykotika frarådes hos ældre med demens (↓↓ Stærk anbefaling imod).

## 6.5 Psykotisk depression

- Hvilke antidepressiva og andre lægemidler anbefales ved psykotisk depression?

ECT er effektivt ved psykotisk depression og anbefales som førstevalg i fem ud af ni nylige guidelines [Leadholm et al. 2013].

En metaanalyse af 12 randomiserede kontrollerede undersøgelser med inklusion af i alt 929 patienter med psykotisk depression [Wijkstra et al. 2013] fandt det vanskeligt at uddrage sikre konklusioner grundet heterogene studier, betydelig bias og få studier. Effekten af antidepressiv medicin i monoterapi er kun undersøgt i en mindre RCT, som sammenlignede amitriptylin med placebo og ikke fandt effekt (RR 8,40, 95 % CI 0,50 - 142,27). Tilsvarende er behandling med et antipsykotikum i monoterapi ikke fundet at have effekt ved psykotisk depression. To studier sammenlignede således monoterapi med olanzapin med placebo og pooling af data fra disse studier viste ingen forskel (RR 1,13, 95 % CI 0,74 to 1,73; [Wijkstra et al. 2013].

Vedrørende kombinationsbehandling fandt undersøgelsen, at kombination af et antidepressivum og et antipsykotikum er mere effektivt end et antidepressivum i monoterapi (3 RCT; RR 1.49, 95 % CI 1,12 - 1,98, P = 0,006), mere effektivt end et antipsykotikum i monoterapi (4 RCT; RR 1,83, 95 % CI 1,40 - 2,38, P = 0,00001) og mere effektivt end placebo (2 RCT; RR 1,86, 95 % CI 1,23 - 2,82, P = 0,003).

Undersøgelsen konkluderer således, at behandling af psykotisk depression er dårligt undersøgt, men at der er nogen evidens for at kombinationsbehandling med et antidepressivum og et antipsykotikum er mere effektivt end monoterapi og end placebo. De hyppigst undersøgte antidepressiva var af typen TCA.

### Konklusion vedr. psykotisk depression

- ECT er den mest effektive behandling
- Der er ikke vist effekt af hverken antidepressiva eller antipsykotika i monoterapi på depression med psykotiske symptomer (lav evidenskvalitet)
- Kombination af et antidepressivum og et antipsykotikum har vist bedre effekt end hhv. placebo eller monoterapi (lav evidenskvalitet).

### Anbefalinger

- Behandling foregår altid under indlæggelse (specialistopgave)
- ECT anbefales pga. bedst effekt (↑↑ Stærk anbefaling for)
- Kombination af TCA og antipsykotika kan overvejes hos patienter, som ikke kan behandles med, eller ikke ønsker ECT (↑ Svag anbefaling for).

## 6.6 Compliance

Der er ikke identificeret forhold mht. compliance som favoriserer enkelte antidepressiva frem for andre udover de tidligere nævnte forskelle mht. bivirkninger. De fleste antidepressiva kan doseres én gang daglig.

## 6.7 Håndtering af lægemidlerne/risiko for medicineringsfejl

Lægemiddelkoncentrationsbestemmelse bør altid foretages ved behandling med TCA. Plasmakoncentrationen varierer betydeligt fra individ til individ efter indgift af lige store doser. Dette gælder samtlige præparater. Ca. 1 uge efter behandlingsstart tages den første plasmakoncentrationsmåling og det vurderes om dosis skal ændres. Så længe dosisjustering pågår, må der tages blodprøve til koncentrationsbestemmelse en gang ugentlig. Generelt må 12-timersværdien anbefales [promedicin.dk].

Ved opstart af litium skal serum-litiumkoncentrationen bestemmes efter ca. 1 uge, og dosis justeres så 12 timers serum-litiumniveau ligger på 0,6-0,8 mmol/l [promedicin.dk].



Vær opmærksom på, at plasmamålinger kan udvise variation over tid hos den enkelte patient, som følge af variationer i optagelse, metabolisme og udskillelse, ligesom der kan være interaktioner med andre lægemidler (se nedenfor).

## **6.8 Interaktioner**

### SSRI (Serotoningenoptagshæmmere)

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig behandling med hhv. fluoxetin og paroxetin i kombination med antipsykotika, som er substrater for CYP2D6, og hvis elimination som hæmmes i et klinisk relevant omfang af fluoxetin men også af paroxetin. For fluoxetin er der ydermere det forhold, at modersubstansen har en halveringstid på ca 1 uge og den aktive metabolit, norfluoxetin, som også en potent hæmmer af CYP2D6, har en halveringstid på ca. 3 uger. Fluoxetin og paroxetin er også kontraindiceret sammen med tamoxifen. Disse SSRI er derfor ikke førstevalg. Det samme gælder fluvoxamin, som hæmmer CYP1A2 og CYP2C19 meget kraftigt, hvilket bl.a. giver interaktioner med clozapin og olanzapin via CYP1A2 og clodidogrel, som bioaktiveres via CYP2C19 [Interaktionsdatabasen 2014, FDA 2009].

Tramadol bør ikke kombineres med potente hæmmere af CYP2D6 (paroxetin, fluoxetine), fordi den smertestillende effekt derved nedsættes på grund af nedsat dannelse af aktiv metabolit. Sandsynligheden for, at kombinationen af tramadol og SSRI udløser et serotonin syndrom er meget lille, og kombinationen er derfor ikke kontraindiceret. Mulige risikofaktorer for udløsning af serotonin syndrom ved kombination af SSRI med tramadol omfatter høj alder, høj dosis og potent CYP2D6 hæmning. For en sikkerheds skyld bør patienten dog altid informeres om symptomerne på serotonin syndrom: feber, svedeture og muskeltremor (Interaktionsdatabasen 2014, Park 2014)

### SNRI (Serotonin- og noradrenalingenoptagshæmmere)

Det anbefales at udvise forsigtighed ved administration af duloxetin sammen med præparater, som hovedsageligt metaboliseres via CYP2D6 (risperidon, TCA'er såsom nortriptylin, amitriptylin og imipramin), specielt hvis disse præparater har et snævert terapeutisk indeks (som f.eks. flecainid og propafenon). Det samme gælder tamoxifen, som bioaktiveres til en aktiv metabolit via CYP2D6 [Promedicin.dk 2014, SPC Cymbalta]. Kombinationen af duloxetin og tramadol frarådes af samme grunde som anført ovenfor for fluoxetin og paroxetin ovenfor.

### *Venlafaxin*

Venlafaxin må ikke anvendes i kombination med irreversible, ikke-selektive MAO-hæmmere. Der skal gå mindst 14 dage efter seponering inden behandling med venlafaxin må påbegyndes. Venlafaxin skal have været seponeret i mindst 7 dage, før behandling med en irreversibel, ikke-selektiv MAO-hæmmer påbegyndes [Interaktionsdatabasen 2014, Promedicin.dk 2014].

### Reversibel, selektiv MAO-hæmmer

Samtidig administration af lægemidler, som forstærker virkningen af serotonin (f.eks. SSRI antidepressiva, tricykliske antidepressiva (specielt clomipramin) og andre antidepressiva er kontraindiceret. Kombinationsbehandling kan medføre udvikling af serotonergt syndrom, som kan være letalt. Moclobemid er derfor ikke førstevalg. Moclobemid er en potent hæmmer af CYP2C19 og CYP2D6 [Interaktionsdatabasen 2014, SPC Aurorix].

### Irreversibel, non-selektiv MAO-hæmmer

Ved skift til eller fra TCA skal der normalt indskydes en pause på 14 dage.

Ved samtidig behandling med SSRI er der risiko for udvikling af serotonergt syndrom (ataksi, myoklonier, hyperrefleksi og agitation). 14 dages interval tilrådes ved skift fra isocarboxazid. Ved skift fra fluoxetin tilrådes 5 ugers interval, ved skift fra paroxetin eller sertralin 2 uger.

Kombination med carbamazepin, bupropion eller buspiron er kontraindiceret; 2 ugers pause efter seponering af isocarboxazid tilrådes. Samtidig behandling med andre MAO-hæmmere er

kontraindiceret. 7 dages interval tilrådes [Interaktionsdatabasen 2014, Promedicin.dk 2014, SPC Marplan].

#### Andre antidepressiva

Patienter, der er i behandling med medicin, som er kendt for at nedsætte krampetærsklen, må kun bruge bupropion, hvis der er overbevisende klinisk grundlag for, at fordelene er større end den øgede risiko for kramper. Bupropion er en potent hæmmer af CYP2D6 [Promedicin.dk 2014, SPC Zyban].

Perikons inducerende effekt på mange enzym- og transportsystemer, kan være problematisk i forhold til behandling med antiepileptika, HIV-medicin og p-piller, hvis effekt kan blive ophævet [Interaktionsdatabasen 2014].

Se tabel over mulige interaktioner i bilag 3.

### **6.9 Værdier og præferencer**

Som det fremgår af ovenstående har antidepressiva overordnet set ens effekt og valget må derfor primært basere sig på bivirkningsprofilen, herunder risiko for alvorlige bivirkninger som følge af klinisk betydelige interaktioner og risiko for overdosering – såvel tilsigtet (suicidalforsøg) som utilsigtet (pga. snævert terapeutisk index).

For den individuelle patient skal der tages hensyn til, patientens præferencer ift. mulige bivirkninger (fx sedation eller seksuel dysfunktion), pris, og evt. tidligere erfaringer med behandlingen, samt alder og komorbiditet (jf. afsnit herom).

### **6.10 Konklusion vedr. valg af antidepressiva**

Følgende konklusioner og anbefalinger gælder for *initialt* valg af lægemiddel til nye patienter, som debuterer med en moderat eller svær depression eller langvarig dystymi, hvor der er taget stilling til at farmakologisk behandling skal iværksættes. Det initiale valg hos ældre og patienter med somatisk eller psykiatrisk komorbiditet er som udgangspunkt ikke forskelligt herfra. For patienter med psykotisk depression henvises til afsnit 6.5.

Patienter med en ny depressiv episode, som tidligere har været, men ikke længere er i farmakologisk behandling for depression, følger som udgangspunkt samme anbefalinger, men under hensyn til evt. erfaringer vedr. manglende effekt eller bivirkninger af tidligere behandling. For patienter med mangelfuld effekt af det initialt anvendte antidepressiva henvises til afsnittet vedr. skift af antidepressiva, afsnit 9.

### **Konklusion vedr. valg antidepressiva til unipolar depression og dystymi**

- Ud fra en samlet vurdering af effekt, bivirkninger og interaktionsrisiko konkluderes, at sertralin er et bedre førstevalg end de øvrige antidepressiva til ukompliceret depression (dvs. depression uden psykotiske symptomer, komorbid angst eller søvnbesvær).

### **Anbefalinger**

#### **SSRI:**

- ↑↑ Sertralin anbefales som førstevalg pga. klinisk relevant lavere bivirknings- og interaktionsrisiko, og effekten er ligeværdig med øvrige SSRI. Ved utilstrækkelig effekt er det muligt at øge dosis til 200 mg.
- ↑ Citalopram og escitalopram kan anvendes, men er ikke førstevalg pga. dosisrestriktion og krav om EKG monitorering
- ↓ Fluoxetin, fluvoxamin og paroxetin anbefales ikke rutinemæssigt pga. flere bivirkninger og interaktioner end andre SSRI.

#### **TCA:**

- ↑ Nortriptylin foretrækkes fremfor øvrige TCA pga. lavere tendens til ortostatisk hypotension
- ↓ Amitriptylin, clomipramin, dosulepin, doxepin, imipramin og maprotilin, anbefales ikke rutinemæssigt pga. bivirkningsprofilen, men kan have en plads ved svigt af SSRI ved især svær depression (se afsnit 12). Ved ønske om sedativ effekt kan anvendes amitriptylin. Ved angst overvejes clomipramin.

#### **Andre antidepressiva:**

- ↑ Duloxetin og venlafaxin kan anvendes, men er ikke førstevalg pga. flere bivirkninger og interaktioner end SSRI. Kan have en plads ved svigt af SSRI (jf. afsnit 9)
- ↑ Mirtazepin kan anvendes, men er ikke førstevalg pga. mere sedation og vægtøgning end SSRI, men kan have en plads ved søvnbesvær, vedvarende kvalme eller seksuelle bivirkninger ved brug af SSRI, samt ved behandlingssvigt (alene eller som tillæg)
- ↓ Mianserin anbefales ikke rutinemæssigt i monoterapi pga. usikker effekt, sedation og vægtøgning, men kan have en plads som tillæg til SSRI ved søvnbesvær
- ↓ Bupropion anbefales ikke rutinemæssigt pga. risiko for kliniske relevante interaktioner, men kan have en plads hos patienter, som ønsker behandlingsskift pga. seksuelle bivirkninger eller vægtøgning
- ↓ Agomelatin anbefales ikke rutinemæssigt. Effekten er muligvis svarende til andre præparaters, men undersøgelser heraf er små og af dårlig kvalitet. Kan evt. forsøges ved alvorlige bivirkninger ved andre behandlinger eller som tillægsbehandling ved manglende effekt og samtidig søvnbesvær pga. den melatonerge effekt, såfremt patienten ikke kan anvende mirtazepin eller mianserin. Husk monitorering af levertal!
- ↓ Vortioxetin anbefales ikke rutinemæssigt da effekten endnu ikke er tilstrækkeligt dokumenteret ift. relevant komparator
- ↓↓ Reboxetin anbefales ikke pga. manglende dokumenteret effekt
- ↓↓ Perikon anbefales ikke pga. mange interaktioner med andre lægemidler.

#### **MAO-hæmmere:**

- ↓ Isocarboxazid anbefales ikke rutinemæssigt pga. risiko for alvorlige interaktioner, men kan have en plads ved behandlingsresistent depression (specialistopgave)
- ↓↓ Moclobemid anbefales ikke pga. risiko for alvorlige interaktioner, som ikke opvejes af evt. bedre effekt ift. andre antidepressiva.

Tabel 6. Anbefalinger for lægemidler til unipolar depression og dystymi

<b>Stærk anbefaling for</b> Anbefales	Sertralin (SSRI)
<b>Svag anbefaling for</b> Kan anvendes (ikke førstevalg)	<u>TCA:</u> Nortriptylin*  <u>SSRI:</u> Citalopram Escitalopram  <u>Andre:</u> Duloxetin Venlafaxin Mirtazepin
<b>Svag anbefaling imod</b> Kan ikke anbefales rutinemæssigt	<u>TCA:</u> Amitriptylin Clomipramin Dosulepin Doxepin Imipramin Maprotilin  <u>SSRI:</u> Fluoxetin Fluvoxamin Paroxetin  <u>Andre</u> Agomelatin Bupropion Mianserin Vortioxetin  <u>MAO-hæmmere:</u> Isocarboxazid Moclobemid
<b>Stærk anbefaling imod</b> Kan ikke anbefales (frarådes)	Reboxetin Perikon

\*Specialistopgave

## **7 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation**

RADS har kun angivet ét lægemiddel (sertralin) som førstevalg.

## **8 Monitorering af behandlingen**

### **Kliniske spørgsmål**

- Hvornår skal patienten kontrolleres?
- Hvad skal man kontrollere for og hvordan?

### **8.1 Monitering af effekt, bivirkninger og compliance**

#### 8.1.1 Kontrol i den akutte fase

Patienten skal ses inden for 1 uge efter start af behandling og indsættende effekt kan vurderes ved anamnese og ny rating (HAM-D17). Undersøgelser har vist, at hvis der ses begyndende effekt af behandlingen inden for 2 uger, er sandsynligheden for fuld remission bedst. Kun få patienter bedres, hvis der slet ikke er nogen som helst tidlig effekt [WFSBP 2013].

Det er vigtigt at undersøge compliance, om patienten forstået planen for den medicinske behandling og hvilke bivirkninger denne har. Disse kan være medvirkende til, at patienten ophører med behandlingen.

For visse lægemidler f.eks. TCA og litium er det relevant at foretage plasmakoncentrationsbestemmelse [WFSBP 2013]. Ved større ændringer af dosis (>50 %) for citaloprams, escitaloprams, venlafaxin, lithium og TCAs vedkommende kontrolleres EKG på ny. Elektrolytter (særligt natrium) kontrolleres før start af behandlingen og evt. igen efter 1-3 måneder (særlig opmærksomhed hos ældre). For agomelatin bør levertal måles før opstart, samt regelmæssigt efter [SST Nyt om bivirkninger oktober 2014]. Der skal ved alle konsultationer foretages selvmordsrisikovurdering.

