

Effekt
Bivirkninger \times pris = Rationel Farmakoterapi

Farmakologisk behandling af unipolar depression hos voksne i almen praksis

Annette Sofie Davidsen¹, Gesche Jürgens², René Ernst Nielsen^{3,4}

Depression er en hyppig lidelse, som anslås at ramme 15-25% af alle kvinder og 7-12% af alle mænd i løbet af livet. Hyppigheden af depression er øget de sidste årtier, specielt de lette og moderate tilfælde. I Danmark har man fundet, at 3-4% af befolkningen, men 10% af patienterne i almen praksis på et givet tidspunkt har depression [1]. Kvinder er dobbelt så ofte udsatte for depression som mænd, selvom denne kønsforskel er mindre udtalt ved svære depressioner. Man regner med, at under halvdelen af mennesker, der lider af depression, søger læge for deres depressive symptomer.

Depression er ofte tilbagevendende. Lette og moderate depressioner er de hyppigste. Blandt disse er der en risiko på 50% for en ny depressiv episode senere i livet. Ved svær depression er denne risiko 75%. Diagnostik af depression samt vurdering af sværhedsgrad er baseret på ICD-10-kriteriernes kernesymptomer og ledsagesymptomer.

Diagnostik af depression i almen praksis

Almen praksis er indgangsporten til sundhedsvæsenet også for patienter med depression. Den praktiserende læge har en visiterende funktion og fungerer som gatekeeper og tovholder til det sekundære sundhedsvæsen. Mange patienter med depression henvender sig med somatiske symptomer. Herudover er depression hyppigere hos patienter med somatisk sygdom og hos socialt belastede individer. Langt de fleste depressionstilfælde, som den praktiserende læge møder, vil være lette eller moderate. Tilstanden er i begyndelsen ofte fluktuerende med symptomer, som kan bevæge sig hen over tærskelværdien for diagnosen, hvilket komplicerer diagnostikken. Screening anbefales ikke i almen praksis, da det vil medføre flere falsk positive end reelt syge [2].

Depressionsdiagnosen er klinisk og stilles ved en grundig samtale med patienten mhp. at vurdere, om denne opfylder ICD-10-kriterierne for depression. Sværhedsgraden kan vurderes ved hjælp af forskellige ratingskalaer, hvoraf ingen dog er validerede i almen praksis. ICD-10-kriterierne danner desuden basis for *Major Depression Inventory* (MDI), som kan anvendes til at følge sværhedsgraden. Medmindre det drejer sig om en svær

depression, vil diagnosen ikke kunne stilles ved en enkelt konsultation, men kræver opfølgende vurderende samtaler. Desuden bør evt. somatiske henvendelsessymptomer udredes. Visse somatiske sygdomme disponerer til depression, bl.a. hjertelidelser og diabetes. Det er desuden vigtigt at være opmærksom på, om det kunne dreje sig om en bipolar lidelse.

Ca. 90% af alle patienter med unipolar depression behandles i almen praksis. Samtaleterapi vil være behandlingen for lettere og også en del af de moderate depressioner. Desuden kan patienter over 18 år henvises til psykolog med overenskomst med den offentlige sygesikring, men egenbetaling vil udgøre en barriere for nogle patienter. Herudover er der ofte lang ventetid hos psykologer med overenskomst. Ved manglende effekt af samtaleterapi eller ved moderat depression kan lægen iværksætte farmakologisk antidepressiv behandling, dog ikke hos unge under 25 år, hvor antidepressiva kun bør ordineres af en speciallæge i psykiatri. Desuden skal der udvises forsigtighed hos ældre, hvor der også kan være diagnostiske udfordringer i at skelne mellem depression og demens. Hvis patienten tillige får medicin for en eller flere somatiske sygdomme, skal man være opmærksom på interaktioner, fx hos patienter med hjertelidelser.

- 1) Forskningsenheden for Almen Praksis og Afdeling for Almen Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
- 2) Klinisk Farmakologisk Enhed, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- 3) Psykiatrien – Aalborg Universitetshospital, Aalborg
- 4) Klinisk Institut, Aalborg Universitet, Aalborg

Antidepressive lægemidler og deres formodede virkningsmekanisme

Der findes mange præparater til behandling af unipolar depression. De beskrives nedenfor ud fra deres primære virkningsmekanisme.

