

Den Nationale Rekommandationsliste

Antidepressiva til unipolar depression

IRF

2019

Indhold

Antidepressiva til unipolar depression	1
Indledning	3
Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI)	5
Serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI)	15
Noradrenalin og specifikke serotonin-antidepressiva (NaSSA)	18
Noradrenalin-genoptagelseshæmmere (NaRI)	21
Melatoninagonister	23
Andre antidepressiva med modulerende virkning på serotonin-systemet	25
Relevante danske behandlingsvejledninger	29
Ændringslog	29
Specialistgruppe	29
Juridiske forhold	29
Referencer	30
Ordliste	31
Bilag 1: Fokuserede spørgsmål	31
Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag	36

Indledning

Om Den Nationale Rekommandationsliste

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) udarbejdes af Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen i samarbejde med en specialistgruppe under rådgivning af et eksternt Rådgivende Udvalg. NRL støtter alment praktiserende læger i valget mellem tilgængelige lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe og til en udvalgt patientgruppe. Dette baggrundsnotat omhandler antidepressive lægemidler anvendt i almen praksis til behandling af medicinsk behandlingskrævende episode af unipolar depression blandt voksne.

Udarbejdelsen af NRL er baseret på fokuserede spørgsmål (bilag 1), en dokumenteret systematisk litteratursøgning (bilag 2) og gennemgang af evidens for lægemidlernes effekt og udvalgte bivirkninger, kontraindikationer, interaktioner og med inddragelse af specialistgruppens kliniske erfaringer samt eventuelle vurderede relevante patientpræferencer.

NRL er ikke en behandlingsvejledning, men beslutningsstøtte til valg eller fravalg af lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe til en specifik patientgruppe. Der gives ikke anbefalinger i forhold til valg af lægemiddel på tværs af de forskellige grupper af antidepressive lægemidler, hvilket betyder, at et rekommanderet lægemiddel i én lægemiddelgruppe ikke nødvendigvis er ligeværdigt med et rekommanderet lægemiddel i en anden lægemiddelgruppe. Der er i udarbejdelsen af anbefalingerne ikke taget hensyn til pris eller tilskudsstatus. Rekommanderede lægemidler inden for den enkelte lægemiddelgruppe, i de anførte doser, betragtes som ligeværdige, og en prissammenligning er her mulig. Inden for de enkelte lægemiddelgrupper er lægemidler, som rekommanderes i særlige tilfælde, ikke nødvendigvis ligeværdige valg. Ligeledes er ikke-rekommanderede lægemidler ikke nødvendigvis ligeværdige. Anbefalingerne fra NRL kan ikke stå alene, men skal ses i sammenhæng med relevant behandlingsvejledning. Anbefalingerne kan ligeledes indgå i behandlingsvejledninger såvel som regionernes arbejde med basislister kan tage udgangspunkt i anbefalingerne fra NRL. Baggrundsnotatet vil blive opdateret løbende i takt med, at der kommer ny relevant viden om de omfattede lægemidler, eller der bliver markedsført nye lægemidler relevant for baggrundsnotatet. Den anvendte metode følger IRFs model for udarbejdelse af [NRL](#).

Om baggrundsnotat vedrørende antidepressiva til medicinsk behandlingskrævende unipolar depression

Dette baggrundsnotat i regi af NRL omhandler medicinsk behandlingskrævende episode af unipolar depression hos voksne. Medicinsk behandlingskrævende episode af unipolar depression er de tilfælde af depression, hvor lægemiddelbehandling er indiceret og hvor lægemiddelbehandling kan iværksættes i almen praksis. I henhold til Sundhedsstyrelsens ”Vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler” er igangsættelse af behandling med antidepressive lægemidler hos unge voksne under 25 år der lider af unipolar depression en specialisopgave⁽¹⁾.

Indikation for medicinsk behandlingskrævende unipolar depression bør følge relevante behandlingsvejledninger. En grundig udredning, diagnose, vurdering af depressionens sværhedsgrad samt individuel vurdering af den enkelte patient er forudsætning for igangsættelse af lægemiddelbehandling. Med henblik på indikation for behandling henvises der fx til

behandlingsvejledning vedrørende medicinsk behandling af unipolar depression blandt voksne udarbejdet af Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS)⁽²⁾. Medicinsk behandling af unipolar depression kan ikke stå alene, men bør ske sideløbende med tilbud om støttende samtale/samtaletterapi og der henvises til fx Sundhedsstyrelsens Nationale Kliniske Retningslinje for non-farmakologisk behandling af unipolar depression⁽³⁾.

Lægemedler som i udgangspunktet kan iværksættes i almen praksis omtales i dette baggrundsnotat. Lægemedler som kun bør initieres af læger med særligt kendskab eller med psykiatrisk speciallægeuddannelse er ikke omfattet af baggrundsnotatet. Tricykliske antidepressiva (TCA), monoaminoxidasehæmmere (MAO), litium samt antipsykotika er således ikke omfattet af dette baggrundsnotat. Lægemiddelgrupper i baggrundsnotatet for unipolar depression afgrænses af de antidepressive lægemidlers virkningsmekanismer.

Baggrundsnotatet omfatter lægemidler tilhørende følgende grupper:

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

Valgte doser knyttet til de enkelte lægemiddelstoffer betragtes efter specialistgruppens vurdering som sammenlignelige begyndelsesdoser. Endvidere er der for de enkelte stoffer angivet det dosisinterval, som størstedelen af patienter i almen praksis med enkeltepisode af unipolar depression vil kunne behandles med og herunder med hensyn til patientsikkerhed.

I henhold til formulerede fokuserede spørgsmål præsenteres evidens i det omfang denne foreligger for hvert lægemiddel i samtlige lægemiddelgrupper. For hvert lægemiddel gennemgås evidens i forhold til ændring af depressive symptomer over tid; respons (≥ 50 % reduktion i depressive symptomer i forhold til udgangsværdi) samt gennemsnitlig ændring/reduktion i depressive symptomer fra udgangsværdi til afslutning af akutbehandling, remission (fald til under en bestemt grænsesværhedsgrad som svarer til et minimum af depression), ophør med behandling uanset årsag, tilbagefald (forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission). Derudover gennemgås seksuelle bivirkninger, suicidalitet, QTc-forlængelse, interaktioner, relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler samt eventuelt patientrelevante forhold^a. For hver lægemiddelgruppe afsluttes evidensgennemgangen med en sammenfatning og rekommandationer.

Estimater af dikotome behandlingsudfald – fx respons – i sammenligning mellem lægemiddel og placebo eller to lægemidler over for hinanden udtrykkes ved odds ratio (OR) eller relativ risiko (RR). En statistisk signifikant OR eller RR > 1 er således ensbetydende med en højere forekomst og dermed højere sandsynlighed af et givent udfald knyttet til det førstnævnte lægemiddel i en sammenstilling mellem to lægemiddelstoffer. Den kontinuerte variabel gennemsnitlig ændring/reduktion i depressive symptomer fra udgangsværdi til afslutning af akutbehandling

^a Bivirkningsfokus i de fokuserede spørgsmål beror på specialistgruppens vurdering af relevans, alvorlighed set i forhold til behandlingens gennemførelse samt mulighed for at kunne gennemføre en klinisk relevant differentiering mellem de enkelte lægemidler

rapporteres i dette baggrundsnotat som ”standardized mean difference (SMD)”, som anvendes når afrapportering af et udfald/outcomes sker ved brug af forskellige skalaer i de studier som inkluderes i fx en metaanalyse. En negativ værdi af SMD indikerer at det førstnævnte lægemiddel i en sammenligning med et andet lægemiddel eller ingen farmakologisk behandling vurderes at have større effekt end sidstnævnte. Estimer ekstraheres fra netværksmetaanalyser med angivelse af sandsynlighedsintervallet (credibility intervals) (CrI) samt fra metaanalyser med angivelse af konfidensintervaller (CI). Begge typer af intervaller kan læses som 95 % - sikkerhedsintervaller.

I forbindelse med evidensgennemgangen af de enkelte lægemidler beregnes NNT for respons i forhold til placebobehandling. De beregnede NNT skal for samtlige antidepressive lægemidler betragtes som vejledende og beror på en antaget placeborespons-rate på 37,5 % gældende for samtlige antidepressive lægemidler omfattet af baggrundsnotatet. Denne antagne placeborespons-rate begrundes med henvisning til et systematisk review af placebo-responsrater afrapporteret i randomiserede kliniske undersøgelser (RCT) i perioden 1991-2015 som anfører, at disse ligger stabilt i perioden og andrager størrelsesordenen 35-40 %⁽⁴⁾. Den anvendte placeboresponsrate understøttes af en placeboresponsrate på 36,8 % som kan beregnes på baggrund responsrater afrapporteret i 271 placeboarme fra studier som indgår i ”Cipriani et al. 2018”, som er det hidtil største publicerede systematiske review og dertilhørende metaanalyse samt netværksmetaanalyse omhandlende antidepressive lægemidler⁽⁵⁾. OR fra evidensgennemgangen af de enkelte lægemidler fra netværk(metaanalyser) anvendes i beregningen af NNT.

Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI)

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval
Citalopram (tablet)	20 mg (20 mg - 40 mg)
Escitalopram (tablet, smeltetablet, orale dråber)	10 mg (10 mg - 20 mg)
Fluoxetin (tablet, kapsel, opløselig/dispersgibel tablet)	20 mg (20 mg – 40 mg)
Fluvoxamin (tablet)	100 mg (100 mg - 200mg)
Paroxetin (tablet)	20 mg (20 mg – 40 mg)
Sertralin (tablet)	50 mg (50 mg -100 mg)

Virkningsmekanisme

SSRI-lægemidler virker bl.a. ved at hæmme genoptagelsen af serotonin fra den synaptiske spalte og ind i det præsynaptiske neuron gennem inhibering af serotonintransportøren.

Evidensgennemgang

Februar 2018 blev det hidtil største systematiske review og dertilhørende metaanalyse samt netværksmetaanalyse omhandlende antidepressive lægemidler publiceret, hvor 21 antidepressive lægemidler i myndighedsgodkendte doser vurderes overfor hinanden såvel som i forhold til placebo⁽⁵⁾. Dette review omtales ”Cipriani et al. 2018”, og anvendes til at belyse effekt (respons

og gennemsnitlig ændring/reduktion i depressive symptomer fra udgangsværdi til afslutning af akutbehandling), remission samt ophør med behandling uanset årsag. Reviewet inkludererede dobbeltblindede RCT, hvor der indgik patienter med moderat til svær depression på 18 år og derover. Analyserne hviler på 522 studier med i alt 116.477 patienter. Der blev gennemført en overordnet vurdering af risiko for bias^b og 46 (9 %) af de inkluderede studier blev kategoriseret som havende høj risiko for bias. 380 studier (73 %) blev vurderet til at have moderat risiko for bias, mens 96 studier (18 %) havde lav risiko for bias. Der blev vurderet general lav risiko for bias i forhold til selektiv afrapportering af det primære udfald respons. Omvendt blev der for en betragtelig del af de inkluderede studier fundet høj risiko for frafaldbias.

Forebyggelse af tilbagefald efter remission besvares gennem to metaanalyser fra henholdsvis 2015⁽⁶⁾ og 2003⁽⁷⁾ som vurderer antidepressiva som én samlet lægemiddelklasse i forhold til ingen farmakologisk behandling. Endvidere henvises i dette afsnit til en RCT vedrørende langtidsbehandling med sertralin⁽⁸⁾, som anvendes til at belyse effekten af antidepressiv behandling på risiko for tilbagefald. Det har ikke været muligt at identificere systematiske review som eksplicit adresserer SSRI-lægemiddelstoffer enkeltvis i forhold til placebo såvel som relativt til hinanden i forhold til forebyggelse af tilbagefald.

En netværksmetaanalyse vedrørende seksuel dysfunktion blev derudover identificeret ved den systematiske litteraturgennemgang⁽⁹⁾. I denne netværksmetaanalyse vurderes SSRI-lægemidler over for hinanden og omfatter ikke placebosammenstillinger.

En metaanalyse baseret på 372 dobbeltblindede RCT omfattende i alt 99.231 personer belyser antidepressiva og herunder SSRI-lægemiddelstoffer i relation til ”suicidalitet” defineret som et sammensat mål bestående af gennemført selvmord, selvmordsforsøg, forberedende selvmordsadfærd og selvmordstanker⁽¹⁰⁾. Størstedelen af de inkluderede RCT havde opfølgning frem til uge 8-10 af den initale akutte behandling.

SSRI-lægemidlers QTc-forlængende effekt gengives efter gældende produktinformationer (produktresuméer og godkendelsesrapporter) og herunder gengivelse af ”The Thorough QT/QTc study”^c. Endvidere refereres en metaanalyse⁽¹¹⁾.

Det har ikke været muligt at identificere danske eller internationale behandlingsvejledninger/guidelines som direkte kunne bidrage til besvarelse af de fokuserede spørgsmål.

^b Alle studier blev vurderet for risiko for bias gennem syv forskellige domæner. De enkelte studier blev klassificeret som et studie med samlet set lav risiko for bias, hvis var ingen domæner med høj risiko og højst tre domæner med uklar risiko for bias. Studierne blev klassificerede som havende moderat risiko for bias hvis et domæne havde høj risiko for bias eller der var flere end tre domæner hvor der var uklar risiko for bias. Øvrige studier blev klassificerede som havende høj risiko for bias.

^c Lægemidlers eventuelle QTc-forlængende effekt og potentiel fremkaldelse af ventrikulær arytmi (fx torsade de pointes) og i værste tilfælde hjertedød, kan være udfordrende at afdække og ikke mindst grundet en generel lav forekomst. Hertil kommer at specifikke risikofaktorer kan fremme en QTc-forlængende effekt knyttet til et lægemiddel. ”The Thorough QT/QTc study” er et regulatorisk og myndighedsangivet studiedesign som anvendes til at belyse en potentiel QT-problematik ved et givent lægemiddel. I dette studiedesign gives et lægemiddel i varierende doser til raske personer og vurderes over for placebo, en aktiv komparator med kendt QTc-forlængende effekt fx moxifloxacin samt evt. en komparator uden QTc-forlængende effekt.

Effekt

I vurderingen af respons af individuelle SSRI-lægemidler over for placebo fandt Cipriani et al. 2018⁽⁵⁾ med reference til en netværksmetaanalyse at alle lægemidler var statistisk signifikant bedre end placebo; citalopram (OR 1,52 [1,33;1,74]), escitalopram (OR 1,68 [1,50;1,87]), fluoxetin (OR 1,52 [1,40;1,66]), fluvoxamin (OR 1,69 [1,41;2,02]), paroxetin (OR 1,75 [1,61;1,90]) samt sertralin (OR 1,67 [1,49;1,87]).

Baseret på en antaget placebo-respons-rate på 37,5% svarer dette til NNT-respons (angivet i parentes); citalopram (10), escitalopram (8), fluoxetin (10), fluvoxamin (8), paroxetin (7) samt sertralin (8),

Effekt udtrykt ved den kontinuerte variabel gennemsnitlig ændring/reduktion i depressive symptomer fra udgangsværdi til afslutning af akutbehandling i netværksmetaanalyse viser følgende i sammenstillingen mellem de enkelte lægemiddelstoffer og placebo; citalopram (SMD -0,24 [-0,31;-0,17]), escitalopram (SMD -0,29 [-0,35;-0,24]), fluoxetin (SMD -0,23 [-0,28;-0,19]), fluvoxamin (SMD -0,32 [-0,43;-0,22]), paroxetin (SMD -0,32 [-0,37;-0,28]) samt sertralin (SMD -0,27 [-0,34;-0,21]). Alle sammenstillinger er statistisk signifikante.

I sammenstillingen af de enkelte SSRI-lægemidler over for hinanden vurderes respons gennem to estimater – netværksmetaanalyse henholdsvis ordinær parvis metaanalyse. Derudover refereres SMD fra netværksmetaanalyse af gennemsnitlig ændring/reduktion i depressive symptomer fra udgangsværdi til afslutning af akutbehandling. De tre anvendte estimater hidrører fra Cipriani et al. 2018⁽⁵⁾ og er gengivet i tabel 1.

Sertralin	0,83 [0,66;1,03]	1,05 [0,85;1,32]	0,93 [0,79;1,11]	1,12 [0,95;1,32]	1,12 [0,88;1,42]
	1,17 [0,77;1,80]	1,18 [0,74;1,89]	1,11 [0,72;1,72]	1,43 [1,08;1,89]	0,63 [0,33;1,20]
	0,12 [-0,01;0,22]	0,02 [-0,09;0,12]	0,07 [-0,02;0,15]	-0,05 [-0,13;0,04]	0,01 [-0,12;0,13]
Escitalopram	1,27 [1,03;1,54]	1,12 [0,93;1,35]	1,34 [1,11;1,61]	1,34 [1,03;1,75]	
	1,35 [1,09;1,67]	1,00 [0,73;1,38]	1,13 [0,79;1,63]	n/a	
	-0,10 [-0,19;-0,01]	-0,05 [-0,14;0,04]	-0,16 [-0,25;-0,07]	-0,11 [-0,24;0,02]	
Citalopram	0,89 [0,72;1,09]	1,06 [0,87;1,29]	1,06 [0,82;1,39]		
	1,35 [0,75;2,45]	0,97 [0,64;1,45]	1,10 [0,56;2,18]		
	0,05 [-0,05;0,15]	-0,06 [-0,16;0,03]	-0,01 [-0,14;0,12]		
Paroxetin	1,19 [1,05;1,37]	1,19 [0,96;1,49]			
	1,05 [0,86;1,28]	1,14 [0,60;2,17]			
	-0,11 [-0,18;-0,05]	-0,06 [-0,17;0,06]			
Fluoxetin	1,00 [0,80;1,25]				
	0,97 [0,57;1,65]				
	0,05 [-0,06;0,17]				
					Fluvoxamin

Tabel 1. OR-estimater samt CrI/CI for respons samt SMD-estimater og tilhørende CrI for ændring/reduktion i depressive symptomer i sammenstilling mellem individuelle SSRI-lægemidler. Figuren skal læses fra venstre mod højre. For hver sammenligning refererer første estimat (OR) til netværksmetaanalyse, andet estimat (OR) til direkte metaanalyse, tredje estimat (SMD) refererer til netværksmetaanalyse og alle estimater er gengivet efter Cipriani et al. 2018⁽⁴⁾.