#### *Vurdering af selvmordsrisiko*

Stone og medarbejdere udførte en meta-analyse omfattende i alt knapt 100.000 personer, der var randomiserede til enten antidepressiv medicin eller placebo, og som var indberettet til den amerikanske organisation Food and Drug Administration (FDA) [Stone et al. 2009]. Konklusionen var, at nyopståede suicidal tanker og -adfærd var associeret til alder. For suicidaladfærd eller -tanker og for suicidal adfærd alene, var de respektive odds ratioer 1,62 (95 % CL 0,97-2,71) hhv. 2,30 (1,04-5,09) for personer *under 25 år*, for gruppen *mellem 25 og 64 år*: 0,79 (0,64-0,98) og 0,87 (0,58-1,29), og 0,37 (0,18-0,76) hhv. 0,06 (0,01-0,58) for de, der var *ældre end 65*. Der kunne ikke påvises en øget risiko for fuldbyrdet selvmord i nogen af grupperne.

I en statistisk model med alder som kontinuert variable mindskedes odds ratio for suicidal adfærd eller -tanker med 2,6 % pr år (-3,9 % til -1,3 %, P=0,0001) og odds ratio for suicidal adfærd mindskedes med 4,6 % pr år (-7,4% til -1,8 %, P=0,001).

I GENDEP studierne over voksne med depression synes der i opstarten med antidepressiv medicin at kunne registreres en forværring af de suicidal tanker, men ingen øget suicidalrisiko [Perroud et al. 2009].

Farmakoepidemiologiske studier har ikke kunnet påvise en øget risiko for fuldbyrdet selvmord hos mennesker behandlet med antidepressiva [Lam and Kennedy 2004].

Selvom den relative risiko for at udvikle selvmordstanker og -adfærd således synes at være øget i forhold til placebo hos nogen patientgrupper, er den absolutte risiko meget lille. Generelt vil den mest effektive måde at forebygge selvmordstanker og -handlinger på være at behandle depressionen.

Initial og løbende selvmordsrisiko-vurdering er vigtig ved depressiv lidelse [NICE 2009, WFSBP 2013]. Det er vigtig at være ekstra opmærksom på selvmordstanker hos patienten, når virkningen af den antidepressive behandling sætter ind, da den psykomotoriske hæmning i nogle tilfælde kan lette før de depressive tanker. Det anbefales at se patienten 1 uge efter behandlingsstart og derefter hyppigt. Særlig opmærksomhed på unge under 25 år jf. ovenstående.

### 8.1.2 Kontrol i vedligeholdelsesfasen

De fleste patienter skal forvente en behandlingstid på 9-12 måneder ved første depression. I opstartsfasen vil der være behov for hyppig kontakt ift. bivirkninger, forværring i tilstanden, selvmordsrisiko og noncompliance. Efter nogle måneder kan de overgå til kontrol med længerevarende intervaller, for igen ved evt. udtrapning at konsultere lægen, hvor kontrol for recidiv er meget vigtig. I forbindelse med overvejelser vedr. seponering bør der screenes for depressive symptomer med ratingscales (fx HAM-D17 eller lignende). Seponering bør ikke finde sted op til større ændringer eller belastninger i patientens livssituation.

#### Vurdering af compliance

1. spørg patienten
2. indhent information fra andre
3. overholder patienten andre aftaler?
4. specifikke metoder (plasmamålinger og tablettælling).

Tabel 8. Spørgsmål som skal afdækkes ved selvmordsrisikovurdering:

#### 1. Undersøge for selvmordsadfærd

- Har patienten tidligere foretaget selvmordsforsøg? Er det for nyligt?
- Har patienten aktuelle selvmordstanker?
- Har patienten aktuelle selvmordsplaner?
- Kan patienten på troværdig vis tage afstand fra selvmordsimpulser?

#### 2. Aktuel klinisk tilstand

- Fremtræder patienten forpint, præget af sortsyn, håbløshed eller desperation?
- Er patienten ude af stand til at angive grunde til at leve?
- Er patienten impulsiv?
- Har de pårørende givet udtryk for bekymring for, at patienten er selvmordstruet?

#### 3. Risikofaktorer

- Har patienten lidt et nyligt tab (f.eks. en skilsmisse, et dødsfald, mistet sit arbejde, fået konstateret alvorlig sygdom, funktionstab)?
- Har patienten været udsat for andre væsentlige belastninger, herunder traumatisering?

#### 4. Beskyttende faktorer

- Er patienten i stand til at angive positive grunde til at leve?

#### Konklusion vedr. monitorering af behandlingen

- Opmærksomhed på mulig noncompliance fx pga. bivirkninger eller forventning om effekt ikke indfriet
- Selvmordsrisiko er størst i starten af behandlingen, hvorfor tæt kontrol er påkrævet.

#### Anbefalinger

- Patienter bør ses hurtigt (inden for ca. 1 uge) efter behandlingsstart mhp. vurdering af effekt, bivirkninger, compliance og selvmordsrisiko (særlig opmærksomhed på selvmordsrisiko hos personer < 25 år) (✓ God praksis)
- Kontrol under behandlingen er vigtig og specielt ved ønske om udtrapning (✓ God praksis)
- Efter udtrapning er kontrol vigtig for at opfange evt. recidiv (✓ God praksis).

## **9 Kriterier for skift af behandling**

### **Klinisk spørgsmål**

Hvilken behandlingsstrategi kan anbefales ved mangelfuld effekt af antidepressiva (behandlingsresistent depression)?

- Dosisøgning?
- Skift til antidepressivum med anden farmakodynamisk profil?
- Tillæg af et andet antidepressivum?
- Augmentation med andre lægemidler (lithium, antipsykotika, antiepileptika, benzodiazepiner og evt. andre lægemidler).

Kriterier for skift af behandling er oplevelse af manglende effekt af det initialt anvendte antidepressivum eller uacceptable bivirkninger.

Selvom SSRI tåles godt af de fleste, ophører ca. 30 % med behandling inden for en måned og ca. 40 % ophører inden 90 dage pga. enten mangel på respons, stigmatisering eller bivirkninger [Olfson et al. 2006]. Ved uacceptable bivirkninger anbefales det at skifte til et lægemiddel med en anden bivirkningsprofil (se tabel 4).

Uanset hvilket antidepressivum som er anvendt, vil ca. 30 % af patienterne ikke opnå tilstrækkelig effekt på den initiale behandling [Tranter et al. 2002, Nelson 2003]. I denne situation skal diagnosen revurderes, og det skal sikres, at patienten har taget medicinen i tilstrækkelig lang tid og i tilstrækkelig dosis. Hvis en revurdering rejser tvivl om diagnosen, skal medicinen seponeres (se afsnit om dette).

Ved sikkerhed for korrekt diagnose er der følgende medicinske behandlingsstrategier som angivet i de tre guidelines [WFSBP 2013, CANMAT 2009, NICE 2009]. Det skal dog understreges at området er ufuldstændigt undersøgt. Medicinsk behandling kan også kombineres med psykoterapi eller andre ikke farmakologiske interventioner så som lysbehandling eller ECT, men disse interventioner omtales ikke nærmere her.

### **9.1 Øgning af dosis til maksimal dosis af det initiale antidepressiva**

For TCA, MAO-hæmmere og venlafaxin, er der en vis evidens for større effekt ved højere doser, mens en sådan dosis-respons sammenhæng ikke har kunnet påvises for SSRI [WFSBP 2013].

I tilfælde med partiel respons efter 6 ugers behandling med sertralin kan varigheden af behandlingen i stedet øges i yderligere nogle uger fremfor dosisøgning eller skift af behandling. [Licht 2002].

### **9.2 Skift til et antidepressiva med anden farmakodynamisk profil**

Ved manglende effekt anbefaler de fleste guidelines at skifte til et antidepressivum med en anden farmakodynamisk virkningsprofil [SST 2007, CANMAT 2009]. Der er dog begrænset belæg for nytten ved at skifte mellem præparater med forskellig effekt på det noradrenerge og serotonerge system, men samtidigt understreges behovet for nye undersøgelser [WSBP 2013, Bschor & Baethge 2010, NICE 2009, CANMAT 2009]. Ved manglende effekt af SSRI kan overvejes skift til et SNRI præparat, et TCA eller alternativt en MAO-hæmmer [NICE 2009] (se afsnit 6 for konkret præparatvalg).

Der er ikke evidens for at skifte fra et SSRI til et andet [Ruhe et al. 2006, Papakostas et al. 2007, NICE 2009, CANMAT 2009]. Skift fra et TCA til et andet er dårligt undersøgt [WFSBP 2013]. Skift til lægemiddel fra samme farmakologiske klasse kan derfor almindeligvis ikke anbefales.

### 9.2.1 Hvordan skifter man mellem de forskellige antidepressiva?

Hvis det antidepressivum, der skiftes til, har en væsentlig anden virkningsmekanisme (fx fra SSRI til mirtazapin) bør skift som udgangspunkt ske ved nedtrapning af det eksisterende, før et andet øges til fuld dosis. I praksis halveres dosis af det eksisterende, mens det nye opstartes i halv dosis i fx 1-2 uger. Tillæg af et præparat med en anden virkningsmekanisme kan i helt særlige tilfælde kræve rådgivning fra en specialist.

Mht. varigheden af "cross-tapering" gælder, at jo sværere sygdomsgrad jo kortere bør cross-overtiden være, idet man dog for fluoxetin skal være opmærksom på den meget lange halveringstid.

### **9.3 Kombination af to forskellige antidepressiva**

Flere randomiserede undersøgelser tyder på, at kombination af SSRI og mianserin har effekt hos patienter, som ikke opnåede tilstrækkelig effekt af SSRI i monoterapi. Tillæg af mirtazapin til SSRI er derimod ikke undersøgt i kontrollerede studier. Begge kombinationer angives som høj evidenskvalitet (evidensstyrke A) af WFSBP jf tabel 9 [WFSBP 2013].

Kombinationerne bupropion (op til 400 mg/dag) plus escitalopram (op til 20 mg/dag), samt venlafaxin (op til 300 mg/dag) plus mirtazapin (op til 45 mg/dag) resulterede ikke i øget respons eller remission sammenlignet med escitalopram (op til 20 mg/dag) i monoterapi, men i flere bivirkninger [Rush et al. 2011], hvorfor disse kombinationer ikke kan anbefales [WFSBP 2013].

Der er dermed kun dokumenteret effekt for kombinationen SSRI og mianserin. I praksis er der dog også god erfaring med at kombinere et SSRI med mirtazapin, som har samme noradrenerge virkningsmekanisme som mianserin. Man skal dog være opmærksom på, at mirtazapin samtidig har serotonerg effekt, hvilket kan medføre problematiske interaktioner fx med tramadol.

Øvrige kombinationer kan ikke anbefales, da effekten af disse og ikke mindst risikoen ved kombinationen er dokumenteret.

### **9.4 Augmentation med andre lægemidler**

Ofte benyttes augmentation med andre lægemidler (lithium, thyroidea hormoner, atypiske antipsykotika, antiepileptika eller benzodiazepiner), som tillægges for at øge effekten af det initiale antidepressivum.

#### *Lithium*

Der findes videnskabeligt belæg for potensering af behandlingen med litium hos patienter med unipolar depression og partiel eller non-respons til antidepressiva (høj evidenskvalitet jf tabel 9) [WFSBP 2013, CANMAT 2009]. En velgennemført metaanalyse af 10 placebokontrollerede undersøgelser viste, at potensering af TCA, fluoxetin og citalopram med litium medførte signifikant effekt hos 41 % af patienterne mod 14 % ved potensering med placebo (odds ratio for respons sammenlignet med placebo = 3.11, NNT = 5) [Bauer et al. 2010]. Augmentering med litium er en speciallistopgave.



### *Antipsykotika*

Effekten af augmentation med aripiprazol, olanzapin, quetiapin og risperidon er undersøgt i flere randomiserede undersøgelser og i et Cochrane review [Komossa et al. 2010], som også indgår i WFSBP 2013 guidelinen. Augmentation med aripiprazol viste signifikant bedre effekt end monoterapi med et antidepressivum, men resulterede i signifikant flere bivirkninger i form af vægtøgning og ekstrapyramidale symptomer. Augmentation med olanzapin viste signifikant bedre effekt og var ledsaget af bivirkninger i form af vægt- og prolaktinstigning. Quetiapin augmentation var signifikant mere effektivt end antidepressiv monoterapi, men resulterede i øget vægtstigning og sedation. Endeligt fandtes augmentation med risperidon signifikant mere effektivt end antidepressiv monoterapi, men effekten holdt sig ikke ud over den akutte fase (dvs. i kontinuationsfasen) og resulterede i vægt- og prolaktinstigning [Komossa et al. 2010]. I Danmark er kun quetiapin godkendt som tillægsbehandling ved unipolar depression.

### *Antiepileptika*

Augmentation med antiepileptika er ikke tilstrækkeligt undersøgt. Den hidtil største undersøgelse inkluderede 183 patienter med utilstrækkelig effekt af paroxetin, som blev randomiseret til lamotrigin i doser titreret op til et maksimum på 400 mg i døgnet eller placebo i 10 uger. Der fandtes ikke en statistisk signifikant forskel mellem lamotrigin og placebo [Barbee et al. 2011]. Augmentation med antiepileptika kan derfor ikke anbefales.

### *Andre lægemidler*

En undersøgelse tyder på, at potensering med trijodthyronin (T3) har samme effekt som potensering med litium [Nierenberg et al. 2006]. Dette er angivet som evidensstyrke B af WFSBP [WFSBP 2013] og evidensstyrke 2 af CANMAT [CANMAT 2009]. T3 er ikke et registreret lægemiddel i Danmark, men T3 kan ordineres magistrelt eller alternativt kan thyroxin (T4) anvendes. Brug af thyroideahormon er her en specialistopgave.

### Anbefalinger for augmentation i internationale guidelines

WFSBP konkluderer, at første valg er augmentation med lithium, quetiapin eller aripiprazol. Andet valg er augmentation med thyroideahormon eller olanzapin (i kombination med fluoxetin). Quetiapin eller aripiprazol er således i flg. denne guideline alternativer til lithium augmentation. Bivirkningerne inkluderer sedation (quetiapin), vægtstigning (quetiapin og i mindre grad aripiprazol) og akathisi (aripiprazol) (evidensstyrken A) [WFSBP 2013].

Augmentation med olanzapin vurderes i WFSBP 2013 guidelinen mere usikker med mindre overbevisende klinisk effekt og associeret med flere bivirkninger, herunder særligt vægtøgning og prolaktinstigning. Augmentation med risperidon er fundet initialt effektivt, men uden vedvarende effekt i kontinuationsfase og endvidere associeret med vægtøgning og prolaktinstigning [WFSBP 2013], hvorfor WFSBP ikke anbefaler risperidon. CANMAT tillægger augmentation med atypiske antipsykotika evidensstyrke 1, og der differentieres ikke mellem de enkelte præparater [CANMAT 2009] i lighed med NICE [NICE 2009].

### Ældre

Ved manglende effekt af antidepressiva har et studie med ældre vist, at tillæg af aripiprazol medførte signifikant bedre effekt end antidepressiva alene (forskul 3,6 point på MADRS), men også flere bivirkninger i form af akathisi hos 17,1 % af patienterne [Steffens 2011]. Lignende er fundet for risperidon [Alexopoulos 2008]. Der foreligger nogle ældre studier af benzodiazepiner, som antyder effekt på depression, men kvaliteten af studierne er ringe.

### Risiko for udvikling af bipolar lidelse

Blandt patienter med depression vil 10-40 % på længere sigt udvikle en hypomanisk eller manisk episode og dermed bipolar lidelse [Angst 1995], og dermed en dårligere prognose [Kessing 1999]. Særligt patienter, som ikke har haft effekt af behandlingsforsøg med to forskellige antidepressiva udgør en risikogruppe med to til tre gange øget risiko for udvikling af bipolar lidelse [Li 2012]. Ligeledes har patienter med mange tidligere depressioner og/eller familiær disposition til bipolar lidelse øget risiko for udvikling af bipolar lidelse. Disse grunde taler således for augmentation med lithium i forsøg på at forebygge udvikling af bipolar lidelse.

### **Konklusion vedr. skift af behandling eller augmentering**

- Der er sædvanligvis flere bivirkninger ved både kombinationsbehandling af to antidepressiva og ved augmentation end ved monoterapi med et antidepressivum
- Der er dokumenteret effekt ved augmentation med litium (høj evidenskvalitet), thyroidea hormon, quetiapin eller aripiprazol\* (moderat evidenskvalitet)
- Der er dokumenteret marginal bedre effekt ved at kombinere SSRI og mianserin (høj evidenskvalitet)
- Der er ikke evidens for andre kombinationer af antidepressiva medfører bedre effekt
- Der er ikke evidens for effekt ved at tillægge benzodiazepiner.