- Neurotransmittergenoptagshæmmere
 - o Selektive serotonin-genoptagshæmmere (SSRI)
 - o Serotonin-noradrenalin-genoptagshæmmere (SNRI)
 - o Noradrenalin-genoptagshæmmere (NaRI)
- Noradrenalin og specifikke serotoninantidepressiva (NaSSA)
- Melatoninagonister
- Andre antidepressiva med modulerende virkning på serotonin-systemet

Behandling med øvrige antidepressiva vil oftest være en specialistopgave og bør varetages af speciallæge i psykiatri, men kan følges op i almen praksis, når tilstanden er stabil.

Neurotransmittergenoptagshæmmere

SSRI, NaRI og SNRI udgør tilsammen gruppen af neurotransmittergenoptagshæmmere (Tabel 1). Fælles for denne gruppe er, at stofferne øger koncentrationen af enten serotonin eller noradrenalin (eller begge dele) i synapsespalten ved at hæmme den præsynaptiske genoptagelse. Derved øges mængden af serotonin og/eller noradrenalin i synapsespalten, men dette stimulerer også en nedregulering af postsynaptiske receptorer [3]. En metaanalyse [4] inkluderende både direkte og indirekte sammenligninger af ovenstående stoffer viste en indbyrdes sammenlignelig responsrate ($\geq 50\%$ reduktion i depressive symptomer målt på skala) hos patienter med depression. Metaanalysen viste, at alle SSRI og SNRI var bedre end placebo. Effekten svarede til *number needed to treat* (NNT) på 10 til 7 ved otte ugers behandling [5]. Herudover viste analysen ikke forskelle i effekten mellem de undersøgte præparater, dog undtaget reboxetin, som kun opnåede en responsrate svarende til NNT på 13 og dermed ikke levede op til den generelt accepterede mindste relevante behandlingseffekt på NNT = 10 [6].

Individuelle patienter kan dog ofte opleve forskel mellem de beskrevne

præparater. Stofferne tilhører forskellige kemiske stofgrupper, og de formodes at interagere i varierende omfang med forskellige neurotransmittersystemer. Dette fremhæves ofte som forklaring på, at patienter kan respondere forskelligt på forskellige præparater, og at en effektiv antidepressiv behandling oftest er et resultat af en empirisk afprøvning af forskellige lægemidler under hensyntagen til interaktioner, bivirkningsfrekvens og pris.

Noradrenalin og specifikke serotoninantidepressiva

Mirtazapin og mianserin er centralt virkende præsynaptiske α_2 -antagonister, som øger den centrale noradrenerge og serotonerge neurotransmission. Mirtazapin indgår i førnævnte netværksanalyse [4] og viser her sammenlignelig responsrate med de førnævnte præparater med NNT på 6 [5]. Mirtazapins effekt kan delvist tilskrives en betydelig sedativ og appetitøgende effekt.

Melatoninagonister

Agomelatin er en melatoninagonist, som bidrager til resynkronisering af den ved depression desynkroniserede døgnrytme. Derudover har agomelatin hæmmende effekt på serotoninreceptorerne, hvilket igennem blokade af hæmmende GABA-neuroner medfører øget frigivelse af noradrenalin og dopamin. I Cipriani et al's metaanalyse [4] viser agomelatin sammenlignelig effekt med de øvrige præparater (NNT = 8) [5].

Agomelatin er ikke associeret med QTc-forlængelse eller seksuelle bivirkninger. Derimod ses leverpåvirkning, og leverfunktionen bør kontrolleres før og under behandlingen. Agomelatin kan anvendes som monoterapi ved unipolar depression [5].

Andre antidepressiva med modulerende virkning på serotonin-systemet

Vortioxetin virker modulerende på den serotonerge receptorfunktion ved at være både stimulerende og hæmmende. Vortioxetin hæmmer desuden serotonintransporteren som de specifikke genoptagshæmmere. Vortioxetins præcise virkningsmekanisme er ikke kendt. I Cipriani et al's metaanalyse viser vortioxetin sammenlignelig effekt med de øvrige præparater (NNT = 8).

Der er ikke påvist QTc-forlængelse, men i doser fra 20 mg er der fundet øgede seksuelle bivirkninger [7].