Gennemgang af estimaterne af respons for de enkelte sammenstillinger af lægemidlernes effekt viser at 4 sammenstillinger ud af 15 sammenstillinger baseret på netværksmetaanalyse er statistisk signifikante. 2 sammenstillinger vedrørende respons ud af 15 mulige baseret på metaanalyse er

statistisk signifikante. Tre SMD-estimer baseret på netværksmetaanalyse ud af 15 sammenstillinger er statistisk signifikante.

Kun sammenstillingen mellem escitalopram og citalopram udviser konsistent statistisk signifikans henover estimerne og kunne indikere at escitalopram effektmæssigt var bedre end citalopram. Forskellene mellem de to lægemidler vurderes imidlertid små.

Samlet konkluderes, at der er klinisk relevant effekt af de enkelte SSRI-lægemidler vurderet i forhold til ingen farmakologisk behandling, men der er ingen betydelige forskelle mellem lægemiddelstofferne vurderet som respons og gennemsnitlig ændring/reduktion i depressive symptomer fra udgangsværdi til afslutning af akutbehandling.

Remission

I vurderingen af individuelle SSRI-lægemidler over for placebo fandt Cipriani et al. 2018⁽⁵⁾ at alle lægemidler var statistisk signifikant bedre end placebo; citalopram (OR 1,37 [1,20;1,57]), escitalopram (OR 1,64 [1,47;1,83]), fluoxetin (OR 1,46 [1,34;1,60]), fluvoxamin (OR 1,66 [1,35;2,05]), paroxetin (OR 1,67 [1,53;1,82]) samt sertralin (OR 1,52 [1,34;1,73])⁽⁵⁾.

I tabel 2 anføres to OR-estimer i sammenstillingen mellem SSRI-lægemidler for remission. Estimerne er fra Cipriani et al. 2018⁽⁵⁾ og repræsenterer netværksmetaanalyse henholdsvis en metaanalyse.

Sertralin	0,85 [0,69;1,06]	1,11 [0,89;1,39]	0,92 [0,78;1,11]	1,04 [0,88;1,23]	0,97 [0,74;1,26]
	1,22 [0,71;2,10]	1,06 [0,68;1,68]	0,98 [0,62;1,54]	1,17 [0,86;1,60]	0,68 [0,34;1,36]
Escitalopram	1,30 [1,06;1,56]	1,08 [0,89;1,31]	1,22 [1,01;1,47]	1,13 [0,84;1,51]	
	1,51 [1,22;1,87]	1,04 [0,74;1,47]	1,00 [0,69;1,46]	n/a	
Citalopram	0,83 [0,68;1,03]	0,94 [0,77;1,15]	0,87 [0,65;1,17]		
	1,30 [0,65;2,63]	1,06 [0,70;1,62]	1,84 [0,72;5,00]		
Paroxetin	1,12 [0,98;1,29]	1,05 [0,81;1,35]			
	1,10 [0,89;1,36]	1,13 [0,50;2,46]			
Fluoxetin	0,93 [0,72;1,19]				
	0,85 [0,47;1,15]				
					Fluvoxamin

Tabel 2. OR-estimer samt Cr/CI for remission i sammenstilling mellem individuelle SSRI-lægemidler. Figuren skal læses fra venstre mod højre og ned. For hver sammenligning refererer første estimat til netværksmetaanalyse gengivet efter Cipriani et al. 2018(4), andet estimat metaanalyse er gengivet efter Cipriani et al. 2018(4).

Med undtagelse af sammenstillingen af escitalopram og citalopram viser ingen af sammenstillingerne mellem de enkelte lægemidler konsistente statistiske signifikante forskelle vurderet henover estimerne. De fundne forskelle mellem escitalopram og citalopram kunne indikere at escitalopram var favorabelt hvad angår remission. De statistisk signifikante forskelle er dog små og vurderes af specialistgruppen at være ikke-klinisk relevante.

Samlet konkluderes, at der er klinisk relevant effekt af de respektive SSRI-lægemidler hvad angår opnåelse af remission og vurderet i forhold til ingen behandling. Endvidere vurderes der ikke at være klinisk relevant forskel lægemiddelstofferne imellem i forhold til opnåelse af remission.

Ophør med behandling uanset årsag

Vurderingen af de respektive SSRI-lægemidler i forhold til placebo, viste i Cipriani et al. 2018 med undtagelse af fluoxetin ingen statistisk signifikant forskel mellem aktiv lægemiddelbehandling og placebobehandling. Sandsynligheden for ophør med behandling uanset årsag blev estimeret til at være 12 % lavere for fluoxetin sammenholdt med placebobehandling. De respektive estimater blev angivet som følger: sertralin (OR 0,96 [0,85;1,08]), escitalopram (0,90 [0,80;1,02]), citalopram (OR 0,94 [0,80;1,09]), paroxetin (OR [0,95 [0,87;1,03]), fluoxetin (OR 0,88 [0,80;0,96]) samt fluvoxamin (OR 1,10 [0,91;1,33])⁽⁵⁾.

I tabel 3 anføres OR-estimater i sammenstillingen mellem SSRI-lægemidler i forhold til ophør med behandling uanset årsag. Estimaterne er fra Cipriani et al. 2018⁽⁵⁾ og repræsenterer netværksmetaanalyse henholdsvis en metaanalyse.

Sertralin	1,13 [0,89;1,45]	1,03 [0,81;1,35]	0,94 [0,78;1,13]	0,99 [0,82;1,19]	0,81 [0,61;1,06]
	0,92 [0,61;1,45]	1,61 [0,97;2,68]	1,15 [0,72;1,80]	0,86 [0,61;1,16]	0,44 [0,17;1,05]
Escitalopram	0,92 [0,70;1,18]	0,83 [0,67;1,03]	0,87 [0,70;1,09]	0,87 [0,70;1,09]	0,71 [0,53;0,96]
	0,88 [0,67;1,16]	0,86 [0,59;1,26]	0,89 [0,62;1,28]	n/a	
Citalopram	0,91 [0,71;1,17]	0,96 [0,76;1,12]	0,78 [0,57;1,06]		
	0,91 [0,50;1,71]	1,15 [0,77;1,74]	0,69 [0,35;1,34]		
Paroxetin	1,05 [0,91;1,20]	0,86 [0,67;1,11]			
	1,05 [0,87;1,26]	0,74 [0,39;1,40]			
Fluoxetin	0,82 [0,64;1,04]				
	0,85 [0,47;1,59]				
					Fluvoxamin

Tabel 3. OR-estimater samt CrI/CI for ophør med behandling uanset årsag i sammenstilling mellem individuelle SSRI-lægemidler. Figuren skal læses fra venstre mod højre og ned. For hver sammenligning refererer første estimat til netværksmetaanalyse gengivet efter Cipriani et al. 2018(4), andet estimat metaanalyse er gengivet efter Cipriani et al. 2018(4).

Gennemgang af estimaterne viser ingen statistisk signifikante konsistente forskelle henover estimaterne. Samlet vurderes der ikke at være klinisk relevant forskel lægemiddelstofferne imellem i hvad angår ophør med behandling uanset årsag.

Tilbagefald – forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission

En metaanalyse publiceret i 2015 inkluderede 72 studier, hvor behandlede som opnåede remission ved antidepressiv lægemiddelbehandling, efterfølgende blev randomiseret til fortsat behandling med det pågældende antidepressivum eller placebo med gennemsnitlig 8 måneders opfølgning. Tilbagefald blandt behandlede med antidepressiva analyseret under ét androg i gennemsnit 23 %, mens tilbagefald i gennemsnit var 49 % blandt placebobehandlede. Risikoen for tilbagefald efter opnået remission blev i metaanalysen angivet som 90 % højere blandt placebobehandlede (RR 1,90 [1,73;2,08])⁽⁶⁾

Metaanalysen adresserede endvidere effekten af langtidsbehandling i de 37 studier, som havde opfølgning ud over et år (i gennemsnit 27 måneder). Også her var risikoen for tilbagefald blandt placebobehandlede højere end risikoen for tilbagefald ved behandling med antidepressiva (RR 2,03 [1,80;2,28])⁽⁶⁾.

Resultaterne fra metaanalysen⁽⁶⁾ er i tråd med en tidligere ofte citeret metaanalyse fra 2003⁽⁷⁾ baseret på 31 undersøgelser, hvoraf 13 havde en varighed over et år. Et specifikt estimat for SSRI versus placebo anføres ikke i denne metaanalyse, men i 10 inkluderede studier som omfatter SSRI vurderet i forhold til placebo angives en tilbagefaldsrate for SSRI på 15 % (156 ud af 1.034) samt en tilbagefaldsrate for placebo på 37 % (385 ud af 1.046).