### **Anbefalinger\***

- Det anbefales først at forsøge skift til et antidepressivum med en anden farmakodynamisk virkningsprofil (fx fra SSRI til SNRI eller TCA eller fra SNRI til TCA) (↑↑ Stærk anbefaling for)
- Alternativt kan overvejes at tillægge mianserin eller mirtazepin givet til natten oveni SSRI, specielt ved fortsat søvnbesvær (↑Svag anbefaling for)
- Ved fortsat utilstrækkelig effekt anbefales augmentation med lithium eller antipsykotikum (quetiapin eller aripiprazol), (↑Svag anbefaling for)
- Thyroidea hormon eller irreversibel MAO-hæmmer anbefales ikke rutinemæssigt (specialistopgave) (↓ Svag anbefaling imod)
- Benzodiazepiner kan evt. anvendes kortvarigt (< 4uger) (↓ Svag anbefaling imod)
- Længerevarende anvendelse af benzodiazepiner (>4 uger) frarådes (↓↓ Stærk anbefaling imod).

\*Valget mellem lithium, antipsykotika og evt. andre lægemidler afhænger af 1) tidligere behandlingserfaringer, 2) tilstedeværelse af søvnproblemer, 3) patientens risikofaktorer for udvikling af metabolisk syndrom, 4) mange tidligere depressioner, 5) familiær disposition til bipolar lidelse og 6) patientpræferencer.

Lithium: Behandlingsresistens over for eller flere antidepressiva taler i sig selv for lithium som førstevalg i forsøg på at forebygge udvikling af bipolar lidelse. Ved familiær disposition for bipolar lidelse og mange tidligere depressioner øges indikationen for lithium yderligere.

Quetiapin: Tilstedeværelse af søvnproblemer taler for quetiapin. I de første to uger kan alternativt kombineres med et benzodiazepin (oxazepam).

Aripiprazol: Risikofaktorer for udvikling af metabolisk syndrom (så som personlig eller familiær disposition til overvægt, sukkersyge, mv.) taler for aripiprazol som alternativ til quetiapin.

Thyroidea hormon, eller isocarboxazid: Kan forsøges ved fortsat udebleven effekt. Pga. interaktionsrisiko, herunder risiko for serotonerg syndrom ved skift fra andre antidepressiva må behandling med isocarboxazid kun foretages af speciallæger i psykiatri med stort kendskab til stoffet.

Tabel 9. Skift eller tillægsbehandling ved manglende effekt af antidepressiva (behandlingsresistent depression)

Evidens/ anbefaling	WFSBP 2013	CANMAT 2009	NICE 2009	IRF 2010	DSAM 2010	SST 2007	RADS 2014
<b>Skift til andet antidepressiva</b>							
Fra SSRI til SSRI	?	1 / 1 <sup>^</sup>	Overvejes	-	Ikke anbefalet	Ikke anbefalet	↓
Fra SSRI til duloxetin	?	2 / 1 <sup>^</sup>	Overvejes	-	√	√	↑↑
Fra SSRI til venlafaxin	C / 4	1 / 1	Overvejes	-	√	√	↑↑
Fra SSRI til mirtazepin	?	2 / 1	Overvejes	-	√	√	↑
Skift til TCA	?	2 / 2	Overvejes	-	√	√	↑↑
Skift til isocarboxazid (I-MAO-hæmmer)	?	2 / 2	Overvejes	-	Ikke anbefalet	-	↓
<b>Tillæg andet antidepressiva</b>							
SSRI + Mianserin	A / 2	2 / 2	Overvejes	F	-	-	↑
SSRI + Mirtazepin	A / 2	2 / 2	Overvejes	F	-	-	↑
Venlafaxin + Mirtazepin	Ikke anbefalet		-	-	-	-	↓
SSRI + Bupropion	?	2 / 2	-	-	-	-	↓
<b>Tillæg antipsykotika</b>							
+ aripiprazol	A / 2	1 / 1	Overvejes	R	Ikke anbefalet	Ikke anbefalet	↑
+ olanzapin	?	1 / 1	Overvejes	R	Ikke anbefalet	Ikke anbefalet	↓
+ quetiapin	A / 2	2 / 2	Overvejes	R	Ikke anbefalet	Ikke anbefalet	↑
+ risperidon	?	1 / 1	Overvejes	R	Ikke anbefalet	Ikke anbefalet	↓
<b>Tillæg andre lægemidler (specialistopgave)</b>							
+ lamotrigin	-	-	Ikke rutine	-	-	-	↓↓
+ lithium	A / 2 stor effekt	1 / 1	Overvejes	F	A	1a A /	↑
+ benzodiazepiner < 4 uger > 4 uger			Ikke rutine				↓ ↓↓
<i>Triiodothyronin (magistrel ordination)</i> Thyroxin	B / 3	2 / 2	Ikke rutine	-	-	1b A /	↓

? Er omtalt/vurderet, men evidensniveau/anbefaling ikke angivet specifikt.

- Er ikke omtalt/vurderet

<sup>^</sup> 1. linje anbefaling i CANMAT trods, der teksten angives, at der ikke blev fundet effekt.

## **10 Fortsættelse af behandlingen udover den akutte fase**

### **Klinisk spørgsmål**

Hvor længe skal behandlingen med antidepressiva fortsætte?

- Hvilken effekt er dokumenteret ved fortsat behandling (> 6 måneder)?
- Hvilke langtidsbivirkninger er dokumenteret for antidepressiva?

### **10.1 Effekt ved fortsat behandling (vedligeholdelsesbehandling)**

- Hvilken effekt er dokumenteret ved fortsat behandling (> 6 måneder)

På baggrund af poolede data fra 31 RCT med 4410 patienter konkluderede Geddes et al. at fortsat behandling reducerede odds ratio for tilbagefald med 2/3, hvilket svarer til en halvering af den absolutte risiko. Disse data stammer primært fra undersøgelser af patienter med svær depression i det sekundære sundhedsvæsen. Det er derfor usikkert om de samme tal gælder for patienter i primærsektoren. En stor del af undersøgelserne løb i et år og færre i op til 36 måneder. Estimatet af den forebyggende effekt bliver derfor desto svagere, jo længere tid behandlingen har varet. Det er heller ikke altid muligt ud fra de inkluderede undersøgelser at skelne imellem tilbagefald af den ubehandlede depression og seponeringssymptomer, selvom der ikke var overrepræsentation af recidiver indenfor den første måned [Geddes et al., 2003]. En af de længst løbende undersøgelser af vedligeholdelsesbehandling med TCA, psykoterapi eller placebo fulgte patienterne i 3 år og viste at de fleste recidiver indtrådte indenfor det første halve år og at efter ca. 1½ år stabiliseredes patienternes tilstand tilsyneladende. Der var en udtalt forebyggende effekt af TCA og en mindre effekt af psykoterapi på overlevelseskurverne sammenlignet med placebo [Frank et al. 1990].

Førstegangs unipolar depression anbefales i alle tre guidelines [CANMAT 2009, WFSBP 2013, NICE 2009] at fortsætte behandling i 6 mdr. efter remission af depressionen med det præparat og i den samme dosis som har ført til remission. Hvis der har været en eller flere depressioner tidligere eller hvis andre risikofaktorer for tilbagefald er til stede, f.eks. tidlig debut af sygdommen, psykotisk depression, suicidalitet, residual symptomer, psykosociale problemer eller kronisk somatisk sygdom anbefales det at fortsætte behandlingen i minimum 2 år efter opnået remission. Ligeledes anbefales længere varende behandling med antidepressiv medicin ved unipolar depression med komorbiditet i form af fx OCD eller borderline lidelse. Der er ikke sikker viden vedr. effekten af fortsat behandling ud over 2 år. Det anbefales dog i visse tilfælde at fortsætte behandlingen ud over de to år, hvis der er flere risikofaktorer eller hvis patienten har ophørt med behandlingen efter 2 år og hurtigt får ny depressiv episode.

### Ældre

Ældre har væsentligt større risiko for tilbagefald og nye episoder, hvorfor der i sådanne tilfælde kan være behov for kontinuerlig forebyggende behandling om end randomiserede undersøgelser har vist svag evidens for effekten af antidepressiva [Wilkinson & Izmeth 2012]. Et usikkerhedsmoment er, at antallet af undersøgelser tynder ud efter 6 måneders studier. De længst varende studier var på 36 måneder. Den nævnte metaanalyse viste ikke øget dødelighed ved fortsat antidepressiv behandling. WFBPS anbefaler vedligeholdelsesbehandling mod nye episoder [WFSBP 2013].

### **Delkonklusion vedr. effekten af fortsat behandling**

- Der er vist effekt af vedligeholdelsesbehandling i op til 2 år (Moderat evidens kvalitet)
- Ældre har en højere forekomst af recidiv end yngre, men der er svag evidens for effekt af vedligeholdelsesbehandling med antidepressiva (lav evidens kvalitet)

## 10.2 Langtidsbivirkninger

- Hvilke langtidsbivirkninger er dokumenteret for antidepressiva?

I praksis foregår behandlingen med antidepressiva ofte gennem flere år og i mange tilfælde livslangt. Potentielle langtidsbivirkninger, herunder sjældne alvorlige bivirkninger er dog ringe belyst. Der er kun få studier af 2 års varighed eller længere. Disse er gennemført som forlængelse af det oprindelige RCT. Der er kun få patienter tilbage på opgørelsestidspunktet, og bivirkninger er sjældent opgjort. Det er derfor ikke muligt at konkludere noget om potentielle langtidsbivirkninger på baggrund af RCT.

Data fra større registerstudier har rejst mistanke om, at langvarig behandling med antidepressiva kan medføre en øget risiko for fx vægtøgning, frakturer, kognitiv svækkelse, diabetes, øget dødelighed hos ældre og patienter med hjertesvigt, men da depression i sig selv medfører en øget risiko for disse hændelser, er det vanskeligt at udelukke "confounding by indication". I det følgende gennemgås data for de kohorte-studier som er fundet. Formålet er at henlede opmærksomheden på muligheden af disse bivirkninger, således at man er opmærksom på dem i den kliniske situation.

### Vægtøgning og diabetes

I en meta-analyse over de hyppigst anvendte antidepressiva blev det fundet, at forbrug af mirtazepin over 4 måneder, var forbundet med en gennemsnitlig vægtstigning på 2,6 kg. Paroxetin og amitriptylin var også forbundet med vægtøgning ved langtidsbehandling over 8 måneder. Øvrige antidepressiva, herunder clomipramin, nortriptylin, venlafaxin, duloxetin og de fleste SSRI, synes ikke forbundet med vægtøgning ved langtidsbehandling sammenlignet med placebo [Serretti et al. 2010]. En meta-analyse af 15 longitudinelle studier omfattende mere end 55.000 personer viste, at forholdet mellem overvægt og depression er bidirektionelt, hvilket betyder, at depression øger risikoen for overvægt og overvægt øger risikoen for depression [Luppino et al. 2010].

En nyere meta-analyse viste øget risiko for diabetes udvikling ved brug af antidepressiva (OR=1,5 95 % CL. 1,08-1,32) [Bhattacharjee et al 2013], men det er en meget gammel erfaring, at depression i sig selv er forbundet med øget risiko for diabetes. Fænomenet blev første gang beskrevet af Thomas Willis i 1684. Ubehandlet depression medfører også dårligere vægtkontrol, hyperkortisolæmi og risiko for metabolisk syndrom [Vogelzangs et al 2007]. Derimod bedres insulinfølsomheden ved SSRI behandling [Deuschle 2013].

### Osteoporose og frakturer

Langtids behandling med SSRI kan være forbundet med udvikling af osteoporose og med øget faldtendens med risiko for frakturer [Tsapakis et al. 2012, Wu et al 2012]. Der findes serotonin receptorer på osteoclast og osteoblast celler. Laboratorie og kliniske data synes at indikere, at langvarig behandling med SSRI i terapeutiske doser kan have negativ effekt på knoglerne. Man bør derfor være opmærksom på brug af SSRI til patienter, som er kendt med osteoporose eller med lavt østrogen niveau, da det kan føre til afkalkning af knogler. Imidlertid kan der være tale om confounding by indication, idet depression også er associeret til osteoporose [Cizza 2011].

### Kognitiv svækkelse

Depression vides i sig selv at kunne medføre kognitiv svækkelse og fordobling af risikoen for demens [Ownby et al. 2006]. De fleste undersøgelser af antidepressivas effekt på kognitionen viser da også, at denne bedres pga. bedring af depressionen. Undtagelser herfra er de kraftigt sederende og antikolinergt virkende stoffer som fx amitriptylin [Hindmarch 2009]. I et befolkningsstudie af 889 ældre mellem 70 og 90 år er antidepressiva fundet at beskytte mod kognitiv svækkelse. Argumentet er, at antidepressiva beskytter mod nye depressive episoder, og at der er en sammenhæng mellem depressive episoder og udvikling af demens [Lipnicki et al. 2013].

### Hjertesygdom

I en kohorte undersøgelse af patienter med stabil hjertekarsygdom som blev fulgt i en 7 års periode fandt man at brug af TCA, men ikke SSRI, var forbundet med øget dødelighed (justeret HR 1.74, 95 % CI 1.12-2.69). Overdødeligheden var formentlig betinget af autonom dysfunktion medieret af TCA. Det anbefales i artiklen at TCA-præparater ikke anvendes til patienter med kendt hjertesygdom [Zimmermann-Viehoff et al. 2014].

I et studie fulgte man en kohorte af 1.834 patienter efter akut myokardieinfarkt i 29 måneder og fandt at SSRI-præparater havde en gavnlig effekt på overlevelsen (justeret HR, 0.59, 95 % CI, 0.37-0.96) [Taylor et al. 2005].

I et dansk kohorte studie, hvor man fulgte 3.346 patienter med hjertesvigt i gennemsnitlig 540 dage fandtes en signifikant højere dødelighed (justeret HR 1.49, CI 1,03-2,16) hos patienter behandlet med antidepressiva (ikke specificeret for præparat) [Veien et al. 2011].

I et Spansk kohorte studie hvor man fulgte 1.017 patienter med hjertesvigt i gennemsnitlig 5.4 år fandt man at depressionssymptomer i sig selv var associeret med øget dødelighed men at brug af antidepressiva ikke var associeret med øget dødelighed (justeret HR 0.89, 95 % CI, 0.71-1.13). Dog fandtes på enkeltpræparat niveau at fluoxetin var associeret med øget dødelighed (HR 1.55, 95 % CI, 1.10-2.19) og escitalopram med nedsat dødelighed (HR 0.49, 95 % CI, 0.31-0.79) [Diez-Quevedo 2013].

I et svensk registerstudie over 10.884 patienter som fik coronar by-pass operation og hvor 1.171 patienter var i antidepressiv behandling før coronar by-pass operationen, fandtes at dødeligheden var højere for de patienter som havde anvendt et antidepressivum inden operationen (justeret HR 1.45, 95 % CI 1.18-1.77) og rehospitalisering var også øget i denne gruppe (HR 1.40, 95 % CI, 1.19-1.65). Der var dog næsten dobbelt så mange rygere i gruppen af personer, der havde taget et antidepressivum og langt flere strokes, som tegn på alvorlig karsygdom i denne gruppe [Stenman et al. 2013].

Endelig skal nævnes, at et dansk registerstudie af patienter med bipolar lidelse før og efter opfindelsen af TCA (dvs. længe før opfindelsen af SSRI) viste forøget mortalitet af kardiovaskulære årsager sammenlignet med normalbefolkningen før introduktionen af TCA, og at der efter disse stoffer blev taget i brug skete et *fald* i mortaliteten blandt patienterne, som dog stadig havde højere dødelighed af kardiovaskulære årsager i forhold til baggrundsbefolkningen [Weeke et al. 1986 & 1987]. Dette er i overensstemmelse med flere store metaanalyser, som viser øget morbiditet og mortalitet af kardiovaskulær sygdom ved depression [se fx Nicholson et al. 2006].

## Ældre

I en kohorte undersøgelse hvor man fulgte 136.293 post-menopausale kvinder i 5.9 år fandt man at en større mortalitet og apoplexi risiko ved brug af SSRI (justeret HR 1.32, 95 % CI, 1.10-1.59) og større mortalitet ved brug af TCA (justeret HR 1.67, 95 % CI, 1.33-2.09) i forhold til ingen antidepressiv behandling. Antidepressiv behandling var ikke associeret ved udvikling af iskæmisk hjertesygdom [Smoller et al 2009].

