

## BUDSKABER

# Antidepressiva ved unipolar depression – overvej seponering/behandlingsvarighed

I Region Midtjylland er forbruget af antidepressiva højere end i alle andre regioner. Forbruget er uændret målt over de sidste 5 år. Du får tilsendt data på forbruget af antidepressiva i din praksis. På baggrund af data foreslås en vurdering af patienterne i din praksis, – om patienterne er/skal være i langtidsbehandling, om seponeringsforsøg/-tidspunkt er planlagt. Særligt gælder dette patienter med 1. gangs depression.

- Kun moderate og svære depressioner bør behandles med antidepressiva
- 1. valg er sertralin, citalopram eller escitalopram
- Lav altid en plan for behandlingen (inkl. opfølgning, varighed og evt. seponering)
- 1. opfølgning bør være inden for 1 uge efter behandlingsstart med særlig opmærksomhed på selvmordsrisiko
- Seponering: Ved første depression er varighed af vedligeholdelsesbehandling mindst 6 mdr. efter remission. Herefter bør seponering forsøges.
- Patienter i langvarig behandling bør revurderes mindst én gang årligt med henblik på fortsat indikation
- Ved seponering skal behandlingen trappes ud gradvist
- Anvendelse af sertralin, citalopram, escitalopram og venlafaxin kræver EKG kontrol (QT-forlængelse)

### Rent praktisk

Ved 1. gangs depression bør udtrapning forsøges efter mindst 6 mdr. i remission, afhængigt af den kliniske tilstand. Patienten kan forvente en behandlingstid på i alt 9-12 mdr. Ved seponering er det vigtigt at trappe ud gradvist for at undgå seponeringssymptomer og forebygge tilbagefald. Seponeringssymptomer ses typisk få dage efter dosisreduktion (uspecifikke klager) og normaliseres indenfor få uger. Symptomer på tilbagefald af depressionen opstår typisk et par uger efter dosisreduktion.

Aftrapning af behandlingen bør finde sted over mindst en måned.



# UDDYBENDE INFORMATION

## Præparater og dosering

Der findes en række forskellige antidepressiva, hvoraf de fleste kun i begrænset omfang anvendes i almen praksis.

I det følgende behandles derfor kun første- og andetvalgspræparater, som typisk anvendes i almen praksis [1].

Præparatgruppe	Præparat	Dosering til voksne	Dosering til ældre
<b>SSRI</b>	Sertralin	50-200 mg	50-200 mg
	Citalopram	20-40 mg	10-20 mg
	Escitalopram	10-20 mg	5-10 (evt. 20) mg
<b>SNRI</b>	Duloxetin	60-120 mg	60-120 mg
	Venlafaxin	75-375 mg	75-375 mg
<b>NaSSA</b>	Mirtazapin	15-45 mg	15-45 mg

## Virkningsmekanisme

SSRI-præparater virker ved at hæmme genoptag af serotonin ved synapserne i hjernen, mens SNRI-præparater hæmmer genoptag af både serotonin og noradrenalin.

Mirtazapin derimod virker præsynaptisk ved at øge frisættningen af serotonin og noradrenalin [2].

## Effekt

Generelt er effekten bedre, jo sværere symptomerne er [1]. Der er ikke påviselig effekt af antidepressiva ved let depression, hvorfor dette ikke anbefales [1].

Ved moderat depression er der risiko for, at bivirkninger overskygger virkningen, hvilket bør indgå i overvejelserne om valg af medicinsk behandling. Der anbefales behandling med antidepressiva og/eller psykoterapi [1].

Ved svær depression skal altid tilbydes behandling med antidepressiva [1].

Omtrent en tredjedel af patienter i antidepressiv behandling opnår et tilfredsstillende resultat, en tredjedel et partielt resultat og en tredjedel ingen effekt. Såfremt behandlingen viser sig effektiv, vil der oftest være en målbar effekt efter 2 uger i optimal dosis [10]. For SSRI og SNRI ses effekt (målt som respons, dvs. mindst 50% reduktion i depressive symptomer) svarende til NNT (number needed to treat) på 7-10 efter 8 ugers behandling [10,11].

Hos patienter med svær depression er det vist, at vedligeholdelsesbehandling, i en periode efter remission af depressionen, nedsætter risikoen for recidiv med 70% (dette svarer til at, risikoen for recidiv faldt fra 41% til 18%).

Det anbefales derfor at fortsætte behandlingen i mindst

6 mdr. efter indtrådt remission [1]. Der er vist effekt af vedligeholdelsesbehandling i optil 2 år [1].