Bivirkninger

Seksuel dysfunktion

Seksuel dysfunktion dækker over tilstande, der forhindrer et tilfredsstillende seksualliv. Seksuel dysfunktion er et almindeligt symptom ved depression og kan påvirkes gavnligt af antidepressiv behandling. STAR*D-studiet viser, at signifikant færre patienter, som opnåede remission med citalopram, rapporterede nedsat seksuel tilfredshed, end personer, der ikke remitterede (21% vs. 61%) [8]. Men seksuel dysfunktion er også en velkendt bivirkning ved alle neurotransmittergenoptagshæmmere. Således ligger gennemsnitlige incidensrater hos patienter uden forudgående seksuel dysfunktion efter seks måneders behandling på 58-73% ved SSRI-præparater og på 23-30% ved SNRI-præparater [9]. En metaanalyse viste ingen forskelle i risikoen for udvikling af seksuel dysfunktion, når man sammenlignede SSRI-, SNRI- og NaSSA-præparater [9], selvom grad og karakter varierede. Således forlænger SSRI f.eks. tid til orgasme, hvorimod mirtazapin oftest forkorter tiden markant [10].

Forlænget QTc-interval

Forlænget QTc-interval er associeret med en øget risiko for ventrikulær arythmi (torsades de pointes) og pludselig hjertedød [10, 11].

Neurotransmittergenoptagshæmmere er i varierende grad associeret med QTc-forlængelse. Således anføres i produktresuméerne for alle SSRI'er dosisafhængige QTc-forlængelser. En metaanalyse, som sammenlignede den QTc-forlængende effekt af de enkelte SSRI'er med placebo, fandt en statistisk signifikant forlængelse af QTc-intervallet for sertralin (3,00 msek (2,95; 3,05)), escitalopram (7,27 msek (3,78; 10,83)) og citalopram (10,58 msek (3,93; 17,23)), mens der ikke er fundet QTc-forlængelse for de øvrige SSRI'er [12]. Det er imidlertid vigtigt at bemærke, at sertralin, escitalopram og citalopram ikke indgår i sammenlignelige doser, og studiet dermed ikke kan bruges til en risikostratificering af stofferne.

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at patientens kardiale risikoprofil vurderes

Tabel 1.

Selektive serotonin-genoptagshæmmere (SSRI)	Typisk start-dosis (mg) i almen praksis [5]	t _{1/2} i timer	Substrat for	Hæmmer af	Kan anvendes som monoterapi i almen praksis [5, 6]
Sertralin	50	26	CYP3A4 CYP2C19	CYP2D6	++
Citalopram	20	36	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6	CYP2D6	+
Escitalopram	10	30	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6	CYP2D6	+
Fluoxetin (Norfluoxetin)	20	38 (360)	CYP2D6	CYP2D6	+
Paroxetin	20	15	CYP2D6	CYP2D6 ^a	+
Fluvoxamin	100	20	CYP1A2	CYP1A2	+
Serotonin-noradrenalin-genoptagshæmmere (SNRI)					
Duloxetin	60	12	CYP1A2 ^b	CYP2D6	+
Venlafaxin (desvenlafaxin)	75	5 (11)	CYP2D6		+
Noradrenalingenoptagshæmmere (NaRI)					
Reboxetin	8	13	CYP3A4		-
Noradrenalin og specifikke serotoninantidepressiva					
Mirtazapin	15	20-40	CYP3A4 CYP2D6 CYP1A2		+
Mianserin	30	10-17	CYP2D6		+
Melatoninagonister					
Agomelatin	25		CYP1A2 ^b		+
Andre antidepressiva med modulerende virkning på serotonin-systemet					
Vortioxetin	10		CYP2D6		+

a) kontraindiceret at kombinere med en række CYP2D6 substrater

b) kontraindiceret at kombinere med potente hæmmere af det pågældende CYP enzym

(++) anvendes som førstevalg (+) kan anvendes, (-) anvendes ikke som monoterapi i almen praksis [5, 6].

inden start af behandling med SSRI-lægemidler, samt at der foreligger et aktuelt EKG. Ved mistænkt eller påvist hjertesygdom anbefales behandlingen at foregå i samråd med en speciallæge i kardiologi. Denne anbefaling tager udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler [13] og en vurdering af, at alle SSRI-lægemidler kan medføre risiko for proarytmi.