I en kohorteundersøgelse med 5.276 mænd med depression i alderen 68-88 år som blev fulgt i 6 år fandt man at dødeligheden var øget med sværhedsgraden af depression, samt at brugen af antidepressiva øgede dødeligheden (HR 1.31, 95 % CI 1.02-1.68) og navnlig hvis der fortsat var depressionssymptomer (HR 2.97, 95 % CI 1.94-4.54) [Almeida et al fra 2010].

I en kohorte undersøgelse fulgtes 60.746 personer med depression i alderen 65-100 år i 5 år. De personer som havde anvendt antidepressiva havde en signifikant større mortalitet end de som ikke havde anvendt antidepressiva (justeret HR 1,16, 95 % CI 1.10-1.22 for TCA; 1,54 95 % CI, 1.48-1.59 for SSRI og 1,66 95 % CI, 1.56-1.77 for andre antidepressiva) [Coupland et al 2011].

Endelig har vi data fra en kohorte undersøgelse med 7.363 personer med en gennemsnitsalder på 74 år og en opfølgningstid på 3.6 år. Denne undersøgelse fandt at brug af antidepressiv medicin øgede mortaliteten signifikant (justeret HR 2.2, 95 % CI, 1.4-3.5). Endvidere fandtes for mænd med svær depression i antidepressiv behandling en øget mortalitet (justeret HR 5.3, 95 % CI, 2.7-10.5) i forhold til mænd uden depression og uden antidepressiv behandling, hvorimod der for kvinder fandtes en øget mortalitet ved svær depression uden antidepressiv behandling (justeret HR 1.8, 95 % CI, 1.1-2.8) [Ryan et al. 2008].

### **Delkonklusion vedr. langtidsbivirkninger**

- Langvarig anvendelse af antidepressiva synes at medføre en øget risiko for knogleskørhed, samt let øget mortalitet hos ældre, og måske let øget mortalitet hos patienter med hjertesygdom (lav evidens kvalitet)
- Da depression i sig selv medfører øget mortalitet gennem bl.a. selvmord og livstilsfaktorer kan "counfounding by indication" i kohorte og register undersøgelser ikke udelukkes
- Der kan ikke konkluderes noget entydigt vedr. forskelle mellem de forskellige antidepressiva.

### **Konklusion vedr. fortsættelse af behandlingen udover den akutte fase**

- Der er påvist forebyggende effekt af antidepressiva i samme dosering som i selve behandlingsfasen i op til 3 år (svag evidens kvalitet).

### **Anbefalinger**

- Patienter i varig behandling med antidepressiva (> 2 år) bør vurderes min. 1 gang om året mhp., om der fortsat er behandlingsindikation (✓ God praksis anbefaling).

## **11 Seponering af behandling**

### **Kliniske spørgsmål**

- Hvornår bør seponering af antidepressiva overvejes?
- Hvordan seponeres antidepressiva i praksis?

### **11.1 Hvornår bør seponering overvejes?**

Seponering af behandlingen bør overvejes:

- Når patienten ikke længere har symptomer på depression. Dog bør recidivprofylaktiske hensyn som ovenfor nævnt veje tungt
- Hvis patienten har uacceptable bivirkninger, der – trods forsøg på skift eller dosisreduktion – overstiger den oplevede effekt af behandlingen
- Når patienten ikke har responderet på behandlingen, og depressionsdiagnosen ved revision hviler på et usikkert grundlag.

I almen praksis er der en gruppe patienter der er i langvarig behandling med antidepressiv medicin, undertiden i uheldige kombinationer med bl.a. benzodiazepiner, antipsykotika samt TCA. Der er ofte tale om ældre patienter, og en del har i længere tid, måske år, været i behandling med disse præparater uden at der løbende er taget stilling til den oprindelige diagnose.

Det kan fx dreje sig om patienter med begyndende demens med depressive symptomer, hvor demensen er forværret under behandlingen. Andre typiske patientgrupper er apopleksipatienter samt hjertepatienter, hvor der samtidig er en angstproblematik. Mange af disse patienter er startet på behandlingen på hospitalsafdelinger og behandlingen er derefter overtaget af almen praksis.

Det er derfor vigtigt, at denne patientgruppe betragtes som andre kroniske patienter og at der derfor 1 gang årligt foretages en kontrol med vurdering af diagnosen, fortsat behandlingsindikation samt vurdering af uheldig kombinationsbehandling. Disse overvejelser kan føre til revidering af den medicinske behandling.

### **11.2 Symptomer ved seponering af antidepressiva**

Når det besluttes at seponere den antidepressive behandling skal der trappes langsomt ned i dosis for at undgå seponeringssymptomer. Samtidig skal man også være opmærksom på at patienten i forbindelse hermed kan få relaps eller udvikle en ny depressiv episode. Risikoen herfor vil være størst i den første måned efter seponering.

Ved pludselig seponering, enten planlagt eller på grund af dårlig compliance, kan der opstå symptomer hos mindst 1/3 af patienterne i form af influenza-lignende symptomer, afbrudt søvn, kvalme, gangforstyrrelser og svimmelhed, paræstesier, følelse af elektriske stød og synsforstyrrelser og agitation og irriterabilitet [Lykkegaard og Videbech 2014], se tabel nedenfor (Bemærk den tidsmæssige udvikling).

Der er størst risiko for at disse symptomer optræder ved seponering af præparater med kort halveringstid. Symptomerne opstår 2-3 dage efter seponering og varer typisk få dage. De kan dog vare op til et par uger. Symptomerne ved seponering af andre typer antidepressiva end SSRI er nævnt i [Lykkegaard og Videbech 2014].



Tabel 7. Mulige seponeringssymptomer sammenlignet med depressive symptomer\*

<b>Mulige SSRI seponeringssymptomer</b> Opstår få dage efter dosisreduktion	<b>Fælles symptomer</b>	<b>Depressive symptomer</b> Opstår typisk et par uger efter dosisreduktion
<p><i>Neurosensoriske</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vertigo</li> <li>• Paræstesier</li> <li>• Neuralgier</li> <li>• Myalgier</li> </ul> <p><i>Neuromotoriske</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tremor</li> <li>• Myoklonier</li> <li>• Ataksi</li> </ul> <p><i>Gastrointestinalt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kvalme</li> <li>• Opkastninger</li> <li>• Diarre</li> </ul> <p><i>Vasomotorisk</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diaforese</li> <li>• Flushing</li> </ul> <p><i>Andre neurologiske sympt.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Søvnløshed</li> <li>• Livagtige drømme</li> <li>• Asteni/træthed</li> <li>• Kulderystelser</li> </ul>	<p><i>Depressive kernesymptomer</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedtrykthed</li> </ul> <p><i>Depressive ledsage sympt.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agitation eller hæmning</li> <li>• Søvnforstyrrelser</li> <li>• Koncentrationsbesvær</li> </ul>	<p><i>Depressive kernesymptomer</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedsat lyst og interesse</li> <li>• Nedsat energi</li> <li>• Øget træthedsbarhed</li> </ul> <p><i>Depressive ledsage sympt.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedsat selvtillid</li> <li>• Selvbebrejdelser</li> <li>• Skyldfølelse</li> <li>• Tanker om døden/selv mord</li> <li>• Appetit- og vægtændring</li> </ul>

\*Bemærk den tidsmæssige udvikling

### 11.3 Hvordan skelner man mellem seponeringssymptomer og recidiv?

Det er meget vigtigt at skelne mellem seponeringssymptomer og *recidiv af den depression* eller angsttilstand, som var årsagen til behandlingen. Recidiv af depressionen vil typisk indfinde sig et par uger eller længere tid senere end seponeringssymptomerne. Desuden kan man lade sig vejlede af symptomatologien jf. ovenstående tabel, idet tankeindholdet være præget af det forsænkede stemningsleje og selvbebrejdelser.

Derimod kan det være vanskeligt at skelne mellem *recidiv af angst* og seponeringssymptomer, og ofte vil man formentligt se en blanding af de to. Dette skyldes, at patienter med fx panikangst konstant monitorerer deres kropslige signaler (harmløse ekstrasystoler, let svimmelhed etc.), hvilket medfører øget *arousal* og bekymring for, at et angstanfald er undervejs, hvilket igen øger sandsynligheden for rent faktisk at få et angstanfald. I et forsøg, hvor patienter med angst blev symptomfrie på placebo, oplevede 14 % således symptomer efter seponering af placebobehandlingen [Fava et al. 2006]. Hos patienter, der lider af angst, er meget langsom udtrapning af SSRI og psykologisk støtte undervejs derfor påkrævet.

#### 11.4 Praktisk guide: Aftrapning af antidepressiva

Der anbefales nedtrapning over mindst 1 til flere måneder, for at undgå disse symptomer.

En typisk aftrapningsplan kunne se således ud, men det er meget vigtigt at *planen tilpasses den enkelte patient og løbende modificeres* afhængigt af patientens reaktion under de enkelte trin:

- Halvér dosis (fx fra 40 mg citalopram) og vent en til to uger
- hvis dette ikke medfører problemer halver dosis igen til 10 mg og vent yderligere en uge eller to (- alternativt bliver på samme dosis yderligere én uge)
- Derefter går man ned på 5 mg (ved hjælp af tabletdeler fra apoteket)
- Venter yderligere nogle uger og forsøger derefter seponering.
- Er der fortsat ubehag ved forsøg på ophør med mindst mulige dosis, kan man nogle gange mindske symptomerne ved at tage denne dosis hver anden dag

I bilag er vist et eksempel på en plan, men det er vigtigt at understrege, at aftrapning skal tilpasses undervejs ift. hvordan patienten reagerer på hver dosisjustering. Ved opståen af seponeringssymptomer vender man tilbage til den sidste dosis, som *ikke* gav problemer og trapper endnu langsommere ned derfra. Hvis der opstår problemer under aftrapningen, opstår disse typisk, når man seponerer præparatet helt (fx går fra 5 mg citalopram til 0). Derimod er der sjældnere ubehag i starten af aftrapningsplanen. Der er også forskel på de forskellige præparater. Fx vil lægemidler med kort halveringstid oftest give problemer (fx venlafaxin).

Hvis der opstår seponeringssymptomer og disse – med passende information til patienten om deres godartede natur – kan udholdes af patienten kan man vælge at se an. Normalt vil symptomerne forsvinde efter få dage til 1-2 uger. Et alternativ er at behandle med fluoxetin (som har lang halveringstid) fx 10 mg i 2 uger og derefter seponere brat.

#### **Konklusion vedr. seponering**

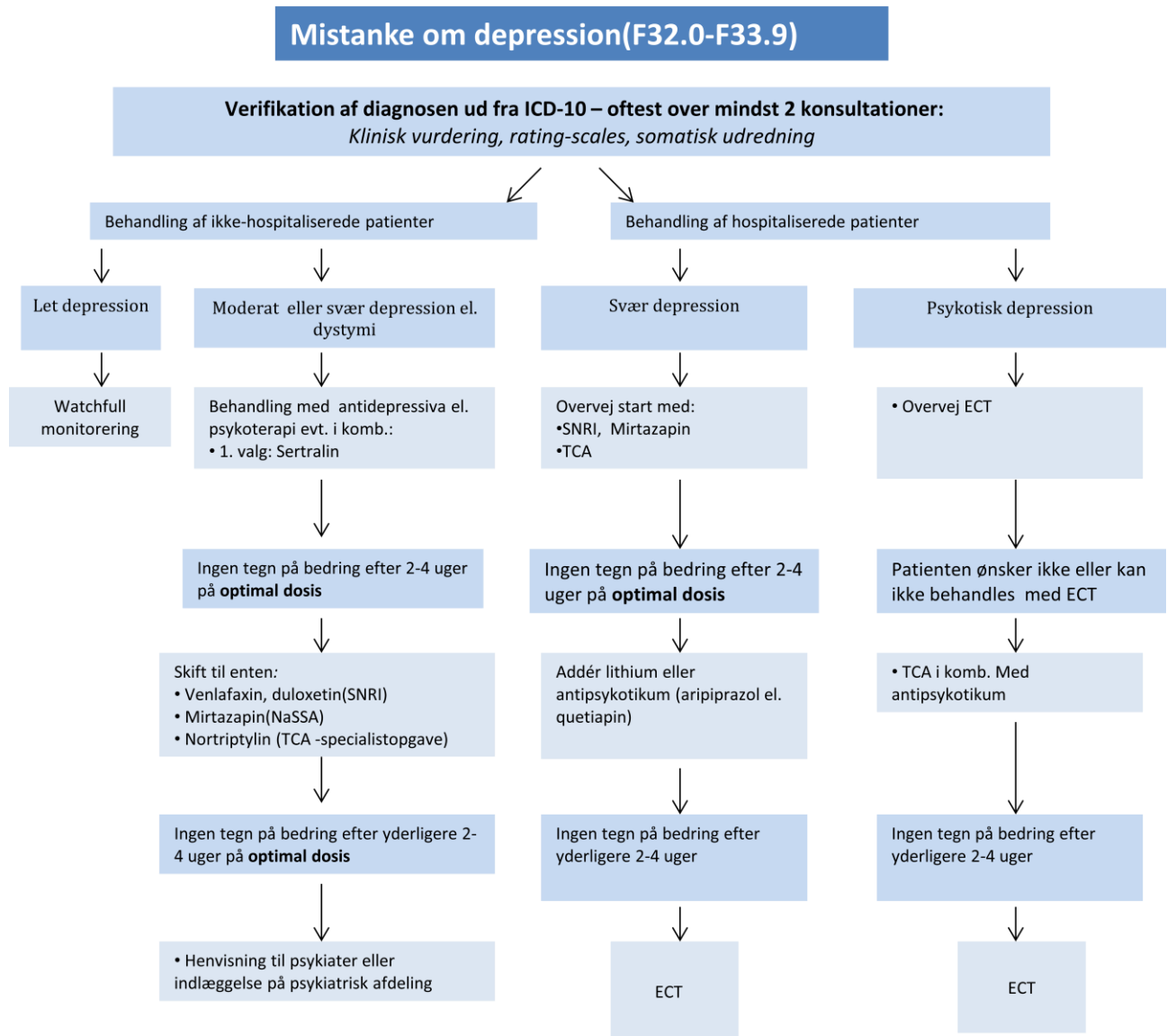
- Det er vigtigt med jævne intervaller (mindst én gang årligt) at overveje evt. seponering af antidepressiv medicin, jf. ovenstående retningslinier (✓ God praksis)
- Det er vigtigt at vælge det rigtige seponeringstidspunkt med mindst mulige psykosociale belastning af patienten (✓ God praksis)

#### **Anbefalinger**

- Seponering skal foregå langsomt – over uger til måneder (✓ God praksis)
- Ved seponeringssymptomer vendes tilbage til forrige dosis (✓ God praksis)
- Bemærk! Især den sidste dosis kan være vanskelig at aftrappe.

## 12 Algoritme

RADS's anbefalinger for udredning, igangsætning af behandling med antidepressiva, lægemiddelvalg og strategi ved manglende effekt er opsummeret i flowdiagrammet. For uddybning henvises til de enkelte afsnit.



### **13 Monitorering af lægemiddelforbruget**

Opfølgning på RADS-vejledninger sker normalt efter kommunikation og implementering på sygehusafdelingerne via Lægemiddelkomitéerne, som følger op på lægemiddelforbruget via data for sygehusapotekernes salg af lægemidler til afdelingerne.

Ifølge data fra Lægemiddelstatistikregisteret (medstat.dk) ligger 99 % af forbruget af antidepressiva imidlertid i primærsektoren. Data fra Lægemiddelstatistikregisteret (Statens Serum Institut) giver mulighed for at følge forbruget af antidepressiva og evt. komedicinering på individniveau, men da patienter med unipolar depression udgør langt under halvdelen af det samlede antal patienter, som har indløst recept på et antidepressivum (jf. afsnit 3), giver forbruget af antidepressiva ikke et reelt billede af lægemiddelforbruget for behandling af depression.

På sygehusene registreres diagnosen lokalt i EPJ, samt i Depressionsdatabasen, hvorfra det er muligt at koble diagnosen til lægemiddelforbruget (lokalt via EPM eller centralt via Lægemiddelstatistikregisteret). Da størstedelen af patienterne med unipolar depression udelukkende behandles i almen praksis (som ikke indberetter til nævnte registre), giver dette heller ikke et reelt billede af lægemiddelforbruget.