De anførte metanalyser hviler på undersøgelser, hvor randomisering efter opnået remission enten skete til videreførelse af eksisterende behandling eller til placebo, hvorfor resultaterne kun kan overføres til patienter, der efter opnået remission på et af de undersøgte antidepressiva fortsætter med det pågældende lægemiddel. Endvidere kan resultaterne ikke overføres til patienter, som sættes i langtidsbehandling med et antidepressivum som ikke er forbundet med remission hos den pågældende patientpopulation eller til patienter som sættes i behandling efter en periode med remission, hvor der ikke er givet medicinsk behandling.

Imidlertid findes der en undersøgelse, som via dens design har undgået disse forbehold med hensyn til generaliserbarhed af resultaterne. Undersøgelsen har som det primære formål at dokumentere en forebyggende effekt af sertralin på en ny episode af depression efter opnåelse af fuld remission. I denne undersøgelse inkluderedes patienter med tilbagevendende depression, som i indexepisoden havde opnået remission uanset type af antidepressiv behandling fraset sertralin. Efter inklusion gennemgik alle inkluderede en initial enkeltblind 2 måneders "wash out" med placebo. Patienter som fortsat var i remission blev randomiseret til 18 måneders dobbeltblindt opfølgning med enten fortsat placebo, 50 mg sertralin eller 100 mg sertralin⁽⁸⁾.

I alt 99 patienter indgik i placebogruppen, hvor 33 (33 %) fik en ny episode af depression. 95 patienter blev randomiseret til 50 mg sertralin dagligt og 16 (17 %) fik en ny episode af depression. 94 patienter blev randomiseret til 100 mg sertralin dagligt og 16 (17 %) fik en ny episode af depression. Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem 50 mg og 100 mg sertralin dagligt. Det anføres i undersøgelsen at den statistiske signifikante relative risiko for ny episode af depression blandt sertralinbehandlede var omtrent halvdelen i forhold til placebobehandlede⁽⁸⁾.

Seksuelle bivirkninger

En netværksmetaanalyse undersøger SSRI-lægemiddelstoffer over for hinanden med hensyn til seksuelle bivirkninger vurderet som ét samlet udfald⁽⁹⁾. Det refererede review angav ikke seksuelle bivirkninger i relation til placebobehandling.

Der blev fundet statistisk signifikant forskel mellem escitalopram og fluoxetin således at sandsynligheden for seksuelle bivirkninger er højere for escitalopram end fluoxetin (OR 2,70 [1,18;7,69]). Ligeledes blev der fundet statistisk signifikant højere sandsynlighed for seksuelle bivirkninger for paroxetin i forhold til fluoxetin (OR 3,86 [1,44;8,40]).

I vurderingen af sertralin blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem sertralin og henholdsvis; escitalopram (OR 0,79 [0,39;1,54]), citalopram (OR 0,96 [0,30;2,32]), paroxetin (OR 0,68 [0,30;1,35]), fluoxetin (OR 2,44 [0,94;5,26]) samt fluvoxamin (OR 2,59 [0,53;7,98]). Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem escitalopram vurderet overfor; citalopram (OR 1,31 [0,41;3,15]), paroxetin (OR 0,79 [0,39;2,00]) og fluvoxamin (OR 2,08 [0,63;12,5]). Ligeledes blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem citalopram og

fluoxetin (OR 2,17 [0,76;9,09]), mellem citalopram og paroxetin (OR 0,64 [0,24;2,44]) samt mellem citalopram og fluvoxamin (OR 1,69 [0,46;12,5]). Netværksmetaanalysen fandt endelig ikke statistisk signifikant forskel mellem paroxetin og fluvoxamin (OR 4,08 [0,81;12,73]) samt mellem fluoxetin og fluvoxamin (OR 0,67 [0,20;4,17]).

Fluoxetin udkommer i enkelte sammenstillinger med mindre risiko for udvikling af seksuelle bivirkninger, men overordnet vurderet er fundene ikke konsistente i forhold til øvrige sammenstillinger og specialistgruppen er af den opfattelse at fundene bør fortolkes med forbehold. Det er specialistgruppens vurdering, at fundene ikke giver anledning til at rangordne de forskellige SSRI-lægemidler som dermed opfattes som sidestillede i forhold til risiko for seksuelle bivirkninger. Endvidere er det specialistgruppens vurdering og kliniske erfaring at SSRI-lægemiddelstofferne giver anledning til flere seksuelle bivirkninger i forhold til ingen farmakologisk behandling.

Suicidalitet

”Suicidalitet” defineret som et sammensat mål bestående af gennemført selvmord, selvmordsforsøg, forberedende selvmordsadfærd og selvmordstanker belyses i en metaanalyse af studier omhandlende voksne⁽¹⁰⁾.

For alle antidepressiva under ét hvilket bl.a. omfattede SSRI, SNRI og TCA blev der for ”major depression” og for voksne over 25 år ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem antidepressiva og placebo (OR 0,85 [0,67;1,07])⁽¹⁰⁾.

For patientpopulationen af voksne over 25 år diagnosticeret inden for den uspecificerede kategori ”psychiatric disorders” blev der i forhold til placebo fundet følgende. Der var statistisk signifikant mindre suicidalitet blandt sertralinbehandlede (OR 0,51 [0,29;0,91]). Estimatet er baseret på 18 tilfælde af suicidalitet ud af 6.363 (0,3 %) behandlet med sertralin over for 28 tilfælde af suicidalitet ud af 5.081 (0,6%) placebobehandlede. Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i vurderingen af escitalopram (OR 2,44 [0,90;6,63]) baseret på 10 tilfælde ud af 3.130 (0,3 %) escitaloprambehandlede og 5 tilfælde ud af 2.604 (0,2 %) placebobehandlede. Der blev ligeledes ikke fundet statistisk signifikant forskel i sammenstillingen mellem citalopram (OR 2,11 [0,90;4,94]) og placebo. Det anførte estimat beror på 24 tilfælde i gruppen af 2.661 (0,9 %) personer behandlet med citalopram og 7 tilfælde blandt 1.371 (0,5 %) placebobehandlede. Endvidere blev der for paroxetin ikke fundet statistisk signifikant forskel i forhold til placebo (OR 0,93 [0,62;1,42]). Blandt 9.919 behandlet med paroxetin blev der observeret 50 tilfælde (0,5 %), mens der blandt 6.972 placebobehandlede blev observeret 29 tilfælde (0,4 %). Der blev fundet statistisk signifikant mindre suicidalitet ved fluoxetin (OR 0,71 [0,52;0,99]) – 81 tilfælde af suicidalitet ud af 7.180 (1,1 %) behandlet med fluoxetin overfor 67 tilfælde af suicidalitet ud af 4.814 (1,4 %) placebobehandlede. Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i vurderingen af fluvoxamin (OR 1,25 [0,66;2,39]). I denne sammenstilling blev der observeret 22 tilfælde ud af 2.187 (1,0 %) behandlet med fluvoxamin og 13 tilfælde blandt 1.828 (0,7 %) placebobehandlede⁽¹⁰⁾.

Det er specialistgruppens vurdering, at der ikke er belæg for øget risiko for suicidalitet og herunder selvmordsadfærd blandt voksne brugere over 25 år som anvender SSRI-lægemidler. Det har ikke været muligt at belyse sammenstillingen af lægemidlerne imellem. Indirekte sammenlignet og baseret på ovenstående estimater er det specialistgruppens vurdering, at til trods

for, at sertralin og fluoxetin statistisk signifikant reducerede sandsynligheden for at differenciere mellem de forskellige SSRI-lægemidler.

QTc-forlængelse

Produktresumé for sertralin, escitalopram og citalopram anfører at lægemiddelstofferne hver især er blevet undersøgt i dobbeltblindede placebokontrollerede studier blandt raske (jævnfør fodnote om ”The Thorough QT/QTc study”). For alle stoffer anføres at der blev fundet dosisafhængig QTc-forlængelse. Produktresumé for paroxetin, fluoxetin henholdsvis fluvoxamin omtaler ikke systematiske studier på raske personer som afdækker eventuelle QTc-problematikker.

En metaanalyse⁽¹¹⁾ som adresserede QTc-forlængelse ved SSRI-lægemidler fandt statistisk signifikant QTc-forlængelse i forhold til placebo for sertralin på 3,00 millisekunder ([2,95;3,05]), escitalopram gav anledning til forlængelse på 7,27 millisekunder ([3,78;10,83]) samt citalopram 10,58 millisekunder ([3,93;17,23]) – 95 % konfidensintervaller angivet i parentes. Der blev ikke fundet nogen statistisk signifikant association for paroxetin, fluoxetin henholdsvis fluvoxamin og QTc-forlængelse. Citalopram gav statistisk signifikant større QTc-forlængelse sammenholdt med sertralin, paroxetin og fluvoxamin. Der var ikke statistisk signifikant forskel mellem citalopram og escitalopram samt mellem citalopram og fluoxetin. 14 studier ligger til grund for estimerne – sertralin (1), escitalopram (3), citalopram (5), paroxetin (2), fluoxetin (2) og fluvoxamin (1). Metaanalysen understøtter at sertralin, escitalopram såvel som citalopram er associeret med dosisafhængig QTc-forlængelse. På baggrund af estimerne fra metaanalysen er det imidlertid ikke muligt at rangordne de enkelte lægemiddelstoffer, da doserne i de inkluderede studier ikke er sammenlignelige, såvel som at de inkluderede patientpopulationer ikke er konsistent sammenlignelige.