Interaktioner

Alle omtalte antidepressiva metaboliseres i leveren af et eller flere CYP-enzymmer (Tabel 1). Samtidig behandling med lægemidler, der enten hæg-

mer eller inducerer det pågældende enzym, vil kunne medføre ændringer af lægemiddelkoncentrationen, hvilket kan øge risikoen for bivirkninger eller terapivigt.

SSRI'erne hæmmer i varierende grad CYP2D6, CYP1A2 eller CYP2C19. Klinisk relevante hæmmere af CYP2D6 er fluoxetin og paroxetin, hvorimod fluvoxamin er en potent hæmmer af CYP1A2. Citalopram, escitalopram og sertralin medfører sjældent klinisk relevant hæmning af leverenzymmer.

Behandlingshierarki

Generelt anbefales sertralin som førstevalgsbehandling til ikke tidligere

medicinsk behandlet depressiv episode [6]. Dette skyldes begrænset interaktionspotentiale og mulighed for anvendelse under graviditet samt at bivirkningsprofil og effektivitet er sammenlignelig med øvrige SSRI'er. Såfremt patienten tidligere har oplevet effekt af et andet præparat uden væsentlige bivirkninger, bør dette forsøges først. De øvrige præparater kan ikke rangordnes, fraset reboxetin, der pga. den nævnte ringere effekt kun bør anvendes, hvis særlige forhold taler derfor.

Monitorering og opfølgning

En behandling, som viser sig effektiv, vil oftest medføre målbar effekt inden

for to uger efter opnået forventet måldosis. Tidligere praksis med at afvente effekt i 4-8 uger bør således ikke anvendes. Man bør derimod øge dosis hver 2.-4. uge med de rekommanderede dosistrin, indtil der er indsættende effekt, eller den maksimale rekommanderede dosis er nået. Effekt bør vurderes ved anvendelse af en skala, f.eks. Hamilton Depression (HAMD) eller MDI. Herved mindskes risikoen for overdosering ved for hurtig dosisøgning, ligesom man undgår at afvente effekt af en uvirksom behandling.

Man bør initialt se patienten hyp-pigt, f.eks. ugentligt, mhp. vurdering af bivirkninger, adhærens til behandlingen, selvmordsrisiko og effekt.

Cirka en tredjedel af patienterne, som behandles første gang, vil opnå remission defineret som HAM-D17 score ≤ 7 eller HAM-D6 ≤ 4 . En tredjedel vil opleve initialt respons, f.eks. 20% reduktion fra baseline, og man bør da fortsætte behandlingen, evt. med øget dosis. Hvis den positive effekt ikke fortsætter trods opnået måldosis, må præparatskift foretages. Den sidste tredjedel vil ikke respondere på behandlingen trods dosisøgning, og man bør derfor foretage præparatskift.

Cirka 50% af de patienter, der opnår remission, vil fortsat som forud for depressionen have gener i form af f.eks. søvnbesvær, tristhed, træthed, kognitive vanskeligheder og/eller manglende lyst og interesse, men uden at de opfylder de diagnostiske kriterier for depression. Tidligere undersøgelser har vist, at restsymptomer giver øget risiko for tilbagefald, hvor-

for patienten fortsat bør behandles som værende deprimeret.

Medicinskift mellem antidepressiva med kraftig effekt på det serotonerge system (SSRI, SNRI og vortioxetin) kan ske direkte, mens skift fra præparater med kraftig til præparater med svag serotonerg effekt (NaSSA og agomelatin) bør foregå ved krydstitrering. Det anbefales således at halvere dosis af det hidtidige præparat, samtidig med at man giver startdosis af det nye præparat i nogle uger. Herefter foretages vanlig dosisøgning, mens det gamle præparat reduceres yderligere til ophør.

Ved første depressive episode anbefales generelt at behandle med den virksomme dosis i mindst seks måneder efter opnået remission. Ved risiko for tilbagefald (tidligere depressive episoder, svær depression, restsymptomer, psykosociale belastninger) bør behandlingen fortsætte i mindst to år efter opnået remission og kan eventuelt fortsætte livslangt. En for tidlig seponering af den medicinske behandling kan medføre tilbagefald af den depressive episode.