En tredje mulighed er, at anvende data fra DAMD (Dansk Almenmedicinsk Database), som dog i øjeblikket er lukket ned pga juridiske problemer. Denne database er baseret på datafangst for de diagnoser, som den praktiserende læge har ICPC-kodet. Databasen rummer den store usikkerhed, at diagnoserne ofte stilles med store variationer for de enkelte praktiserende læger - nok især indenfor det psykiatriske spektrum. Databasen rummer aktuelt data for patienter med depression for ca. halvdelen af alle lægepraksis og vurderes i øjeblikket at være det bedste grundlag for at foretage en landsdækkende opfølgning på kvaliteten af lægemiddelbehandlingen ved depression. Samtidig rummer DAK-E (Dansk Almen Medicinsk KvalitetsEnhed) en unik mulighed for implementering af vejledningen i almen praksis via pop-ups, samt mulighed for, at den enkelte praksis selv kan følge kvaliteten af behandlingen, herunder benchmarking ift. andre lægepraksis. Med få justeringer til den eksisterende datafangstrapport for depression, angst og posttraumatisk stresstilstand vil det for den enkelte læge være muligt at følge, om han/hun lever op til anbefalingerne i RADS-vejledningen for unipolar depression.

På sygehusene findes i nogle regioner et lignende system i psykiatrien, hvor klinikerer selv har mulighed for at få et systematisk overblik over kvaliteten af lægemiddelbehandlingen og dermed selv har mulighed for at handle på et evt. u hensigtsmæssigt forbrugsmønster.

For uddybning vedr. implementering og opfølgning på vejledningen, herunder kommunikation af vejledningen til almen praksis henvises til bilag 4.

RADS anbefaler, at man (f.eks. i Lægemiddelkomité-regi og de regionale Lægemiddelenheder) udarbejder implementeringsplan for begge sektorer omhandlende informationsmateriale (vejledninger om behandling, stratificering og seponering) og undervisning vedrørende førstegangs-depression og patienter, der har været i behandling i mere end 6 måneder.

Til brug for evt. central opfølgning for, om vejledningen efterleves i praksis, herunder opfølgning på, om der opnås en ensartet kvalitet mellem regionerne, kan man overveje at følge forbruget for følgende parameter via lægemiddelstatistikregisteret:

- Førstevalgspræparatets andel af det samlede SSRI-forbrug.

Førstevalgspræparatets andel af det samlede SSRI-forbrug er specifikt valgt frem for det samlede forbrug af alle antidepressiva, idet fx TCA og SNRI i højere grad anvendes til andre indikationer (fx neuropatiske smertetilstande). Det må dog bemærkes, at SSRI også anvendes på andre indikationer end depression (fx angst, OCD), hvorfor denne parameter også er behæftet med en vis usikkerhed.

Målsætningen er, at førstevalgspræparatets andel af det samlede SSRI-forbrug ikke kommer under det tidligere niveau defineret som første halvår 2014 (samme målsætning er anvendt ved opfølgning på RADS-vejledningen for psykotiske tilstande).

Se bilag 4 for muligheder og forslag til andre relevante parametre.

#### **14 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet**

Fagudvalget forventer at revidere baggrundsnotatet efter 3 år. Dvs. første gang i 2017. Eventuelt nye lægemidler vil blive inkluderet tidligere.

#### **15 Referencer**

Acharya T, Acharya S, Tringali S et al. Association of antidepressant and atypical antipsychotic use with cardiovascular events and mortality in a veteran population. *Pharmacotherapy*. 2013 Oct;33(10):1053-61. doi: 10.1002/phar.1311. Epub 2013 Jun 17.

Ahlfors, U. G., Elovaara, S., Harma, P., Suoniemi, I., Heikkilä, L., Nummi, K., Vartiainen, A., Vartiainen, H., Tamminen, T., Elgen, K. and Sundman, K. Clinical multicentre study of citalopram compared double-blindly with mianserin in depressed patients in Finland. *Nord. Psykiatr. Tidsskr* 1988; 42(3): 201-210.

Alexopoulos GS, Canuso CM, Gharabawi GM, et al. Placebo-controlled study of relapse prevention with risperidone augmentation in older patients with resistant depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008; 16(1): 21-30.

Almeida OP, Alfonso H, Hankey GJ, et al. Depression, antidepressant use and mortality in later life: the health in men study. *PLoS Med*. 2010; 5(6): e11266.

Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2008; 22(4): 343-96.

Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Journal of Affective Disorders*. 2000; 58(1): 19-36.

Angst J, Preisig M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*. 1995; 146(1):5-16.

Angst J, Preisig M. Outcome of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*. 1995; 146(1): 17-23.

Arroll B, Khin N, Kerse N. Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: cross sectional study. *British Medical Journal*. 2003; 327(7424): 1144-46.

- Asnis GM, Chakraborty A, DuBoff EA, et al. Zolpidem for persistent insomnia in SSRI-treated depressed patients. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60(10): 668-76.
- Baik SY, Bowers BJ, Oakley LD, et al. The recognition of depression: The primary care clinician's perspective. *Annals of Family Medicine*. 2005; 3(1): 31-7.
- Baldwin DS, Loft H, Dragheim M. A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012; 22(7):482-91.
- Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M et al. The Dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009; 8(2):151-7.
- Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 25(1).
- Banerjee S, Hellier J, Dewey M, et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 378(9789): 403-11.
- Barbee JG, Thompson TR, Jamhour NJ, et al. A double-blind placebo-controlled trial of lamotrigine as an antidepressant augmentation agent in treatment-refractory unipolar depression. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72: 1405-12.
- Basislisten.dk. Fælles IT-platform for de fem regioners basislister.
- Bauer M, Adli M, Bschor T, et al. Lithium's emerging role in the treatment of refractory major depressive episodes: augmentation of antidepressants. *Neuropsychobiology*. 2010; 62: 36-42.
- Bech P, Stage KB, Larsen JK, et al. The predictive validity of atypical neurovegetative depressive symptoms identified by the first principal component in the DUAG trial of moclobemide versus clomipramine. *Journal of Affective Disorders*. 2012; 140(3): 253-9.
- Berhan A, Barker A. Vortioxetine in the treatment of adult patients with major depressive disorder: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. 2014; 14: 276.
- Bhattacharjee S, Bhattacharya R, Kelley GA, et al. Antidepressant use and new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013; 29(4): 273-84.
- Bock C, Bukh JD, Vinberg M, et al. The influence of comorbid personality disorder and neuroticism on treatment outcome in first episode depression. *Psychopathology* 2010; 43(3): 197-204.
- Bogner HR, Morales KH, Post EP, et al. Diabetes, depression, and death. *Diabetes Care*. 2007; 30(12): 3005-10.
- Bschor T, Baethge C. No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy. *Acta Psychiatr. Scand*. 2010; 121: 174-79.
- CANMAT: Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults Introduction. *Journal of Affective Disorders*. 2009; 117: S1-S2.

Cepoiu M, McCusker J, Cole MG, et al. Recognition of depression by non-psychiatric physicians - a systematic literature review and meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*. 2008; 23(1): 25-36.

Chew-Graham CA, May CR, Headley S. The burden of depression in primary care: a qualitative investigation of general practitioners' constructs of depressed people in the inner city. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2000; 6(4): 137-41.

Chew-Graham CA, Mullin S, May CR, et al. Managing depression in primary care: another example of the inverse care law?. *Family Practice*. 2002; 19(6): 632-37.  
Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2009; 373(9665): 746-58.

Cizza G. Major depressive disorder is a risk factor for low bone mass, central obesity, and other medical conditions. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011; 13(1): 73-87.

Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *The Lancet*. 2013; 381: 752-62.

Cole-King A, Lepping P. Suicide mitigation: time for a more realistic approach. *British Journal of General Practic*. 2010; 60(570): e1-e2.

Coupland C, Dhiman P, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ*. 2011; 343: 1-15.

Coventry PA, Hays R, Dickens C, et al. Talking about depression: a qualitative study of barriers to managing depression in people with long term conditions in primary care. *BMC Family Practice*. 2011; 12(10).

Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, et al. Is excess mortality higher in depressed men than in depressed women? A meta-analytic comparison. *J Affect Disord*. 2014; 161: 47-54.

Dansk Psykiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi, editor. *Anvendelse af psykofarmaka ved graviditet og amning - kliniske retningslinjer*. 2014

Davidson A. Experiences of carrying out talking therapy in general practice: A qualitative interview study. *Patient Education and Counseling*. 2008; 72(2): 268-75.

Davidson AS. 'And then one day he'd shot himself. Then I was really shocked': general practitioners' reaction to patient suicide. *Patient.Educ.Couns*. 2011; 85(1): 113-8.

Deuschle M. Effects of antidepressants on glucose metabolism and diabetes mellitus type 2 in adults. *Curr Opin Psychiatry*. 2013; 26(1): 60-5.

de Wilde, J., Mertens, C., Fredericson, K. O. and Høpfner Petersen, H. E. Citalopram versus mianserin. A controlled, double-blind trial in depressed patients. *Acta Psychiatr. Scand* 1985; 72: 89-96.

Diez-Quevedo C, Lupón J, González B, et al. Depression, antidepressants, and long-term mortality in heart failure. *Int J Cardiol*. 2013; 167(4): 1217-25.

Djernes JK, Kvist E, Olesen F, et al. Validering af dansk oversættelse af Geriatric Depression Scale-15 som screeningsredskab for depression blandt hjemmeboende svage ældre. Ugeskr Læger. 2004; 166: 905-9.

Donoghue OA, O'Hare C, King-Kallimanis B, et al. Antidepressants are Independently Associated with Gait Deficits in Single and Dual Task Conditions. Am J Geriatr Psychiatry. 2014.

Dowrick C, Katona C, Peveler R, et al. Somatic symptoms and depression: diagnostic confusion and clinical neglect. British Journal of General Practice. 2005; 55(520): 829-30.

DGPPN ÄK, BV, WMF, kdÄ, PtK et al. (2012). Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie, Unipolare Depression. Retrieved from:  
[http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3\\_nvl\\_depression\\_kurz.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3_nvl_depression_kurz.pdf)

DSAM. Unipolar depression - Diagnostik og behandling. København: Lægeforeningens forlag; 2010.

Ellervik C, Kvetny J, Christensen KS, et al. Prevalence of depression, quality of life and antidepressant treatment in the Danish General Suburban Population Study. Nord J Psychiatry. 2014; 68(7): 507-12.

Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. Bmj. 2010; 341: c4737.

Fava M. Pharmacological approaches to the treatment of residual symptoms. J Psychopharmacol 2006; 20(3): 29-34.

Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. Arch Gen Psychiatry. 1990; 47(12): 1093-9.

Food and Drug Administration. Update to the labeling of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190787.htm>. Updated November 17, 2009. Accessed October 31, 2012.

Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Antidepressant and benzodiazepine for major depression. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (1).

Gahr M, Freudenmann RW, Connemann BJ, et al. Agomelatine and hepatotoxicity: implications of cumulated data derived from spontaneous reports of adverse drug reactions. Pharmacopsychiatry. 2013; 46: 214-20.

Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. Ann Intern Med. 2011; 155(11): 772-85.

Gask L, Klinkman M, Fortes S, et al. Capturing complexity: The case for a new classification system for mental disorders in primary care. European Psychiatry. 2008; 23(7): 469-76.

Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. Lancet. 2003; 361(9358): 653-61.



Geddes JR, Freemantle N, Mason J, et al. SSRIs versus other antidepressants for depressive disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2): CD001851.

Gelenberg AJ, Thase ME, Meyer RE, et al. The history and current state of antidepressant clinical trial design: a call to action for proof-of-concept studies. *J Clin Psychiatry.* 2008; 69(10): 1513-28.

Glassmann AH, Preud'homme XA. Review of the cardiovascular effects of heterocyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 1993; 54(16-22).

Goldberg DP, Lecrubier, Y. Form and frequency of mental disorders across centres. *Mental illness in general health care: An international study.* West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 1995.

Goldberg, D. & Goodyer, I. (2005). *The Origins and Course of Common Mental Disorders.* East Sussex: Routledge.

Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, et al. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression (Review). *The Cochrane Collaboration.* 2013; 12.

Hatcher S, Arroll B. Newer antidepressants for the treatment of depression adults. *BMJ.* 2012; 344: 1-9.

Hindmarch I. Cognitive toxicity of pharmacotherapeutic agents used in social anxiety disorder. *Int J Clin Pract.* 2009 Jul;63(7):1085-94. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02085.x.

Hjerrild S, Videbech P. The duration of untreated depression is associated with a poor treatment response. *Ugeskr Laeger.* 2014; 176(5).

Høyberg OJ, Maragakis B, Mullin J, et al. A double-blind multicentre comparison of mirtazapine and amitriptyline in elderly depressed patients. *Acta Psychiatr Scand.* 1996; 93(3): 184-90.

Interaktionsdatabasen.dk. Sundhedsstyrelsen. Interaktionsdatabasen. København: Sundhedsstyrelsen.

Institut for Rationel Farmakoterapi [Internet]. København: Antidepressiva og risiko for hjertestop. [Updated 2012 July 2]. Available from: [http://www.irf.dk/dk/anmeldelser/studieanmeldelser/studieanmeldelser\\_arkiv/antidepressiva\\_og\\_risiko\\_for\\_hjertestop.htm](http://www.irf.dk/dk/anmeldelser/studieanmeldelser/studieanmeldelser_arkiv/antidepressiva_og_risiko_for_hjertestop.htm)

Institut for Rationel Farmakoterapi [Internet]. København: Citalopram og escitalopram: QT-forlængelse ved høj dosis. [Updated 2011 Dec 12]. Available from: [http://www.irf.dk/dk/aendrede\\_retningslinjer/citalopram\\_og\\_escitalopram\\_risiko\\_for\\_qt-forlaengelse\\_ved\\_hoej\\_dosis\\_.htm](http://www.irf.dk/dk/aendrede_retningslinjer/citalopram_og_escitalopram_risiko_for_qt-forlaengelse_ved_hoej_dosis_.htm)

Institut for Rationel Farmakoterapi [Internet]. København: Valdoxan (agomelatin). [Updated 2010 Apr 7]. Available from: [http://www.irf.dk/dk/anmeldelser/paeparatanmeldelser/arkiv/valdoxan\\_agomelatin.htm](http://www.irf.dk/dk/anmeldelser/paeparatanmeldelser/arkiv/valdoxan_agomelatin.htm)

Iovieno N, Tedeschini E, Bentley KH, et al. Antidepressants for major depressive disorder and dysthymic disorder in patients with comorbid alcohol use disorders: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry.* 2011; 72(8): 1144-51.

Jung YE, Jun TY, Kim KS, et al. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors, mirtazapine, and venlafaxine in Korean patients with major depressive disorder. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2011; 49(7): 437-43.

Karlsson I, Godderis J , Augusto De Mendonca LC, et al. A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia . *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000; 15(4): 295–05.

Katon WJ. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011; 13(1): 7-23.

Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, et al. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders - a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand*. 2004; 109(5): 339-44.

Kessing LV. The effect of the first manic episode in affective disorder: a case register study of hospitalised episodes. *J Affect Disord*. 1999; 53(3): 233-39.

Komossa K, Depping AM, Gaudchau A, et al. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 12.

Lam, R.W., Kennedy, S.H., 2004. Prescribing antidepressants for depression in 2005: recent concerns and recommendations. *Can. J. Psychiatry* 2004; 49: 1–6.

Leadholm AK, Rothschild AJ, Nolen WA, et al. The treatment of psychotic depression: is there consensus among guidelines and psychiatrists? *J Affect. Disord*. 2013; 145: 214-20.

Li CT, Bai YM, Huang YL, et al. Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: cohort study. *Br J Psychiatry*. 2012; 200(1): 45-51.

Licht RW, Qvitzau S. *Psychopharmacology* 2002;161:143-151

Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD000448. DOI: 10.1002/14651858.CD000448.pub3

Lipnicki DM, Sachdev PS, Crawford J, et al. Risk factors for late-life cognitive decline and variation with age and sex in the Sydney Memory and Ageing Study. *PLoS One*. 2013; 8(6): e65841.

Luoma JB, Martin CE, Pearson JL. Contact with mental health and primary care providers before suicide: A review of the evidence. *American Journal of Psychiatry*. 2002; 159(6): 909-16.

Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Mar;67(3):220-9. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.2.

Lykkegaard LA, Videbech P. Discontinuation syndrome after SSRI antidepressants. *Ugeskr Laeger*. 2014; 176(3): 231-5.

McIntyre RS, Filteau MJ, Martin L, et al. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *J Affect Disord*. 2014; 156: 1-7.

McIntyre RS, Konarski JZ, Soczynska JK, et al. Residual anxiety symptoms in depressed primary care patients. *J Psychiatr Pract*. 2007; 13(2): 125-8.