Det er specialistgruppens opfattelse at potentiel QTc-forlængelse ved brug af SSRI-lægemidler i almindelighed er underbelyst. Det er således specialistgruppens vurdering at QTc-forlængelse ikke kan udelukkes for nogen af lægemiddelstofferne sertralin, escitalopram, citalopram, paroxetin, fluoxetin og fluvoxamin. Hertil kommer, at en additiv effekt kan forekomme når SSRI kombineres med lægemidler med kendt QTc-forlængende effekt. Derudover kan lægemidlerne ved tilstedeværelse af risikofaktorer potentielt give anledning til QTc-forlængelse fx ved hjertesygdom. Sundhedsstyrelsen anbefaler derfor, at patientens kardiale risikoprofil vurderes 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⁽¹⁾ og en vurdering af at alle SSRI-lægemidler kan medføre risiko for proarytmi.

Interaktioner

Anvendelse af SSRI-lægemidler er forbundet med interaktioner knyttet til enzymer i det hepatiske cytokrom P450 (CYP) metaboliske system, hvor lægemidlerne enten er substrater for og/eller inhiberer et givent enzym. Lægemiddelstofferne inhiberer CYP-enzymene i varierende grad og har således forskelligt interaktionspotentiale. Enzymhæmning kan føre til klinisk relevant interaktion med lægemidler som metaboliseres af de respektive CYP-enzymene. NICE-guideline for ”recognition and management” af depression blandt voksne anfører at paroxetin, fluoxetin samt fluvoxamin ved anvendelse har højere tendens til at fremkalde interaktioner end øvrige

SSRI-lægemiddelstoffer⁽¹²⁾. Paroxetin og fluoxetin er potente hæmmere af CYP2D6. I almindelighed gælder derfor at forsigtighed bør udvises ved brug af paroxetin henholdsvis fluoxetin og samtidig brug af lægemidler som omsættes i CYP2D6, idet hæmning af CYP2D6 kan give anledning til forhøjet blodkoncentration af lægemidler som omsættes gennem CYP2D6. Fluvoxamin er en potent hæmmer af CYP1A2. Enzympåvirkning må forventes i hele behandlingsperioden. Der henvises endvidere til lægemidlernes produktresumer.

Relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler

- For alle SSRI-lægemidler gælder at samtidig anvendelse af monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) er kontraindiceret grundet risiko for udvikling af serotonergt syndrom
- Der bør udvises forsigtighed ved kombinationen af tramadol og SSRI-lægemidler som hæmmer CYP2D6 og dermed omsætningen af tramadol til aktiv metabolit, i det uomdannet tramadol øger risikoen for serotonergt syndrom
- QTc;
 - Citalopram og escitalopram er kontraindiceret hos patienter med kendt QT-intervalforlængelse eller medfødt langt QT-syndrom
 - Sertralin, paroxetin, fluoxetin og fluvoxamin bør ikke anvendes hos patienter med kendt QT-intervalforlængelse eller medfødt langt QT-syndrom
 - Citalopram og escitalopram er kontraindiceret i kombination med lægemidler som er kendt for at forlænge QT-intervallet idet risikoen for QT-forlængelse forhøjes
 - Sertralin, paroxetin, fluoxetin og fluvoxamin bør ikke kombineres med samtidig anvendelse af lægemidler, der er kendt for at forlænge QT-intervallet idet risikoen for QT-forlængelse forhøjes
- Opmærksomheden henledes på risikoen for hyponatriæmi blandt ældre og ikke mindst i forbindelse med behandling med diuretika

Sammenfatning og rekommandationer

På det foreliggende grundlag vurderer specialistgruppen at der er klinisk relevant effekt, i den akutte behandling af unipolar depression hos voksne over 25 år, af de i Danmark markedsførte SSRI-lægemiddelstoffer. NNT for de 6 lægemiddelstoffer opgjort som akutrespons ligger i intervallet 7-10 og med en antaget placeboresponsrate på 37,5%.

SSRI-lægemidler har tilbagefaldsforebyggende effekt. Der findes ingen indbyrdes kliniske relevante forskelle mellem de enkelte lægemiddelstoffer i forhold til respons, remission og tilbagefaldsforebyggende effekt.

Alle 6 vurderede SSRI-lægemidler har kliniske relevante seksuelle bivirkninger. Der vurderes ikke at være forskelle mellem de enkelte lægemidler i forhold til risiko for udvikling af seksuelle bivirkninger.

På det foreliggende grundlag, er der ikke vist øget risiko for suicidalitet ved behandling med SSRI og herunder risiko for fuldbyrdet selvmord samt selvmordsadfærd hos voksne patienter over 25 år.

Det er specialistgruppens vurdering at QTc-forlængelse ikke kan udelukkes for nogle af SSRI-lægemiddelstofferne. På det foreliggende grundlag er det ikke muligt at rangordne de respektive SSRI-lægemiddelstoffer i forhold til risiko for QTc-forlængelse. Specialistgruppen

vrderer samtidig, at risikoen for forlænget QT-interval potentielt stiger ved øgning af dosis samt ved tilstedeværelse af risikofaktorer som hjertesygdom og samtidig brug af lægemidler med kendt QTc-forlængende effekt.

Det er specialistgruppens vurdering i tråd med guideline fra NICE⁽¹²⁾ at sertralin, escitalopram og citalopram i klinisk praksis giver anledning til færre interaktioner end paroxetin, fluoxetin henholdsvis fluvoxamin.

SSRI		
Lægemiddel	Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval	Kommentarer
Rekommanderet		
Sertralin	50 mg (50 mg – 100 mg)	NNT for sertralin er estimeret til 8. Opmærksomhed henledes på risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval
Escitalopram	10 mg (10 mg – 20 mg)	NNT for escitalopram er estimeret til 8. Opmærksomhed henledes på risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval
Citalopram	20 mg (20 mg – 40 mg)	NNT for citalopram er estimeret til 10. Opmærksomhed henledes på risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Fluoxetin	20 mg (20 mg – 40 mg)	NNT for fluoxetin er estimeret til 10. Patienter som ikke responderer tilfredsstillende på rekommanderede lægemidler kan forsøges behandlet med fluoxetin Opmærksomhed henledes på potentielle interaktioner samt risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval
Paroxetin	20 mg (20 mg – 40 mg)	NNT for paroxetin er estimeret til 7. Patienter som ikke responderer tilfredsstillende på rekommanderede lægemidler kan forsøges behandlet med paroxetin Opmærksomhed henledes på potentielle interaktioner samt risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval
Fluvoxamin	100 mg (100 mg – 200 mg)	NNT for fluvoxamin er estimeret til 8. Patienter som ikke responderer tilfredsstillende på rekommanderede lægemidler kan forsøges behandlet med fluvoxamin

		Opmærksomhed henledes på potentielle interaktioner samt risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval
--	--	---

Serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI)

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval
Venlafaxin (depotkapsler/tabletter)	75 mg (75 mg-300 mg)
Duloxetin (enterokapsler)	60 mg (60 mg-120 mg)

Virkningsmekanisme

SNRI-lægemidler virker gennem en dual-aktion-mekanisme. SNRI virker ved at hæmme genoptagelsen af serotonin samt noradrenalin fra den synaptiske spalte og ind i det præsynaptiske neuron gennem inhibering af serotonintransportøren henholdsvis noradrenalintransportøren.

Evidensgennemgang

Netværksmetaanalysen publiceret 2018 af Cipriani et al.⁽⁵⁾ anvendes til vurdering af respons, remission og frafald uden angivet årsag for venlafaxin og duloxetin imellem såvel som de to lægemiddelstoffer i forhold til placebo.

Tilbagefald besvares gennem en metaanalyse fra 2015⁽⁶⁾ som vurderer tilbagefald af antidepressiva under ét og/eller som gruppe efter opnået remission i forhold til ingen farmakologisk behandling. Der henvises endvidere til gennemgang under SSRI. Det har ikke været muligt at identificere systematiske review som eksplicit adresserer venlafaxin henholdsvis duloxetin enkeltvis i forhold til placebo såvel som relativt til hinanden i forhold til forebyggelse af tilbagefald.

Det har ikke været muligt at identificere systematiske review som kunne belyse effekten af SNRI-lægemidler vurderet som hvert enkelt stof på suicidalitet – og sammenholdt med placebo. En metaanalyse belyser effekten af antidepressiva og herunder SNRI-lægemiddelstoffer på suicidalitet defineret som et sammensat mål bestående af gennemført selvmord, selvmordsforsøg, forberedende selvmordsadfærd og selvmordstanker⁽¹⁰⁾.

Et systematisk review og netværksmetaanalyse vedrørende seksuel dysfunktion blev derudover identificeret ved den systematiske litteraturgennemgang⁽⁹⁾.

SNRI-lægemedlers QTc-forlængende effekt gengives efter gældende produktinformationer (produktresuméer og godkendelsesrapporter). Det har ikke været muligt, at identificere metaanalyser som anfører estimater for potentielt QTc-forlængelse ved anvendelse af venlafaxin henholdsvis duloxetin.