## Bivirkninger

Bivirkningerne til behandling med SSRI-præparater er mange og omfatter især symptomer udløst af høj serotoninaktivitet (bl.a. hovedpine, kvalme, svedtendens, agitation, søvnforstyrrelser og seksuel dysfunktion). Mange af disse symptomer svinder efter 2-3 ugers behandling. Dette skyldes, at serotoninreceptorerne efterhånden nedreguleres.

Hertil kommer forøget risiko for gastrointestinale blødninger, især ved kombination med NSAID-præparater.

Hos ældre er brug af SSRI-præparater forbundet med forøget risiko for hyponatriæmi [1,2,6].

SNRI-præparater har i nogen grad de samme bivirkninger som SSRI-præparater, men hertil kommer en tendens til blodtryksstigning [1,2].

Mirtazapin har antihistaminerge effekter og dermed bivirkninger i form af sedation og vægtøgning. Derimod er de serotonerge effekter ikke så fremtrædende som ved SSRI- og SNRI-præparater, og lægemidlet forårsager sjældent gastrointestinale og seksuelle bivirkninger [1,2].

Alle SSRI og venlafaxin kan forårsage dosisafhængig forlængelse af QTc-intervallet, hvorfor patientens kardielle risikoprofil skal vurderes, og EKG skal foreligge før opstart, efter 1-2 ugers behandling samt ved dosisøgning på  $\geq 50\%$  [4,7,11]. Unge voksne ( $<25$  år) bør ses af en psykiater, da der især i denne gruppe ses en overhyppighed af selvmordstanke og -adfærd i forbindelse med behandling [3,6].



## Farmakokinetik og interaktioner

SSRI, SNRI og mirtazapin metaboliseres i leveren ved cytokrom P-450 systemet (CYP enzymer).

Samtidig behandling med lægemidler der hæmmer eller inducerer CYP enzymer kan derfor ændre plasmakoncentrationen med heraf risiko for bivirkninger eller manglende effekt. SSRI og duloxetin hæmmer i varierende grad CYP2D6. Sertralin, citalopram og escitalopram medfører dog sjældent klinisk relevant hæmning [10].

Tabel 1 Eksempler på interaktioner [4-6,9]

Præparat	Kombineret med	Hæmning af CYP enzym	Mulig konsekvens
<b>Citalopram, escitalopram, sertralin, mirtazapin</b>	Makrolider eller konazoler	CYP3A4 og CYP2C19	Øget eksponering for citalopram, escitalopram, sertralin og mirtazapin. Anvend roxitromycin
<b>Citalopram, escitalopram</b>	Omeprazol	CYP2C19	Øget eksponering for citalopram. Anvend i stedet pantoprazol
<b>Duloxetin, citalopram, escitalopram (ved høje doser også sertralin)</b>	Metoprolol, visse anti-psykotika eller TCA	CYP2D6	Øget eksponering for metoprolol, antipsykotika, TCA
<b>Venlafaxin, duloxetin</b>	Terbinafin, Betmiga	CYP2D6	Øget eksponering for venlafaxin, duloxetin
<b>Duloxetin</b>	Ciprofloxacin	CYP1A2	Øget eksponering for duloxetin

Ved samtidig brug af SSRI/SNRI og andre lægemidler med serotonerg virkning (fx TCA eller tramadol) er der øget risiko for serotonerge symptomer (hovedpine, kvalme, svedtendens, agitation, søvnforstyrrelser, seksuel dysfunktion) som kan udvikle sig til et egentligt serotonergt syndrom, som karakteriseres ved temperaturstigning, bevidsthedspåvirkning og muskeltrækninger og kan være livstruende [2].

### Praktisk omkring behandlingen

1. valg er sertralin, citalopram eller escitalopram. Disse har færre interaktioner end de øvrige SSRI [11]. Sertralin kan anvendes under både graviditet og amning [4]. Unge under 25 år bør opstartes af psykiater [10]. Efter opstart med antidepressiva bør opfølgning foregå inden for den første uge med særligt fokus på selvmords- risiko, compliance og bivirkninger [1].

Ved manglende effekt efter 2-4 ugers behandling i optimal dosis, anbefales skift til en anden type antidepressivum. Optimal dosis er individuel og afhænger blandt andet af bivirkninger [1]. Effekt bør vurderes vha. f.eks Hamiltons depressionsskala eller Major depression inventory (MDI) [10]. Ved fortsat manglende bedring efter yderligere 2-4 ugers behandling, bør patienten henvises til psykiater eller indlæggelse [1].

Når patienten er remitteret på den akutte behandling, fortsættes med vedligeholdelsesbehandling med samme præparat i samme dosering i mindst 6 måneder for at mindske risikoen for tilbagefald ved seponering. Ved 1. gangs depression bør behandlingen herefter, afhængigt af den kliniske

tilstand, forsøges seponeret [1,2].