Mead GE, Hsieh C, Lee R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. The Cochrane Collaboration. 2012; 11. Available from:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009286.pub2/abstract>

Menza M, Marin H, Opper RS. Residual symptoms in depression: can treatment be symptom-specific? J Clin Psychiatry. 2003; 64(5): 516-23.

Mitchell A J, Coyne JC. Screening for Depression in Clinical Practice. New York: Oxford University Press; 2010.

Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. Lancet. 2009; 374(9690): 609-19.

Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, et al. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. Hum Psychopharmacol. 2014; 29(5): 470-82.

Mueller TI, Leon AC, Keller MB, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. Am J Psychiatry. 1999; 156(7): 1000-06.

Muijen, M., Roy, D., Silverstone, T., Mehmet, A. and Christie, M. A comparative clinical trial of fluoxetine, mianserin and placebo in depressed outpatients. Acta Psychiatr. Scand. 1988; 78: 384-390.

National Guideline Clearinghouse [Internet]. Rockville: Adult depression in primary care; 2013 [updated 2014 May 22]. Available from:  
<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47315&search=depression+primary+care>

National Institute for Clinical Excellence. Manchester: Depression in adults: The treatment and management of depression in adults; 2009 [Updated 2009 Oct]. Available from:  
<http://guidance.nice.org.uk/CG90/Guidance/pdf/English>

Nelson JC, Delucchi K, Schneider LS. Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. Am J Geriatr Psychiatry. 2008; 16(7): 558-67.

Nelson JC, Devanand DP. A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. J Am Geriatr Soc. 2011; 59(4): 577-85.

Nelson JC. Managing treatment-resistant major depression. J Clin Psychiatry. 2003; 64(1): 5-12.

Newton-Howes G, Tyrer P, Johnson T et al. Influence of personality on the outcome of treatment in depression: systematic review and meta-analysis. J Pers Disord. 2014; 28(4): 577-93.

Newton-Howes G, Tyrer P, Johnson T. Personality disorder and the outcome of depression: meta-analysis of published studies. Br J Psychiatry. 2006; 188: 13-20.

Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. Eur Heart J. 2006; 27(23): 2763-74.

Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 1519-30.

O'Connor C, Fiuzat M. Antidepressant Use, Depression, and Poor Cardiovascular Outcomes: The Chicken or the Egg?: Comment on "Antidepressant Use and Risk of Incident Cardiovascular Morbidity and Mortality Among Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative Study". *Arch Intern Med*. 2009; 169(22): 2140-1.

Olfson M, Marcus SC, Tedeschi M, et al. Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(1): 101-8.

Olsen LR, Mortensen EL, Bech P. Prevalence of major depression and stress indicators in the Danish general population. *Acta Psychiatr Scand*. 2004; 109(2): 96-103.

Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, et al. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(5): 530-8.

Papakostas GI<sup>1</sup>, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry*. 2008 Apr 1;63(7):699-704. Epub 2007 Oct 24.

Papakostas GI, Fava M. Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009; 19(1): 34-40.

Park SH et al. J Serotonin Syndrome: Is It a Reason to Avoid the Use of Tramadol With Antidepressants? *Journal of Pharmacy Practice* 2014, Vol. 27(1) 71-78.

Pearson A, Saini P, Da Cruz D, et al. Primary care contact prior to suicide in individuals with mental illness. *British Journal of General Practice*. 2009; 59(568): 825-32.

Pehrson S, Bundgaard H, Fink-Jensen A, et al. Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka. København K. *Dansk Cardiologisk Selskab & Dansk Psykiatrisk Selskab*; 2011.

Perroud N, Uher R, Marusic A, et al. Suicidal ideation during treatment of depression with escitalopram and nortriptyline in genome-based therapeutic drugs for depression (GENDEP): a clinical trial. *BMC Med*. 2009; 7: 60.

Pirkis J, Burgess P. Suicide and recency of health care contacts. A systematic review. *Br. J. Psychiatry*. 1998; 173: 462-74.

Poulsen KK, Glintborg D, Moreno SI, et al. Danish physicians' preferences for prescribing escitalopram over citalopram and sertraline to treatment-naïve patients: a national, register-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(5): 1167-71.

Posternak MA, Zimmerman M. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(2): 148-58.

Promedicin.dk 2014

Region Midtjylland. Forløbsdiagram for depression 2011.

Raue PJ, Brown EL, Meyers BS, et al. Does every allusion to possible suicide require the same response? *Journal of Family Practice*. 2006; 55(7): 605-12.

Resnick NM, Marcantonie ER. How should clinical care of the aged differ?. *The Lancet*. 1997; 350: 1157-58.

Rodda J, Walker Z, Carter J, et al. Depression in older adults. *BMJ*. 2011; 343: 1-7.

Rosholm JU, Andersen M, Gram LF. Are there any differences in the use of the SSRIs and the Tricyclic Antidepressants - a prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;56:923-9.

Rossom RC, Rector TS, Lederle FA, et al. Are all commonly prescribed antipsychotics associated with greater mortality in elderly male veterans with dementia?. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58(6): 1027-34.

Ruhe HG, Huyser J, Swinkels JA, et al. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67: 1836-55.

Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, et al. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry*. 2011; 168: 689-701.

Ryan J, Carriere I, Ritchie K, et al. Late-life depression and mortality: influence of gender and antidepressant use. *BJP*. 2008; 192: 12-18.

Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, et al. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002; 10(5): 541-50.

Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005; 294(15): 1934-43.

Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(10): 1259-72.

Silva de Lima MS, Moncrieff J. Drugs versus placebo for dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (2).

Smoller JW, Allison M, Cochrane BB, et al. Antidepressant use and risk of incident cardiovascular morbidity and mortality among postmenopausal women in the woman's health initiative study. *Arch Intern Med*. 2009; 169(22): 2128-39.

SPC Aurorix. Produktresumé.dk

SPC Cymbalta. [http://www.ema.europa.eu/docs/da\\_DK/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000572/WC500036781.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000572/WC500036781.pdf)

SPC Marplan. Produktresumé.dk

SPC Zyban. Produktresumé.dk

Statens Serum Institut[Internet]. København S. Forbruget af antidepressiva 2001-2011; [updated 2013 Jan 1]. Available from: <http://www.ssi.dk/Sundhedsdataogit/Laegemidler/Lagemiddelforbrugsanalyser/2012/Antidepressiva.aspx>.

Steffens DC, Nelson JC, Eudicone JM, et al. Efficacy and safety of adjunctive aripiprazole in major depressive disorder in older patients: a pooled subpopulation analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011; 26(6): 564-72.

Stenman M, Holzmann MJ, Sartipy U. Antidepressant use before coronary artery bypass surgery is associated with long-term mortality. *Int J Cardiol*. 2013; 167(6): 2958-62.

Stone M, Laughren T, Jones ML et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ* 2009 Aug 11;339:b2880. doi: 10.1136/bmj.b2880.

Sundhed.dk[internet]. København: Basislisten. [Updated: 2013 Oct 11]. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/medicin/basislisten/>

Sundhedsstyrelsen. Referenceprogram for unipolar depression hos voksne. København: Sundhedsstyrelsen; 2007.

Sundhedsstyrelsen. Nyt om bivirkninger. Oktober 2014.

Sundhedsstyrelsen. Udredning og behandling af demens. National Klinisk Retningslinje 2014

Szegedi A, Jansen WT, Van Willigenburg AP, et al. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70(3): 344-53.

Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(7): 792-8.

Taylor D, Sparshatt A, Varma S et al. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ*. 2014; 348.

Tedeschini E, Levkovitz Y, Lovieno N, et al. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72(12): 1660-8.

Toft T, Fink P, Oernboel E, et al. Mental disorders in primary care: prevalence and co-morbidity among disorders. Results from the Functional Illness in Primary care (FIP) study. *Psychological Medicine*. 2005; 35(8): 1175-84.

Tranter R, O'Donovan C, Chandarana P, et al. Prevalence and outcome of partial remission in depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2002; 27: 241-7.

Tsapakis EM, Gamie Z, Tran GT, et al. The adverse skeletal effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur Psychiatry*. 2012; 27(3): 156-69.

Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*. 2008; 358: 252-60.

Van Weel-Baumgarten EM, Van den Bosch WJ, Van den Hoogen HJ, et al. The validity of the diagnosis of depression in general practice: is using criteria for diagnosis as a routine the answer? *British Journal of General Practice*. 2000; 50(453): 284-7.

Veien KT, Videbæk L, Schou M, et al. High mortality among heart failure patients treated with antidepressants. *Int J Cardiol*. 2011; 146(1): 64-7.

Videbech P, Tehrani ES. Imaging techniques and proposed implementation of a neuropsychiatric assessment program for patients with depression. *Ugeskr Laeger*. 2007; 169(16): 1431-4.

Vitali M, Tedeschini E, Mistretta M, et al. Adjunctive pregabalin in partial responders with major depressive disorder and residual anxiety. *J Clin Psychopharmacol*. 2013; 33(1): 95-8.  
Vogelzangs N, Suthers K, Ferrucci L, et al. Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. *Psychoneuroendocrinology*. 2007; 32(2): 151-9.

Volicer L, Frijters DHM, Van der Steen JT. Underdiagnosis and undertreatment of depression in nursing home residents. *European Geriatric Medicine*. 2011; 2(6): 332-7.

Weeke A, Juel K, Vaeth M. Cardiovascular death and manic-depressive psychosis. *J Affect Disord*. 1987; 13(3): 287-92.

Weeke A, Vaeth M. Excess mortality of bipolar and unipolar manic-depressive patients. *J Affect Disord*. 1986; 11(3): 227-34.

Wijkstra J, Lijmer J, Burger H, et al. Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 4.

Wilkinson P, Izmeth Z. Continuation and maintenance treatments for depression in older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 11: 1-73.

WFSBP: Bauer M, Pfennig A, Severus E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2013; 14: 334-85.

Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int*. 2012; 23(1):365-75.

Zimmermann-Viehoff F, Kuehl LK, Danker-Hopfe H, et al. Antidepressants, autonomic function and mortality in patients with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Psychol Med*. 2014; 44(14): 2975-84.

## **Bilag**

- Bilag 1: Resultater fra meta-analysen af Cipriani et al 2009
- Bilag 2: Kriterier for vurdering af evidens og anbefalinger i guidelines
- Bilag 3: Tabel over interaktioner
- Bilag 4: Implementering og opfølgning på RADS-vejledningen
- Bilag 5: Seponeringsskema fra Region Midt

<b>Fagudvalgets sammensætning</b>	<p><b>Formand Poul Videbech</b>, Professor, Formand Dansk Psykiatrisk Selskab</p> <p><b>Ib Rasmussen</b>, Overlæge, Region Nordjylland</p> <p><b>Erik Roj Larsen</b>, Overlæge, Klinisk lektor, Speciallæge i Psykiatri ph.d., Region Midtjylland</p> <p><b>Claus Havregaard Sørensen</b>, Overlæge, Region Syddanmark</p> <p><b>Lisbeth Lund Pedersen</b>, Ledende overlæge, Region Sjælland</p> <p><b>Lars Vedel Kessing</b>, Professor, dr. Med., Region Hovedstaden</p> <p><b>Klaus Martiny</b>, Overlæge, ph.d., ekstern lektor, Dansk Psykiatrisk Selskab</p> <p><b>Annette Sofie Davidsen</b>, Speciallæge i almen medicin, lektor, ph.d.dr. med. Specialist i psykoterapi, Dansk Selskab for Almen Medicin</p> <p><b>Birgit Toft</b>, Regional Lægemiddelkonsulent, ph.d., De Regionale lægemiddel Konsulenter</p> <p><b>Kim Brøsen</b>, Professor, dr. Med., Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p><b>Per Sveistrup Hansen</b>, Klinisk farmaceut, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p><b>Henrik Nordentoft</b>, Pratiserende læge Inviteret af formanden</p> <p><b>Janne Unkerskov</b>, Praktiserende læge, Inviteret af formanden</p> <p><b>Jens-Ulrik Rosholm</b>, Overlæge ph.d., Inviteret af formanden</p>
-----------------------------------	---

**Ændringslog:**

Version:	Dato:	Ændring:



## Bilag 1

### Resultater fra meta-analysen af Cipriani et al 2009.

<b>Tabel 1: Parvis sammenligning mellem antidepressiva, hvor der er fundet signifikant forskel i metaanalysen, respons efter 8 uger (50 % fald på depressionsskala).</b>				
Antidepressiva	Odds ratio (OR) (konfidensinterval, antal studier, antal patienter)	Response rate %	Absolut risikoreduktion (ARR) %	Numbers Needed to Treat (NNT)
Escitalopram vs. citalopram	1,47 (95 % CI 1,15-1,90) (5 studier, 1064 ptt.; 426/725 vs. 319/622)	59 vs. 51 %	8 %	13
Citalopram vs. paroxetin	1,54 (95 % CI 1,04-2,28) (1 studie, 406 ptt.; 102/207 vs. 77/199)	49 vs. 39 %	10 %	10
Citalopram vs. reboxetin	1,72 (95 % CI 1,01-2,93) (2 studier, 451 ptt.; 145/227 vs. 110/224)	64 vs. 49 %	15 %	7
Mirtazapin vs. flouxetin	1,55 (95 % CI 1,07-2,23) (5 studier, 622 ptt.; 200/306 vs. 176/316)	65 vs. 56 %	10 %	10
Mirtazapin vs. venlafaxin	1,53 (95 % CI 1,03-2,25) (2 studier, 415 ptt.; 113/208 vs. 91/207)	54 vs. 44 %	10 %	10
Setralin vs. flouxetin	1,42 (95 % CI 1,13-1,78) (8 studier, 1352 ptt.; 406/668 vs. 344/666)	61 vs. 52 %	9 %	11
Venlafaxin vs. flouxetin	1,36 (95 % CI 1,14-1,62) (12 studier, 2446 ptt.; 679/1116 vs. 607/1126)	61 vs. 54 %	7 %	14
Venlafaxin vs. fluvoxamin	2,36 (95 % CI 1,04-5,38) (1 studie, 111 ptt.; 48/77 vs. 14/34)	62 vs. 42 %	20 %	5

<b>Tabel 2: Parvis sammenligning mellem antidepressiva, hvor der er fundet signifikant forskel i metaanalysen, drop-out uanset årsag efter 8 uger</b>				
Antidepressiva	Odds ratio (OR) (konfidensinterval, antal studier, antal patienter)	Dropout-rate %	Absolut forskel i dropout %	Numbers Needed to Harm (NNH)*
Citalopram vs. sertraline	0,67 (95 % CI 0,46-0,98) (2 studier, 615 ptt.; 60/307 vs. 82/308)	20 vs. 27 %	7 %	14
Flouxetin vs. reboxetin	0,68 (95 % CI 0,49-0,94) (4 studier, 764 ptt.; 168/377 vs. 204/387)	45 vs. 53 %	8 %	13

\* her forstået som det antal, der skal behandles, før én patient dropper ud

## Bilag 2

### Baggrund for de angivne kriterier for evidens og anbefaling i de enkelte guidelines

#### WFSBP 2013

Kriterie for evidensniveau	Kriterie for anbefaling (rekommendation)
A: Mindst 2 RCT viser bedre effekt end placebo eller mindst 1 RCT viser mindst ligeværdig effekt med relevant komparator	1: A + God risk-benefit ratio 2: A + moderat risk-benefit ratio
B: Mindst 1 RCT viser bedre effekt end placebo eller mindst 1 RCT med relevant komparator	3: B
C: Evidens fra kohorte-, case-kontrol studier, kasuistik eller konsensus	4: C
D: Inkonsistente resultater (lige mange positive og negative studier)	5: D
E: Negativ evidens (effekt ikke bedre end placebo)	-
F: manglende evidens (ingen eller ringe studier)	Evt. "Klinisk konsensus" (god praksis anbefaling)

#### CANMAT 2009

Kriterie for evidensniveau	Kriterie for anbefaling (1, 2,3 linje)
1: Mindst 2 RCT med tilstrækkeligt antal patienter, fortrinsvis placebokontrolleret og/eller meta-analyse med smalle konfidensintervaller	1.linje + clinical support*
2: Mindst 1 RCT med tilstrækkeligt antal patienter og/eller meta-analyse med brede konfidensintervaller	1.linje + clinical support*
3: Prospektive kohorte-studier, både med dog uden kontrolgruppe, eller retrospektive studier af høj kvalitet	2.linje + clinical support*
4: Ekspertudsagn/konsensus	3.linje + clinical support*

\*Betyder, at behandlinger med højt evidensniveau kan blive op eller nedgraderet pga. kliniske problemstillinger fx bivirkninger. Gøres for at sikre, at guidelines bliver relevante for praksis.