Effekt

Cipriani et al. 2018 finder at venlafaxin og duloxetin begge er statistisk signifikant bedre end placebo; venlafaxin (OR 1,78 [1,61;1,96] og duloxetin (OR 1,85 [1,66;2,07])⁽⁵⁾. Baseret på en antaget placebo-respons-rate på 37,5% svarer dette til NNT 7 for begge lægemidler. SMD for venlafaxin blev vurderet til -0,33 [-0,39;-0,28] og duloxetin -0,37 [-0,44;-0,31].

I sammenligningen mellem venlafaxin og duloxetin i forhold til respons blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel (OR 1,04 [0,82;1,30])⁽⁵⁾. Den statistisk ikke signifikante SMD i sammenstillingen mellem venlafaxin og duloxetin blev estimeret til 0,04 [-0,04;0,12]. Specialistgruppen vurderer at der ikke er klinisk relevant forskel i effekt mellem de to lægemiddelstoffer i forhold til ingen farmakologisk behandling.

Remission

Cipriani et al. 2018 finder at venlafaxin og duloxetin hver især er statistisk signifikant bedre end placebo i forhold til opnåelse af remission; venlafaxin (OR 1,70 [1,54;1,89] og duloxetin (OR 1,78 [1,59;1,99])⁽⁵⁾.

Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i forhold til remission mellem venlafaxin og duloxetin (OR 0,97 [0,76;1,25])⁽⁵⁾.

Ophør med behandling uanset årsag

Cipriani et al. 2018 finder ingen statistisk signifikant forskel for venlafaxin såvel som duloxetin vurderet over for placebo i forhold til ophør med behandling uanset årsag. De respektive anførte estimater er; venlafaxin (OR 1,04 [0,93;1,15]) henholdsvis duloxetin (OR 1,09 [0,96;1,23])⁽⁵⁾.

I sammenstillingen mellem de to lægemiddelstoffer blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem venlafaxin og duloxetin (OR 0,95 [0,82;1,11])⁽⁵⁾.

Tilbagefald – forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission

Der henvises til gennemgang under SSRI-lægemedler, hvor tilbagefald belyses med henvisning til metaanalyse som omfatter antidepressiva som ét samlet og vurderet over for placebo. Denne metaanalyse inkluderede studier med SNRI om end få. Det anføres i metaanalysen at alle lægemiddelgrupper omfattes af analysen og herunder at SNRI er statistisk signifikant bedre end placebo i forhold til forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission⁽⁶⁾.

QTc-forlængelse

Produktresumé for venlafaxin anfører, at QT-forlængelse knytter sig til anvendelsen af venlafaxin^d. Produktresumé for duloxetin anfører ingen QT-forlængelse knyttet til duloxetin.

^d Der henvises til Sundhedsstyrelsens vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler med hensyn til QTc-forlængelse

Seksuelle bivirkninger

Et systematisk review med netværksmetaanalyse fandt ingen statistisk signifikant forskel mellem venlafaxin og duloxetin (OR 0,65 [0,22;1,51])⁽⁹⁾. Det er specialistgruppens erfaring at begge lægemiddelstoffer er forbundet med seksuelle bivirkninger.

Det refererede review angav ikke seksuelle bivirkninger i relation til placebobehandling.

Suicidalitet

”Suicidalitet” defineret som et sammensat mål bestående af gennemført selvmord, selvmordsforsøg, forberedende selvmordsadfærd og selvmordstanker belyses i en metaanalyse af studier omhandlende voksne⁽¹⁰⁾.

For alle antidepressiva hvilket bl.a. omfattede SSRI, SNRI of TCA blev der for ”major depression” ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem antidepressiva og placebo (OR 0,85 [0,67;1,07])⁽¹⁰⁾.

For den samlede uspecificerede population ”psychiatric disorders” blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem venlafaxin og placebo (OR 0,71 [0,44;1,16]) henholdsvis duloxetin og placebo (OR 0,88 [0,47;1,63])⁽¹⁰⁾. Estimatet for venlafaxin er baseret på 29 (0,5 %) tilfælde ud af 5.593 behandlet med venlafaxin samt 30 (0,8 %) ud af 3.904 placebobehandlede. Estimatet vedrørende duloxetin er baseret på 25 (1,1 %) tilfælde blandt 2.327 duloxetinbehandlede samt 18 (1,2 %) tilfælde blandt 1.460 placebobehandlede.

På baggrund af den forhåndenværende evidens er det specialistgruppens vurdering, at der ikke er belæg for øget risiko for suicidalitet og herunder selvmordsadfærd blandt voksne brugere over 25 år som anvender SNRI-lægemidlerne venlafaxin henholdsvis duloxetin.

Interaktioner

Anvendelse af SNRI-lægemidler kan være forbundet med interaktioner knyttet til enzymer i det hepatiske cytokrom P450 (CYP) metaboliske system, hvor lægemidlerne enten er substrater for og/eller inhiberer et givent enzym. Duloxetin hæmmer CYP2D6 og metaboliseres bl.a. af CYP1A2. Venlafaxin metaboliseres af CYP2D6 til aktive metabolitter og venlafaxin metaboliseres endvidere af CYP3A4.

Relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler

- For venlafaxin såvel duloxetin gælder at samtidig anvendelse af monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) er kontraindiceret grundet risiko for udvikling af serotonergt syndrom
- Der bør udvises forsigtighed ved kombinationen af duloxetin og tramadol i det uomdannede tramadol som følge af duloxetins hæmning af CYP2D6 øger risikoen for serotonergt syndrom
- Samtidig brug af lægemidler med kendt QT-forlængende effekt bør undgås ved brug af venlafaxin.
- For venlafaxin og duloxetin gælder at forsigtighed skal udvises ved nedsat lever- såvel som nyrefunktion – med eventuel dosisjustering

- Venlafaxin henholdsvis duloxetin må ikke opstartes i patienter med ukontrolleret hypertension
- Opmærksomheden henledes på risikoen for hyponatriæmi blandt ældre og ikke mindst i forbindelse med behandling med diuretika

Sammenfatning og rekommandationer

På det foreliggende grundlag vurderer specialistgruppen, at der er klinisk relevant effekt af venlafaxin såvel som duloxetin i behandling af unipolar depression hos voksne over 25 år i den akutte fase. Begge lægemidler har endvidere tilbagefaldsforebyggende effekt og der findes ingen klinisk relevant forskel mellem de to lægemiddelstoffer. QTc-forlængelse er knyttet til venlafaxin og anvendelsen af venlafaxin skal ske under hensyntagen til eventuel kardio-vaskulær problematik og øvrig lægemiddelanvendelse. Duloxetin hæmmer CYP2D6 og kan potentielt give anledning til væsentlige interaktioner. Begge lægemidler skal anvendes med forsigtighed ved nedsat lever- og eller nyrefunktion.

SNRI		
Lægemiddel	Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval	Kommentarer
Rekommanderet		
Venlafaxin	75 mg (75 mg – 300 mg)	NNT for venlafaxin er estimeret til 7. Opmærksomheden henledes til potentiel QTc-forlængelse samt forsigtighed ved nedsat lever- og/eller nyrefunktion
Duloxetin	60 mg (60 mg – 120 mg)	NNT for duloxetin er estimeret til 7. Opmærksomheden henledes til potentielle interaktioner samt forsigtighed ved nedsat lever- og/eller nyrefunktion

Noradrenalin og specifikke serotonin-antidepressiva (NaSSA)

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval
Mirtazapin (tablet, smeltetablet)	15 mg (15 mg – 45 mg)
Mianserin (tablet)	30 mg (30 mg – 90 mg)

Virkningsmekanisme

Mirtazapin såvel som mianserin virker præ- og postsynaptisk ved at blokerer α_2 -receptorer, serotoninreceptorerne 5-HT₂ og 5-HT₃ samt histaminreceptoren H₁. Mianserin blokerer endvidere α_1 -receptorer. Dermed stimuleres syntese og frigørelse af noradrenalin og serotonin.

Evidensgennemgang

Cipriani et al. 2018⁽⁵⁾ vurderer mirtazapin versus placebo i forhold til respons, remission og ophør med behandling uanset årsag. Det har ikke været muligt at identificere systematiske review som belyser sammenstillingen af mirtazapin og mianserin i forhold til de udvalgte outcomes, endsige mianserin i forhold til placebo. For suicidalitet gælder at en metaanalyse belyser effekten af antidepressiva og herunder mirtazapin og mianserin på suicidalitet defineret som et sammensat mål bestående af gennemført selvmord, selvmordsforsøg, forberedende selvmordsadfærd og selvmordstanker⁽¹⁰⁾.

Effekt

Mirtazapin blev i Cipriani et al. 2018 fundet statistisk signifikant bedre end placebo og sandsynligheden for respons blev vurderet til at være 89 % højere (OR 1,89 [1,64;2,20])⁽⁵⁾. Baseret på en antaget placebo-respons-rate på 37,5% svarer dette til NNT 6 for mirtazapin. SMD for mirtazapin blev estimeret til -0,37 [-0,45;-0,28].

Remission

Mirtazapin blev i Cipriani et al. 2018 fundet statistisk signifikant bedre end placebo og sandsynligheden for remission blev vurderet til at være 66 % højere (OR 1,66 [1,41;1,95])⁽⁵⁾.