Seponeringssymptomer

Ved ophør af den medicinske behandling kan patienten opleve gener betinget af den påvirkning, der har været på de forskellige neurotransmittersystemer. Særlig udtalt er dette efter seponering af lægemidler med serotonerge effekter. Seponeringssymptomer i form af svimmelhed, paræstesier, hovedpine, søvnproblemer, agitation eller angst, gastrointestinale symptomer og tremor er almindelige

ved ophør af neurotransmittergenoptagshæmmere. Seponeringssymptomer er associeret med behandlingsvarighed, dosis og nedtrappingshastighed, hvorfor stoffer med kort halveringstid er vanskeligere at seponere end dem med lang halveringstid. Symptomerne opstår typisk inden for de første dage efter seponeringen og er som regel forbigående (~ 2 uger). Dog kan seponeringssymptomer i enkelte tilfælde vare i flere måneder. Alle neurotransmitter genoptagshæmmere skal derfor nedtrappes langsomt. En pragmatisk tilgang er en halvering af dosis hver anden uge. Den endelige udtrækning kan evt. udskydes ved at dele tabletten af mindste størrelse eller ved skift til lægemiddel fra samme stofgruppe med længere halveringstid.

Kriterier for henvisning til speciallæge i psykiatri

Ud over behandling af unge under 25 år bør man overveje enten medicinrådgivning ved eller henvisning til speciallæge i psykiatri ved manglende effekt på to præparater i forventet effektiv dosis givet i tilstrækkelig tid, samt ved patienter med markante selvmordstanker, ved mistanke om psykotisk depression, ved somatiske tilstande, der vanskeliggør medicinsk antidepressiv behandling, eller ved betydelig diagnostisk usikkerhed.

Korrespondance

Annette Sofie Davidsen
adavid@sund.ku.dk

Habilitetserklæringer og referencer

Kan ses på www.sst.dk

Non-farmakologisk behandling af unipolar depression

Sundhedsstyrelsen udgav i 2016 en national klinisk retningslinje for non-farmakologisk behandling af unipolar depression hos voksne. Den omhandler primært psykoterapeutiske interventionsmuligheder. Overordnet gennemgås:

- Fysisk træning
- Psykoterapi i kombination med farmakologisk behandling
- Korttids psykodynamisk psykoterapi eller kognitiv adfærdsterapi

- Interpersonel psykoterapi vs. kognitiv adfærdsterapi
- Psykoterapi ved kronisk og medicinsk svært behandlelig depression
- *Mindfulness*-træning som tilbagefaldsforebyggelse
- Støttende samtaler/samtalerterapi i tillæg til vanlig kontakt i almen praksis
- *Collaborative care* (model med struktureret samarbejde mellem psykiatrien og almen praksis)

Uddybende omtale og Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedrørende de enkelte terapiformer kan læses i den nationale kliniske retningslinje for non-farmakologisk behandling af unipolar depression hos voksne på www.sst.dk/Udgivelser/2016/NKR-Non-farmakologisk-behandling-af-unipolar-depression.

Referencer

1. Kessing LV, Bukh JD. Depression. Ugeskr Læger 2014;176:V02130121.
2. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. Lancet 2009;374:609-19.
3. Stahl SM, Muntner N. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. Cambridge medicine, 4. ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
4. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2018;391:1357-66.
5. IRF Indsatser for Rationel Farmakoterapi. Den Nationale Rekommandationsliste. Antidepressiva til unipolar depression. Sundhedsstyrelsen, 2019.
6. RADS. Medicinsk behandling af unipolar depression hos voksne. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, København, 2015.
7. SPC of Brintellix. European Medicine Agency, 2019.
8. Ishak WW, Christensen S, Sayer G et al. Sexual satisfaction and quality of life in major depressive disorder before and after treatment with citalopram in the STAR*D study. J Clin Psychiatry 2013;74:256-61.
9. Reichenpfader U, Gartlehner G, Morgan LC et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antidepressants in patients with major depressive disorder: results from a systematic review with network meta-analysis. Drug Saf 2014;37:19-31.
10. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR et al. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. Circulation 1991;83:1888-94.
11. O'Neal WT, Singleton MJ, Roberts JD et al. Association between QT-interval components and sudden cardiac death: the ARIC Study (atherosclerosis risk in communities). Circ Arrhythm Electrophysiol 2017;10:e005485..
12. Beach SR, Kostis WJ, Celano CM et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. J Clin Psychiatry 2014;75:e441-49.
13. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler. VEJ nr. 9899 af 11/11/2014.