#### NICE 2009

Kriterie for evidensniveau	Kriterie for anbefaling
Fremgår ikke af aktuelle guideline	Omtaler lægemidlerne som: Recommended Considered Not to be routinely used Not recommended

### DSAM 2010

Kriterie for evidensniveau	Kriterie for anbefaling
1 Meta-analyser og RCT	A
2 Kohorte	B
3. case-kontrolstudier	C
4. Kasuistikker, opgørelser	D
5. Ekspertvurdering	√ God klinisk praksis

### IRF 2010

Kriterie for evidensniveau	Kriterie for anbefaling
Meta-analyser og RCT (1a og 1b evidens). Lægemidlerne er som udgangspunkt ligestillet med mindre der er evidens for klinisk relevante forskelle i effekt eller bivirkninger vurderet ved: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afvejning af reelle effektparametre kontra surrogatparametre</li> <li>• Regler for god ekstrapolation</li> <li>• Absolutte (ARR, NNT, NNH) frem for relative effektparametre (RRR, RR, OR, HR)</li> <li>• Vægtningen af marginale effekter: Herunder kendskab til måleusikkerheden og sammenhængen mellem den målte størrelse og dens kliniske betydning (validering).</li> </ul>	<p>Rekommanderet (R): lægemidler, som vurderes ligeværdige mht. effekt og bivirkninger.</p> <p>Rekommanderet med forbehold (F): Lægemidler der grundet virkning, bivirkning eller praktiske/compliancemæssige årsager ikke er fundet ligeværdige med de rekommanderede lægemidler og derfor generelt ikke bør være 1. valg.</p> <p>Ikke rekommanderet (I): lægemidler, hvor virkningen er marginal eller ringe dokumenteret i forhold til de mulige bivirkninger.</p>

### RADS

Kriterie for evidensniveau (GRADE)	Kriterie for anbefaling (GRADE)
<p>Kvalitet af evidens gradueres som: Høj, Moderat, Lav, Meget lav</p> <p>RCT er ifølge GRADE per definition evidens af høj kvalitet, men kan nedgraderes til hhv. moderat, lav eller meget lav kvalitet, såfremt bestemte GRADE-kriterier er opfyldt (risiko for bias i enkeltstudier, publikationsbias, inkonsistens, indirekte relevans el. upræcist estimat).</p> <p>Epidemiologiske studier per definition lav evidens, men kan opgraderes såfremt bestemte GRADE-kriterier er opfyldt. (Stor effektstørrelse, dosis-responsammenhæng, plausibel residual confounding).</p> <p>Den endelige anbefaling er baseret på evidens sammenholdt med værdier og præferencer.</p> <p>Evidens af høj kvalitet trækker som udgangspunkt i retning af en stærk anbefaling for, mens evidens af meget lav kvalitet trækker i en retning af en stærk anbefaling imod.</p> <p>Men den endelige anbefaling vil fx også afhænge af, om der er stor eller marginal effekt, få eller mange bivirkninger, risiko for medicineringsfejl mv.</p>	<p>↑↑ Stærk anbefaling for (Anbefales)</p> <p>↑ Svag anbefaling for (Overvejes, anvendes – ikke 1. valg)</p> <p>↓ Svag anbefaling imod (ikke rutinemæssigt)</p> <p>↓↓ Stærk anbefaling imod (ikke anbefales, frarådes)</p>

## **Bilag 3**

### **Tablet over interaktioner**

Tabellen er udarbejdet med udgangspunkt i guidelines fra WFSBP. Oplysninger herfra er efterfølgende sammenholdt med den danske Interaktionsdatabase og produktresuméer for de enkelte lægemidler, og tilpasset herefter. Det skal understreges, at der ikke er tale om en udtømmende liste.

Potentiel interaktion	Dokumentation og klinisk relevans
<b>TCA +</b>	
Alfa1-adrenoceptor antagonist: Doxazosin, terazosin	Anvendes så sjældent, at problemet reelt ikke eksisterer
Anæstesimidler	Ikke omtalt i interaktionsdatabasen
Antacida	Interaktion er hverken omtalt i interaktionsdatabasen eller promedicin
Antiarytmika: Flekainid, propafenon	Øget risiko for interaktioner ved samtidig brug. Både flekainid og propafenon øger TCA niveau pga. hæmning af CYP2D6 (klasseeffekt)
Antiepileptika: Karbamazepin, oxkarbazepin)	Inducerende antiepileptika sænker TCA niveauer pga. enzyminduktion
Antikoagulantia (warfarin)	Ingen kendt interaktion og teoretisk grundlag meget usikker
Antikontraceptiva	Ingen kendte interaktioner
Antidiabetika	Ikke beskrevet i interaktionsdatabasen
Antimykotika (azoler og terbinafin)	Højere niveauer af TCA pga. hæmnet biotransformation
Antiretrovirale stoffer	Mange muligheder for både sænkning og øgning af TAC niveauer pga. enzyminduktion og -inhibition
Beta-adrenoceptorblokkere	Teoretisk forhøjede plasmaniveauer af propranolol ved samtidig indtag af imipramin, klomipramin og amitriptylin. Gælder i teorien ikke nortriptylin
Calcium kanal blokkere	Interaktioner ikke beskrevet i interaktionsdatabasen. Teoretisk grundlag er tvivlsomt
Diuretika	Ikke beskrevet i interaktionsdatabasen. Teoretisk grundlag usikkert
Insulin	Do.
Nikotin	Do.
Omeprazol	Teoretisk mulighed for øgning af imipramin, klomipramin og amitriptylin niveauer pga. CYP2C19 hæmning
Rifampicin	Sænker TCA niveauer pga. enzyminduktion
SSRI	Fluvoxamin øger niveauer af imipramin, klomipramin og amitriptylin pga. hæmning af CYP1A2, CYP2C19 og CYP2D6. Nortriptylin mindre påvirket. Paroxetin og fluoxetin øger niveau af alle TCA men især nortriptylin og de aktive metabolitter desmetylimipramin og desmethylklomipramin
<b>SSRI +</b>	
Antiarytmika (flekainid og propafenon)	Paroxetin og fluoxetin øger plasmakoncentrationen af antiarytmika gennem hæmning af CYP2D6
Antikoagulantia (warfarin)	Fluvoxamin øger effekten gennem hæmning af CYP2C9
Antidiabetika (oral)	Fluvoxamin øger plasmaniveau af tolbutamid, men næppe nogen klinisk betydning. Bortset fra ingen interaktion omtalt i interaktionsdatabasen. Ej heller noget teoretisk rationale
Antihistaminer	Do.
Antipsykotika (I) (clozapin, olanzapin)	Fluvoxamin øger plasmaniveauerne pga. hæmning af CYP1A2
Antipsykotika (II)	Paroxetin og fluoxetin øger plasmaniveauerne af perfenazin pga. hæmning af CYP2D6
Anti-neoplastiske lægemidler (tamoxifen)	Bør ikke gives sammen med paroxetin og fluoxetin pga. hæmning af CYP2D6 og nedsat omdannelse til aktiv metabolit
Beta-adrenoceptor blokkere	Fluvoxamin øger niveau af propranolol pga. kraftig hæmning af CYP2D6
SSRI + SSRI	Paroxetin og fluoxetin forstærker virkningen af metoprolol

	pga. hæmning af CYP2D6
Carbamazepin	Fluoxetin øger plasmaniveau af carbamazepin med 25 % pga. hæmning af CYP3A4
Digoxin	Ingen omtale i interaktionsdatabasen og et teoretisk rationale eksisterer ikke
Immunsuppressiva (ciklosporin, tacrolimus)	Teoretisk mulighed for interaktion mellem cyklosporin og fluoxetin men ikke med øvrige SSRI.
Opioider (tramadol, kodein)	Bør ikke gives sammen med paroxetin og fluoxetin som via hæmning af CYP2D6 nedsætter dannelsen af aktive metabolitter. Risiko for farmakodynamisk interaktion med tramadol er meget lille.
Teofyllin	Bør ikke anvendes sammen med fluvoxamin pga. kraftig hæmning af CYP1A2
<b>SNRI:</b>	
<b>Duloxetin +</b>	
SSRI	Fluvoxamin øger duloxetin niveauer med en faktor 4-6 pga hæmning af CYP1A2
<b>Venlafaxin +</b>	
Antidepressiva	Interaktionsdatabasen fraråder kombination med fluoxetin dels pga. hæmning af CYP2D6 og dels pga. flere antikolinerge bivirkninger. Det samme gælder formentlig paroxetin. Venlafaxin øger niveau af tricykliske antidepressiva pga. hæmning af CYP2D6
Antiarytmika (flekainid, propafenon)	Øget venlafaxin niveau pga. hæmning af CYP2D6
Antifungale midler (terbinafin)	Øgede venlafaxin niveauer pga. hæmning af CYP2D6
Carbamazepin	Carbamazepin sænker niveau af venlafaxin pga. induktion
Isocarboxazid	Stor risiko for serotonergt syndrom. Kombinationen frarådes
Tramadol	Risiko for serotonergt syndrom pga. farmakodynamisk interaktion
SSRI (fluoxetin, paroxetin)	Øget niveau af venlafaxin pga. hæmning af CYP2D6
<b>Irreversibel MAO-Inhibitor: Isocarboxazid +</b>	
Serotonergika (især SSRI)	Øget risiko for serotonergt syndrom
Sympatomimetika	Risiko for hypertensiv krise. Kombinationen frarådes
<b>MAO-A Inhibitor: Moclobemid +</b>	
Andre serotonerge stoffer	Risiko for serotonin syndrom
Midler der forlænger QTc	Kombinationen bør undgås
Dextropropoxyfen	Kombinationen bør undgås pga. CNS bivirkninger
Sympatikomimetika	Effekten af sympatomimetika forstærkes
Klopidogrel	Teoretisk mulighed for reduceret antitrombocyt effekt pga. hæmning af dannelse af aktiv metabolit via CYP2C19
<b>NARI:</b>	
<b>Reboxetin +</b>	
MAO-hæmmer (isocarboxazid)	Teoretisk risiko for hypertensiv krise. Kombinationen frarådes
<b>NaSSA:</b>	
<b>Mianserin, mirtazepin +</b>	
Antidepressiva (I) (isocarboxazid)	Teoretisk mulighed for serotonin syndrom
Carbamazepin	Sænker plasmaniveauer pga. induktion

Fluvoxamin	Øger plasmaniveauer (mirtazapin) pga. hæmning af CYP1A2
Terbinafin	Øger plasmaniveau af mianserin pga. hæmning af CYP2D6
Tramadol	Risiko for serotonin syndrom
Melatonin agonist: Agomelanin +	
Fluvoxamin	Plasmaniveau af agomelanin øges dramatisk pga. hæmning af CYP1A2 og CYP2C9
5-HT-antagonist: Vortioxetin +	Ingen oplysninger

## Bilag 4

### Implementering og opfølgning på vejledningen

Den primære udfordring for RADS er, at såvel diagnosen som den medicinske behandling<sup>4</sup> af unipolar depression primært foregår i almen praksis. Fagudvalget har derfor til opgave at komme med forslag til en model for implementering og monitorering af anbefalingerne på tværs af primær- og sygehussektor.

I det følgende beskrives fagudvalgets forslag til tiltag på klinikniveau, udfordringerne i forhold til koordinering på tværs af sektorer, samt muligheder for opfølgning på centralt eller decentralt niveau.

### Tiltag på klinikniveau

#### Almen praksis

Der udarbejdes hvert år mange både "skal" og "kan" vejledninger til almen praksis indenfor stort set alle sygdomsområder. Man kan derfor ikke forvente, at almen praksis i det øjeblik denne vejledning udgives, vil implementere den. Det tager tid dels at få kendskab til nye vejledninger (så jo flere steder vi kan "reklamere" for den jo bedre), samt at få dem implementeret. Hvis RADS vejledningen for unipolar depression skal bruges i almen praksis, er det nødvendigt, at anbefalinger er lidt mere generelle, end hvad man har ønske om på specialistniveau. Endvidere skal vejledningen være operationel med meget konkrete kriterier for, hvem der skal behandles med hvad, hvor længe etc. – meget gerne som flowcharts, som nemt kan omsættes i fx Datafangst, pop-ups og rapport (hvilket var tilfældet med RADS vejledning for "Antitrombotika ved atrieflimren").

#### Kommunikation

Man kan i forbindelse med implementering af RADS-vejledninger med fordel benytte sig af de allerede eksisterende kommunikationskanaler til almen praksis nævnt nedenfor. Det er for den enkelte læge accepterede informationskilder, og lægen skal derfor ikke bruge tid på at forholde sig til nye kilder. Jo flere kilder vi kan benytte os af, jo større udbredelse vil vejledningen få.

Fx:

- IRF, fx kurser og månedsbladet Rationel Farmakoterapi
- Månedsskrift for Almen Praksis
- Ugeskrift for Læger
- Lægehåndbogen på [www.sundhed.dk](http://www.sundhed.dk)
- Regionernes nyhedsbreve fra fx Lægemedienheder eller Praksiskonsulenter
- DSAM vejledninger
- Sundhedsstyrelsen.

#### Implementering

Som nævnt ovenfor er det vigtigt, for at implementeringen lykkes, at man laver en operationel vejledning, som gør tolkningen relativt simpel og ens for de enkelte læger. Det bidrager også til, at diagnosen stilles ud fra nogenlunde de samme parametre.

Almen praksis er reguleret via en overenskomst, hvor lægen skal diagnosekode samt tilmelde sig Datafangst via Dak-E, selvom dette i øjeblikket er lukket ned pga. juridiske problemer. Der findes allerede en datafangstrapport for depression, angst og stress. Datafangst bygger på oplysninger/data dels fra en pop-up, der udløses, når lægerne koder, dels fra laboratoriesvar, ydelser etc. Jo flere oplysninger der bringes ind i denne pop-up, uden den bliver for

---

<sup>4</sup> Kun ca. 1 % af forbruget af antidepressiva anvendes i sygehussektoren.



uoverskuelig, jo nemmere vil det være for de enkelte læger at se, om de lever op til vejledningen. Men vejledningen kan ikke stå alene, og der er også behov for praksisrelevant undervisning. Andre relevante implementeringsmuligheder er via:

- DSAM (opdatering af eksisterende vejledninger)
- Kvalitetsorganisationerne for almen praksis i regionerne: Praksiskonsulentordningen, efteruddannelseskonsulentordningen, kvalitetsudviklingskonsulenter, praksiskoordinatorer, lægemiddelenhederne, IT-afdelingerne
- Lægemiddelkomité-systemet (meddrager i nogle regioner praksissektoren, ikke i andre).

#### Opfølgning –relevante parametre på klinikniveau

Mange praktiserende læger har løbende deltaget i kvalitetsvurderinger – ofte gennem ekstern audit (APO). Endvidere har Dak-E med Datafangst, som tidligere nævnt, gjort det muligt for praktiserende læger løbende at lave en kvalitetsvurdering i egen klinik på egne patienter med tidstro data på en nem og overskuelig måde – og benchmarke med kolleger lokalt, regionalt eller nationalt. Følgende parametre kan være relevante for opfølgningen:

- Patienter registreret med diagnosen depression (P76)
- 1. gangs depression eller tilbagevendende depression (da det får betydning for behandlingens længde)
- Afkrydsning af fx ICD-10 i pop-up
- Medicinordinationer registreret i FMK (indeholder også fx sygehusets ordinationer)
- Tidligere forsøgte behandlinger med hhv. god eller ringe effekt
- EKG og relevante laboratorietal via lab.skema (fx TSH, s-Na)
- Pop-up med grøn/gul/rød anbefalinger for behandling ud fra vejledningen.

Indtil videre har Datafangstmodulet for depression mv. kun bestået af en pop-up, som udfyldes ved årskontrol. Dette kunne udvides til en pop-up, som udfyldes ved hver kontrol, og som overføres til journalsystemet, så der ikke skal dobbeltregistreres (Dette har man fx udviklet i forbindelse med RADS-vejledningen for atrieflimren).

Herudfra kan den enkelte praktiserende læge så se, hvor mange patienter, der modtager:

- Antidepressiva (herunder hvordan valg af præparat passer med anbefalingerne)
- Antipsykotika
- Lithium
- Benzodiazepiner (skal have rød markering)
- Både antidepressiva og benzodiazepiner
- Samtaleterapi, heraf hvor mange sessioner
- Både samtaleterapi og antidepressiva
- Har fået foretaget mindst én psykometrisk test
- Antal konsultationer per patient hhv. 3 måneder og 1 år efter diagnosen.