Ophør med behandling uanset årsag

Cipriani et al. 2018 anfører ingen statistisk signifikant forskel mellem mirtazapin og placebo i forhold til ophør uanset årsag (OR 0,99 [0,85;1,15])⁽⁵⁾.

Tilbagefald – forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission

Det har ikke været muligt at identificere systematiske review som belyser forebyggelse af tilbagefald ved mirtazapin henholdsvis mianserin.

QTc-forlængelse

Ved litteratursøgning har ikke været muligt, at identificere fx metaanalyser som belyser potentielt QTc-forlængelse ved anvendelse af mirtazapin samt mianserin. Produktresumer for begge lægemidler anfører ingen information om potentiel QT-problematik.

Seksuelle bivirkninger

Det har ikke været muligt at identificere systematiske review som belyser seksuelle bivirkninger ved mirtazapin henholdsvis mianserin. Det er imidlertid specialistgruppens erfaring, at begge lægemidler generelt er forbundet med få seksuelle bivirkninger.

Suicidalitet

”Suicidalitet” defineret som et sammensat mål bestående af gennemført selvmord, selvmordsforsøg, forberedende selvmordsadfærd og selvmordstanker belyses i en metaanalyse af studier omhandlende voksne⁽¹⁰⁾.

For alle antidepressiva hvilket bl.a. omfattede SSRI, SNRI og TCA blev der for ”major depression” ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem antidepressiva og placebo (OR 0,85 [0,67;1,07])⁽¹⁰⁾.

For den samlede uspecificerede population ”psychiatric disorders” blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem mirtazapin og placebo (OR 0,91 [0,34;2,78]) henholdsvis mianserin og placebo (OR 1,00 [0,06;16,8])⁽¹⁰⁾. Estimatet for mirtazapin hidrører fra 8 (0,8 %) tilfælde ud af 1.016 behandlet med mirtazapin samt 6 (0,9 %) tilfælde blandt 644 som har modtaget placebobehandling. Estimatet for mianserin baserer sig på 1 (3,5 %) tilfælde blandt 28 mianserinbehandlede og 1 (3,5 %) tilfælde blandt 28 behandlet med placebo.

På baggrund af den forhåndenværende evidens er det specialistgruppens vurdering, at der ikke er belæg for øget risiko for suicidalitet og herunder selvmordsadfærd blandt voksne brugere over 25 år som anvender mirtazapin henholdsvis mianserin.

Interaktioner

Anvendelse af mirtazapin henholdsvis mianserin kan være forbundet med interaktioner knyttet til enzymer i det hepatiske cytokrom P450 (CYP) metaboliske system, hvor lægemidlerne enten er substrater for og/eller inhiberer et givent enzym. Mirtazapin metaboliseres af CYP3A4. Mianserin metaboliseres af CYP2D6.

Relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler

- Mirtazapin såvel som mianserin er kontraindiceret ved samtidig brug af monoaminoxidasehæmmere (MAO) grundet risiko for udvikling af serotonergt syndrom
- Mirtazapins såvel mianserins clearance kan være nedsat hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion
- Ortostatisk hypotension kan forekomme ved begge lægemidler især hos ældre
- Forsigtighed bør udvises ved samtidig brug af mirtazapin og lægemidler med virkning på serotonin-systemet
- Mirtazapin kan øge den sederende effekt af benzodiazepiner og andre sederende lægemidler

Sammenfatning og rekommandationer

På baggrund af den foreliggende evidens er det er specialistgruppens vurdering, at mirtazapin kan anvendes i behandling af unipolar depression hos voksne over 25 år. Det har ikke været muligt at belyse mianserin i forhold til de fokuserede spørgsmål – undtaget QTc-forlængelse og suicidalitet. Det er specialistgruppens vurdering, at anvendelsen af mianserin i praksis medfører flere bivirkninger og potentielle interaktioner sammenholdt med mirtazapin og specialistgruppen anbefaler kun mianserin i særlige tilfælde som monoterapi i behandlingen af unipolar depression hos voksne over 25 år.

NaSSA		
Lægemiddel	Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval	Kommentarer
Rekommanderet		
Mirtazapin	15 mg (15 mg – 45 mg)	NNT for mirtazapin er estimeret til 6.
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Mianserin	30 mg (30 mg – 90 mg)	Det har ikke været muligt at estimere NNT for mianserin. Det er har ikke været muligt at belyse alle fokuserede spørgsmål vedrørende mianserin, og herunder respons af mianserin i forhold til ingen farmakologisk behandling. Mianserin kan forsøges anvendt i de tilfælde, hvor mirtazapin ikke kan anvendes eller ikke har givet tilfredsstillende effekt

Noradrenalin-genoptagelseshæmmere (NaRI)

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval
Reboxetin (tablet)	8 mg (8 mg – 12 mg)

Virkningsmekanisme

Reboxetin virker ved at hæmme genoptagelsen af noradrenalin fra den synaptiske spalte og ind i det presynaptiske neuron gennem inhibering af noradrenalingenoptagelsen.

Evidensgennemgang

Reboxetin er omfattet af det systematiske review og dertilhørende netværksmetaanalyse gengivet i Cipriani et al. 2018⁽⁵⁾. Respons, remission og ophør med behandling uanset årsag belyses med henvisning hertil.

Effekt

Der blev fundet statistisk signifikant forskel mellem reboxetin og placebo i forhold til respons (OR 1,37 [1,16;1,63])⁽⁵⁾. Baseret på en antaget placebo-respons-rate på 37,5 % svarer dette til NNT lig 13. SMD blev estimeret til -0,17[-0,26;-0,08].

Remission

Der blev fundet statistisk signifikant forskel mellem reboxetin og placebo (OR 1,23 [1,03;1,46])⁽⁵⁾.

Ophør med behandling uanset årsag

Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem reboxetin og placebobehandling (OR 1,16 [0,96;1,40])⁽⁵⁾.

Tilbagefald – forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission

Det har ikke været muligt at identificere systematiske review som belyser forebyggelse af tilbagefald ved reboxetin.

QTc-forlængelse

Ved litteratursøgning har ikke været muligt, at identificere fx metaanalyser som belyser potentielt QTc-forlængelse ved anvendelse af reboxetin. Produktresumé for reboxetin anfører ingen information om potentiel QT-problematik.

Seksuelle bivirkninger

Det har ikke været muligt at identificere systematiske review som belyser seksuelle bivirkninger ved reboxetin.

Suicidalitet

Det har ikke været muligt at identificere systematiske review som belyser suicidalitet ved reboxetin.

Interaktioner

Reboxetin metaboliseres via CYP3A4 og samtidig brug af lægemidler som inhiberer/inducerer CYP3A4 kan ændre koncentrationen af reboxetin.

Relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler

- Reboxetin bør anvendes med særlig forsigtighed ved samtidig brug af lægemidler med blodtryksnedsættende effekt

Sammenfatning og rekommandationer

Der er klinisk relevant effekt af reboxetin i behandling af unipolar depression hos voksne over 25 år vurderet på behandlingsrespons. Med en beregnet NNT på 13 vurderes behandlingseffekten imidlertid at være beskednen. Flere outcome (udfald) kunne ikke belyses i forbindelse med den foreliggende evidensgennemgang. Ikke mindst vurderes det, at sikkerheden og patientrelevante bivirkninger ved reboxetin ikke er tilstrækkeligt belyst.

NaRI		
Lægemiddel	Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval	Kommentarer
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Reboxetin (tablet)	8 mg (8 mg – 12 mg)	NNT for reboxetin er estimeret til 13. Reboxetin har klinisk relevant effekt, men effekten er beskeden. Sikkerheden og patientrelevante bivirkninger ved reboxetin ikke er tilstrækkeligt belyst. Reboxetin kan forsøges anvendt i de tilfælde, hvor det ikke har været muligt at opnå tilfredsstillende effekt med et rekommanderet lægemiddel

Melatoninagonister

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval
Agomelatin (tablet)	25 mg (25 mg – 50 mg)

Virkningsmekanisme

Agomelatin udøver sin effekt gennem blokering af serotoninreceptorer (5HT_{2c}) samt gennem stimulation af melatoninreceptorerne M₁ og M₂.

Evidensgennemgang

Agomelatin er omfattet af det systematiske review og dertilhørende netværksmetaanalyse af Cipriani et al. 2018⁽⁵⁾. Respons, remission og ophør med behandling uanset årsag belyses med henvisning hertil. Forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission besvares med henvisning til den europæiske vurderingsrapport udarbejdet i forbindelse med de europæiske lægemiddelmyndigheders godkendelse af agomelatin (EPAR) som også refereres i forbindelse med seksuelle bivirkninger, suicidalitet og QT-forlængelse⁽¹³⁾. Seksuel dysfunktion/bivirkninger knyttet til agomelatin omtales endvidere i et review som refereres⁽¹⁴⁾.

Effekt

Der blev fundet statistisk signifikant forskel i respons mellem agomelatin og placebo (OR 1,65 [1,44;1,88])⁽⁵⁾. Baseret på en antaget placebo-respons-rate på 37,5 % svarer dette til NNT lig 8. SMD blev estimeret til -0,26 [-0,33;-0,19].