De fleste patienter skal forvente en behandlingstid på i alt 9-12 måneder efter første depression [1]. Hvis risikofaktorer for recidiv er til stede, f.eks. tidligere depression, tidlig debut af sygdommen, psykotisk depression, suicidaladfærd, residual symptomer, psykosociale problemer eller kronisk somatisk sygdom anbefales det at fortsætte behandlingen i minimum 2 år efter opnået remission [1].

Patienter i langvarig behandling (>2 år) bør revurderes mindst én gang årligt [1].

Ved seponering er det vigtigt at trappe ud gradvist for at undgå seponeringssymptomer og forebygge tilbagefald. Seponeringssymptomer er mest udtalt for de serotonerge lægemidler og ses typisk få dage efter dosisreduktion (bl.a. svimmelhed, myalgier og neuralgier, tremor, kvalme, opkastninger, søvnløshed, kulderystelser og flushing). Seponeringssymptomer forsvinder normalt inden for 2 uger, men kan i enkelte tilfælde vare flere måneder [1,10].

Symptomer på tilbagefald af depressionen opstår typisk et par uger efter dosisreduktion [1].

Aftrapning af behandlingen bør finde sted over mindst en måned.

Et eksempel på en aftrappingsplan kunne se således ud:

Lægemiddel	Max dosis*/mg	3 uger	3 uger	3 uger	3 uger
Citalopram	40	30	20	10	
Escitalopram	20	15	10	5	
Sertralin	200	150	100	50	25
Duloxetin	120	90	60	30	
Venlafaxin	375	225	150	75	37,5
Mirtazapin	45	30	15	7,5	

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

Det er vigtigt, at planen tilpasses den enkelte og justeres løbende. Især den sidste dosis kan være svært at trappe ud. Ved seponeringssymptomer vendes tilbage til den forrige dosis og derefter trappes endnu langsommere ned [1].

#### Forbrug og priser

Ca. 90 % af alle recepter på SSRI-præparater udskrives fra almen praksis [3].

Alle SSRI (med undtagelse af fluvoxamin), SNRI og NaSSA har generelt tilskud [4,8].

## REFERENCER

- [1] Behandling af unipolar depression. RADS behandlingsvejledning. [www.rads.dk](http://www.rads.dk) (citeret 27/11-2019)
- [2] Brøsen K et al. Basal og klinisk farmakologi. 2014. FADL's Forlag. Kap. 48
- [3] Antidepressiv medicin. Rationel Farmakoterapi 9, 2015. Institut for Rationel Farmakoterapi, [www.irf.dk](http://www.irf.dk)
- [4] Antidepressiva. [pro.medicin.dk](http://pro.medicin.dk) (citeret 27/11-2019). Herudover omtale af enkeltpræparater
- [5] Indiana University. P450 Drug Interaction Table. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/> (citeret 27/11-2019)
- [6] Produktresume.dk (citeret 27/11-2019)
- [7] Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka. DCS & DPS vejledning. 2011. [www.dpsnet.dk](http://www.dpsnet.dk)
- [8] Medicinpriser.dk (citeret 27/11-2019).
- [9] Interaktionsdatabasen.dk (citeret 15/12-2017).
- [10] Farmakologisk behandling af unipolar depression hos voksne i almen praksis. Rationel farmakoterapi nov 2019. SST
- [11] Antidepressiva til unipolar depression. Den nationale re-kommandationsliste2019. Sundhedsstyrelsen



Dokumentet er udarbejdet af repræsentanter fra Klinisk Farmakologisk Afdeling, AUH, farmaceuter fra Medicin-teamet og praktiserende læger.

Det faglige indhold er godkendt i de relevante specialist-grupper og Den Regionale Lægemiddelkomité.

## Antidepressiva ved unipolar depression – overvej seponering/behandlingsvarighed

Du kan få overblik over dine patienter i din praksis via journalsystemets statistikprogram (se vejledning).

Når du har overblik over dine patienter i denne gruppe, kan du ved at gennemgå disse finde de patienter, hvor behandlingen skal revurderes.

### Mulige ideer til indkaldelse af patienter

- Via brev
- Via telefon
- I forbindelse med receptfornyelse
- I forbindelse med anden kontakt med patienten

### Overvejelser i forbindelse med konsultation

- Hvem har startet behandlingen og hvornår?
- Er der tale om 1. gangs depression?
- Vurder effekt og fortsat indikation
- Vurder evt. bivirkninger. Er der taget EKG ved anvendelse af sertralin, citalopram, escitalopram og venlafaxin?
- Læg en plan for eventuel fortsat behandling og opfølgning, herunder seponering ved aftrapning eller medicinoplægning
- Aftal evt. årskontrol