#### **Sygehus**

Region Nord har udviklet et system, hvor der, på basis af data i EPJ, trækkes data for lægemiddelforbruget månedsvis tilbage i systemet. Data præsenteres på både patient- og afdelingsniveau. Der anvendes krypterede CPR-numre, men det er muligt at dekryptere, hvis noget ser helt galt ud. Det er på basis heraf muligt at se, hvor mange patienter der i den aktuelle måned har fået fx en større dosis end max. anbefalet (jf. medicin.dk), herunder hvor mange dage, der er behandlet.

Man kan se, hvor mange der har fået fx antidepressiva og antipsykotika samtidig, flere antipsykotika samtidig, antipsykotika og benzodiazepiner samtidig osv. Det er nu også blevet muligt at koble lægemiddelforbrug til diagnosen.

Der er tale om et "feedback" system, hvor data præsenteres for klinikerne på en pædagogisk måde mhp. refleksion over hensigtsmæssigheden af de anvendte ordinationer. Systemet er en del af ledelsessystemet, men det er ikke tanken, at data skal anvendes til "at slå lægerne i hovedet med".

Systemet rummer ligeledes nogle muligheder for et bedre overblik over hvad der sker med medicinen, efter at den er ordineret. Fx har man tidligere opgjort, at der sker et medicinsvind på ca. 10 %, fordi den medicin der er ophældt ikke bliver indtaget af patienten.

Der arbejdes på, at systemet arbejder på så tidstro data som muligt. Der stræbes aktuelt efter at få latenstiden for rå data ned på 24 – 48 timer.

Systemet indebærer mulighed for en dynamisk udvikling af algoritmer med henblik på at belyse specifikke problemstillinger.

Systemet er forankret i Psykiatriens Medicinkomité der anbefaler tiltag i forhold til medicinsk behandling samt monitorerer medicinforbrug samt regionale tendenser i forbruget. Herfra monitoreres effekten af implementerede RADS-vejledninger, udarbejdes rapporter/indberetninger til Sundhedsstyrelsen, Regionen samt øvrige samarbejdspartnere. Systemet er samtidig tænkt som et værktøj for klinikerne til at skabe overblik over egen og afdelingens behandlingspraksis som led i læring og øgning af patientsikkerheden. Princippet er, at data genereret af klinikere primært skal kunne ses og vurderes af klinikere.

Der vil i systemet blive inddraget yderligere datakilder f.eks. patientadministrative data, Laboratoriedata, data vedrørende tvang med mere.

## **Tiltag ift. koordinering på tværs af sektorer**

### Kommunikation

Kommunikation skal foregå elektronisk dvs. via henvisninger, epikriser samt korrespondancemodulet (breve). Her er det vigtigt, at kvaliteten af henvisninger er god, dvs. opfylder fastlagte standarder vedr. indhold, og at de er fyldestgørende. Epikriserne skal leveres hurtigt og skal kvalitetsmæssigt opfylde fastlagte standarder og ligeledes have et fyldestgørende og relevant indhold.

Undervejs i behandlingsforløb vil det være optimalt at kommunikere via korrespondancemodulet, hvor der kan sikres en hurtig og relevant kommunikation vedr. enkelte patientforløb. Der skal samtidig være mulighed for at konferere patientforløb i praksis med psykiatrien, hvor den praktiserende læge har brug for råd i forbindelse med et behandlingsforløb.

(det skal sikres at korrespondancemodulet er velfungerende og modtages og besvares i begge ender indenfor aftalte tidsrum. 1-2-3 dage?)

### Implementering

For at sikre at RADS vejledningen implementeres i både primær- og sekundærsektor samtidig, er det vigtigt, at begge sektorer deltager i implementeringen.

En god mulighed vil være at inddrage praksiskonsulentordningen samt efteruddannelsesvejlederne, idet der så vil være mulighed for både at få lavet lokale aftaler for hvert enkelt hospital i forhold til optageområdet, samt lave efteruddannelsesaktiviteter med udgangspunkt i vejledningen.

Det vil også være relevant, at der lokalt aftales muligheder for at etablere regelmæssig og formaliseret kommunikation/undervisning/supervision mellem speciallægen i psykiatrien og almen praksis.

I Region Midt deltager kommunerne også i implementeringen, idet en del af behandlingen i fremtiden muligvis vil tage udgangspunkt i kommunernes sundhedscentre, hvor der fx kan tilbydes psykoedukationsforløb som et supplement til egen læges behandling. Samtidig arbejdes der på at få et tættere samarbejde med kommunernes jobcentre omkring sygemeldinger mv.

### Monitorering:

Her er det vigtigt af få det gjort enkelt, samt at få de enkelte elementer synliggjort.

Det er vigtigt at få viden om overgangene mellem de enkelte sektorer, og hvordan disse fungerer. En mulighed er at lave audit på et antal forløb og hermed få afdækket lokalt, hvor problemerne er, således at der kan fokuseres på at ændre adfærd disse områder.

I Region Midt er der tidligere lavet en audit på depressionsforløb, og her blev der identificeret følgende væsentlige mangler vedr. henvisninger og epikriser, som kan have betydning for kvaliteten af patientbehandlingen, herunder den medicinske behandling:

- Det fremgår, at patienten er informeret og har givet samtykke, men ikke hvad patienten er informeret om. De kognitive vanskeligheder som ofte ses ved depression gør det vanskeligere for patienten selv at erindre eller forstå informationen og dermed videreformidle den til den praktiserende læge.
- Medicinliste mangler
- Resultater af undersøgelser udført på andre hospitalsafdelinger mangler (fx scanninger)
- Sociale forhold beskrives sjældent (ses ofte ved depression, langvarig sygemelding)
- Patientens psykiske status ved udskrivelse mangler ofte
- Konkrete aftaler om opfølgning mangler med risiko for at patienten ikke kommer videre i behandlingsforløbet. Hvem følger op, hvornår og på hvad (fx ofte ingen aftaler for somatisk opfølgning på bivirkninger ved psykofarmaka)
- Journalnotat erstatter epikrisen og mister derved sin værdi som kommunikationsredskab. Dette gør det vanskeligt for praktiserende læger at danne sig et overblik over patientens status og behov for opfølgning (ses både efter indlæggelse og afslutning fra praktiserende speciallæge).
- Bidiagnoser mangler, fx misbrugsproblematik eller somatisk sygdom.

I øjeblikket måles epikriser på om de kommer ud til tiden og ikke på kvaliteten. Henvisningers kvalitet måles kun på om modtageren synes den er ok.

Nævnte problemer kan sammenfattes til, at de gældende retningslinjer for indholdet af henvisninger og epikriser ikke bliver fulgt, samt at man ikke har nok fokus på, hvilken information der er vigtig for modtageren. I det hele taget manglede de involverede sundhedsaktører omkring patienten viden om hinandens forhold og arbejds gange.

## **Centrale og decentrale tiltag**

I det følgende beskrives muligheder for monitorering og opfølgning på centralt og decentralt niveau. Med centrale tiltag menes her tiltag på RADS/Amgros eller Seruminstitut (SSI) – niveau, mens decentrale tiltag henviser til regions- og evt. kommunalt niveau.

### **Metoder til opfølgning**

#### Opfølgning via centrale systemer

Amgros kan levere data på indkøb af antidepressiva (kr. og DDD) til hospitalsapotekerne fordelt på de fem regioner, samt apotekernes salg til de enkelte hospitalsafdelinger genereret fra apotekssystemet Apovision eller Biweb (Data Warehouse System). Disse data er ikke koblet til diagnoser, og da antidepressiva anvendes på en række andre diagnoser (fx angst, OCD, bipolar depression mv.) er afdelingens forbrug af antidepressiva ikke en valid indikator for behandling af depression. Der til kommer, at data kun omfatter 1 % af forbruget, da 99 % sælges via et apotek i primærsektoren.

SSI ([www.medstat.dk](http://www.medstat.dk)) kan på baggrund af data indberettet af apotekerne opgøre data på lægemiddelforbrug i både primær- og sekundærsektor (DDD og kr.). For primærsektoren haves også krypterede data på personniveau (inkl. køn og alder), og der foreligger hermed en potentiel mulighed for at koble lægemiddelforbrug til forskellige diagnoseregistre såsom landspatientregisteret og psykiatrirregisteret. Der mangler oplysninger om patienter med depression i og med, at de mange som kun behandles i almen praksis ikke registreres i disse registre.

#### Opfølgning via regionale systemer

Regionerne har ligesom Amgros data for forbrug af antidepressiva på hospitalsafdelingerne. Nogle regioner har desuden data på patientniveau gennem Business Intelligens enheder (en senere mulighed) og kan dermed koble forbruget til diagnosen.

I primærsektoren anvendes f.eks. Targit eller andre systemer, som formidler data fra SSI. Der pågår for tiden en større diskussion mellem Danske Regioner og Sundhedsstyrelsen/Ministeriet om, hvorvidt regionerne må anvende data (krypteret eller ikke-krypteret) fra tilskudsregisteret til kvalitetsudvikling. Data for forbrug fordelt på kommuner kan fremstilles for primærsektoren (almen praksis) gennem bearbejdning af data fra f.eks. Targit.

På grund af manglende kobling af diagnoser og forbrug er de ovennævnte systemer ikke egnede til at tage i anvendelse. Undtagelsen er det i Region Nord nævnte system i hospitalssektoren (tilsvarende i Region H og Nordjylland), som synes at kunne give relevant information om behandlingskvalitet, men da hovedparten af antidepressiva blive ordineret og anvendt i almen praksis, er det mindre anvendeligt her.

#### Andre metoder til opfølgning

Så længe der ikke er indført diagnosekodning, kan det være relevant at foretage audits for at følge udviklingen i behandling af patienter med depression. Der er gennem mange år udført audits gennem APO (Audit Projekt Odense), og der er formentlig også mange andre metoder til at gennemføre audit, f.eks. elektronisk.

### **Forslag til indikatorer for kvaliteten af den medicinske behandling**

De to spor

1. Nye patienter
2. Nuværende patienter

Ad 1.

Følger den nye vejledning, som formentlig kommer til at indeholde:

- watchfull monitoring- hvor lang tid er det?
- varighed af behandling
- information om effekt og bivirkninger

Ad 2.

Nuværende patienter omfatter en bred palet af personer, der har fået antidepressiv medicin igennem mange år, og hvor behandlingen bør revurderes. Revurderingen bør foretages, så man sikrer, at kun de patienter, der har behov for det, skal fortsætte. Almen praksis skal informeres om seponering og seponeringssyndrom, og der skal udarbejdes forslag til nedtrapningsskemaer og informationsmateriale til de involverede parter.

Hvis diagnosekodning ikke bliver en realitet indenfor overskuelig tid, vil det være muligt at anvende det totale forbrug af antidepressiv medicin som proxy, vel vidende at der er en del andre indikationer, hvor antidepressiva anvendes.

## **Fremtidige tiltag**

### Diagnosekodning

Der bør på sigt være diagnoser på recepterne, som kan videresendes sammen med de øvrige data om lægemidlerne. Diagnoserne vil i så fald blive registreret på apoteket sammen med patientens navn og cpr-nummer, og man vil herefter i et vist omfang kunne følge forbruget af antidepressiva anvendt ved depression, herunder behandlingsvarighed, samt omfanget af kombinationer af antidepressiva med andre psykofarmaka og anden polyfarmaci. Endelig vil det også være muligt at få data på andre ydelser relevant for vurdering af kvaliteten i behandling af depressioner, f.eks. samtaleterapi, antal konsultationer. Bemærk dog, at diagnosekodning i almen praksis indenfor det psykiatriske spektrum er vanskeligt, patienter kan have flere diagnoser (f.eks. både angst og depression) mv. Helt så enkelt er det derfor ikke.

### Andre tiltag

Der er f.eks. i Region Midt netop blevet udarbejdet et nedtrappingskema for antidepressiva gennem Den Regionale Lægemiddelkomite, og der er planlagt en kampagne for at gøre opmærksom på problemerne omkring antidepressiva.

### Farmakoepidemiologiske metoder

Ved hjælp af farmakoepidemiologiske metoder vil det være muligt at se, om nogle af intentionerne i notatet følges. Vha. personrelaterbare data for indløsningen af AD-recepter kan forekomsten af ønskede forbrugsmønstre afdækkes. Man kan således se, om notatet ændrer ved forbruget i den retning man ønsker [Rosholm 2001].

Ønskede forbrugsmønstre kunne fx være:

- 1. recept er på et førstevalgspræparat
- Ordinationsmønster for behandlingsskift jf. anbefalinger
- Varigheden af 1. behandlingsperiode.

## Bilag 5

Nedtrapningsskema for seponering af antidepressiva udarbejdet under den Regionale Lægemiddelkomité i Region Midtjylland. Version 1.1. december 2014.

### Nedtrapningsskema for seponering af antidepressiva

Skemaet kan anvendes ved ønske om at stoppe en behandling med forskellige klasser af antidepressiva. Der er således tale om en langsom aftrapning af lægemidlet efter længere tids behandling. Søg eventuelt først rådgivning hos psykiater.

Formålet med en gradvis nedtrapning er:

- 1) Undgåelse af akutte seponeringssymptomer.
- 2) Forebyggelse af tilbagefald ved for hurtig udtrapning<sup>(1)</sup>.

Lægemiddel	Max-dosis*	3 uger	3 uger	3 uger	3 uger
Citalopram	40 mg	30 mg	20 mg	10 mg	
Escitalopram	20 mg	15 mg	10 mg	5 mg	
Fluoxetin	60 mg	20 mg			
Fluvoxamin	300 mg	200 mg	150 mg	100 mg	50 mg
Paroxetin	50 mg	40 mg	30 mg	20 mg	10 mg
Sertralin	200 mg	150 mg	100 mg	50 mg	25 mg
Duloxetin	120 mg	90 mg	60 mg	30 mg	
Venlafaxin <sup>a</sup>	375 mg	225 mg	150 mg	75 mg	37,5 mg
Mirtazapin	45 mg	30 mg	15 mg	7,5 mg	
Amitriptylin	200 mg	150 mg	Reduktion med 25 mg hver 3. uge til <b>seponering</b>		
Clomipramin	250 mg	200 mg	Reduktion med 25 mg hver 3. uge til <b>seponering</b>		
Nortriptylin	150 mg	100 mg	75 mg	50 mg	25 mg
Agomelatin	50 mg	Kan seponeres selv fra max-dosis			

*Tabellen er udarbejdet efter, at nogle patienter kræver langsommere nedtrapning end anbefalet<sup>(2)</sup>.*

Tabellen er baseret på FAS UT 3. At utværdere, ifrågasætte og skonsamt avsluta lækemedelsbehandling, af Claes Lundgren (2010).

\* *Max-dosis*, er den maksimale dosis rekommanderet iht. Promedicin.dk. Reduktion startes ved den dosis, der nævnes til højre for max-dosis i skemaet. Såfremt udgangsdosis er endnu lavere, startes reduktion med den dosis i skemaet der er umiddelbart lavere. Fortsæt hver 3. uge mod højre til seponering.

<sup>a</sup> Venlafaxin har erfaringsmæssigt især en øget risiko for serotonin-seponeringssyndrom<sup>(3)</sup>. Ved problemer med serotonin-seponeringssyndrom fra laveste udtrapningsdosis af SSRI, SNRI eller TCA, kan evt. skiftes til Fluoxetin 10-20 mg i 14 dage<sup>(2,4)</sup>.

Gå først videre til næste trin, når tilstanden er stabiliseret på det pågældende trin. Bliv hellere stående en uge mere på samme trin, så dosis ikke skal til at sættes op igen, hvis ubehaget bliver for stort. For skelnen mellem *serotonerge* seponeringssymptomer og regelret tilbagefald i depression, kan henvises til følgende artikel omhandlende SSRI:

[ugeskriftet.dk/files/ugeskriftet.dk/artikel\\_6933.pdf](http://ugeskriftet.dk/files/ugeskriftet.dk/artikel_6933.pdf).<sup>(5)</sup>

For seponeringssymptomer særegne for tricykliske antidepressiva henvises til pro.medicin.dk

#### Referencer:

- (1) Baldessarini et al. The Am J of Psychiatry. 2010;167(8):934-941
- (2) Referenceprogram for unipolar depression hos voksne. København: Sundhedsstyrelsen, 2007.
- (3) Gutierrez et al. Clinical Therapeutics. 2003;25(8):2138 - 2154
- (4) Benazzi F. Int J of Neuropsychopharmacology. 2008;11:725-726
- (5) Lykkegaard og Videbech. Ugeskr Læger. 2014;176:V08130521

Seponeringsskema for antidepressiva (version 1.1) er udarbejdet af specialistgruppen for psykiatri under den regionale lægemiddelkomité i Region Midtjylland, december 2014.