Remission

Der blev fundet statistisk signifikant forskel i remission mellem agomelatin og placebo. Sandsynligheden for at opnå remission med agomelatin var således 43 % højere sammenholdt med sandsynligheden for at opnå remission med placebobehandling (OR 1,43 [1,24;1,65])⁽⁵⁾.

Ophør med behandling uanset årsag

Der blev fundet statistisk signifikant forskel mellem agomelatin og placebo i forhold til ophør med behandling uanset årsag således at færre patienter i behandling med agomelatin stoppede behandling sammenlignet med patienter som fik placebobehandling. Sandsynligheden for at stoppe agomelatinbehandling uanset årsag blev estimeret til at være 16 % lavere end placebobehandling (OR 0,84 [0,72;0,97])⁽⁵⁾.

Tilbagefald – forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission

I forbindelse med godkendelsen af agomelatin blev der gennemført et RCT, hvor tilbagefald blev undersøgt med henholdsvis 25 mg og 50 mg agomelatin. Efter en indledende ”open-label” behandlingsperiode på 8-10 uger blev patienter som havde opnået en score 10 eller mindre på en Hamilton-17 depressionsskala eller Global Clinical Impression (GCI) på 2 eller mindre randomiseret til et 6 måneders dobbeltblindt placebokontrolleret forsøg. Efter 6 måneder havde 39 (24 %) ud af 165 behandlet med agomelatin oplevet tilbagefald, mens 83 (48 %) ud af 174 behandlet med placebo havde oplevet tilbagefald. Agomelatin var således statistisk signifikant bedre end placebo i forhold til forebyggelse af tilbagefald – (HR 0,46 [0,31;0,69])⁽¹³⁾.

Seksuelle bivirkninger

Et review som blandt andet omhandler seksuelle bivirkninger knyttet til antidepressive lægemidler kategoriserer agomelatin som et lægemiddelstof uden væsentlig effekt/indflydelse på seksualitet⁽¹⁴⁾. EPAR for agomelatin anfører ligeledes at agomelatin er forbundet med lav risiko for seksuelle bivirkninger⁽¹³⁾.

Suicidalitet

Det har ikke været muligt at finde systematiske review som belyser suicidalitet knyttet til agomelatin. EPAR for agomelatin anfører med reference til studierne som ligger til grund for godkendelsen af agomelatin, at 4 selvmord blev observeret ud af 3.956 behandlet med agomelatin. Blandt 826 placebobehandlede blev der observeret ét selvmord⁽¹³⁾.

QTc-forlængelse

EPAR for agomelatin anfører et gennemført studie i forbindelse med godkendelse af agomelatin, hvor 28 mænd og 28 kvinder blev inkluderet og blev eksponeret for en enkelt dosis af henholdsvis 50 mg og 400 mg agomelatin. Resultaterne fra studierne opfyldte EMA/CHMP-krav og agomelatin forbindes ikke med QTc-forlængelse.

Interaktioner

Agomelatin metaboliseres primært gennem CYP1A2.

kontraindikationer og forsigtighedsregler

- Agomelatin er kontraindiceret hos patienter med nedsat leverfunktion – (levercirrose eller aktiv leversygdom)
- Leverfunktion bør kontrolleres ved opstart og jævnligt derefter
- Forsigtighed ved nedsat nyrefunktion

Sammenfatning og rekommandationer

På det foreliggende grundlag vurderer specialistgruppen, at der er klinisk relevant effekt af agomelatin i denne akutte behandling. Det er endvidere relevant at anvende agomelatin i den fortsatte behandling efter opnået remission, hvorfor agomelatin kan anvendes som monoterapi til behandling af unipolar depression blandt voksne. Endvidere er det specialistgruppens kliniske erfaring, at agomelatin er forbundet med få seksuelle bivirkninger og i almindelighed oplever patienter i behandling med agomelatin få forbigående bivirkninger. Leverfunktion bør kontrolleres ved opstart af alle patienter og herefter løbende og forsigtighed bør udvises ved nedsat nyrefunktion.

Melatoninagonister		
Lægemiddel	Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval	Kommentarer
Rekommanderet		
Agomelatin (tablet)	25 mg (25 mg – 50 mg)	NNT for agomelatin er estimeret til 8. Agomelatin er kontraindiceret hos patienter med nedsat leverfunktion og forsigtighed skal udvises ved patienter med nedsat nyrefunktion. Leverfunktion bør kontrolleres ved opstart og jævnligt derefter

Andre antidepressiva med modulerende virkning på serotonin-systemet

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval
Vortioxetin (tablet)	10 mg (5 mg – 20 mg)

Virkningsmekanisme

Mekanismen bag den antidepressive effekt af vortioxetin er ikke fuldt kendt, men det vides at vortioxetin virker antagonistisk overfor 5HT₃, 5HT₇ og HT_{1D}, partiel agonist af 5HT_{1B}, 5HT_{1A}-agonist såvel som at vortioxetin har en inhiberende effekt på genoptagelsen af serotonin.

Evidensgennemgang

Vortioxetin er omfattet af det systematiske review og dertilhørende netværksmetaanalyse gengivet i Cipriani et al. 2018⁽⁵⁾. Respons, remission og ophør med behandling uanset årsag belyses med henvisning hertil. Desuden anvendes EPAR⁽¹⁵⁾ knyttet til vortioxetins godkendelse. Endvidere refereres review omhandlende bl.a. seksuel dysfunktion knyttet til antidepressiva⁽¹⁴⁾. Et review belyser sikkerheden ved vortioxetin på baggrund af kliniske studier og refereres i forbindelse med suicidalitet.

Effekt - akutbehandling

Vortioxetin blev fundet statistisk signifikant bedre end placebo således at sandsynligheden for opnåelse af respons var 66 % højere end den tilsvarende sandsynlighed for placebo (OR 1,66 [1,45;1,92])⁽⁵⁾. Baseret på en antaget placebo-respons-rate på 37,5 % svarer dette til NNT lig 8. SMD blev estimeret til -0,28 [-0,36;-0,20].

Remission

Vortioxetin blev fundet statistisk signifikant bedre end placebo således at sandsynligheden for opnåelse af remission var 49 % højere end den tilsvarende sandsynlighed for placebo (OR 1,49 [1,29;1,72])⁽⁵⁾.

Ophør med behandling uden angivet årsag

Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel hvad angår ophør med behandling uden specificeret årsag mellem vortioxetin og placebo (OR 1,01 [0,86;1,19])⁽⁵⁾.

Tilbagefald – forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission

I forbindelse med godkendelsen af vortioxetin er i EPAR⁽¹⁵⁾ anført et randomiseret studie som undersøgte tilbagefald efter opnået remission. Patienter som havde opnået remission efter 12 ugers behandling i et open-label-design blev randomiseret til enten vortioxetin eller placebo. Tilbagefald inden for 24 uger efter randomisering blandt placebobehandlede i forhold vortioxetinbehandlede blev opgjort til at være 101 % højere (HR 2,01 [1,26;3,21], hvorfor vortioxetin blev fundet statistisk signifikant bedre end placebo til forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission. Estimatet er baseret på 204 behandlet med vortioxetin, hvor 27 (13 %) oplevede tilbagefald samt 192 placebobehandlede, hvor 50 (26 %) fik tilbagefald.

Seksuelle bivirkninger

EPAR⁽¹⁵⁾ knyttet til godkendelsen af vortioxetin angiver at forekomsten af seksuelle bivirkninger (dysfunktion) andrager 1,6 %, mens placeboraten er 0,9 %. Et review som blandt andet omhandler seksuelle bivirkninger knyttet til antidepressive lægemidler kategoriserer vortioxetin som et lægemiddelstof uden væsentlig effekt/indflydelse på seksualitet⁽¹⁴⁾.

Suicidalitet

Vortioxetin er blevet undersøgt i en række korttidsundersøgelser, hvori indgik 1.817 placebobehandlede og 3.018 behandlet med vortioxetin (5-20 mg/dagligt). ”Selvmordsrelaterede events” refererede i disse studier til et sammensat mål af ”suicidaltanker, bevidst overdosering, bevidst selvskaade, selvskaadeadfærd og selvmordsforsøg”. Der blev rapporteret 11 (0,4 %) tilfælde blandt patienter behandlet med vortioxetin og 6 (0,3 %) tilfælde blandt placebobehandlede, hvilket vurderes uden klinisk relevans⁽¹⁶⁾.

I en sammenstilling - hvor inkluderede personer hverken i vortioxetingruppen (1.464 personer) eller placebogruppen (836 personer) tidligere havde haft selvmordstanker eller udvist selvmordsadfærd frem til studiestart/baseline - viste, at 34 (4,1 %) patienter i placebogruppen fik selvmordstanker, mens 39 patienter (2,7 %) behandlet med vortioxetin fik selvmordstanker og 2 patienter i samme gruppe udviste selvmordsadfærd⁽¹⁶⁾.

QT-forlængelse

I forbindelse med den europæiske godkendelse af vortioxetin er vortioxetin blevet evalueret for potentiel QTc-forlængende effekt i henhold til EMA/CHMP-krav⁽¹⁵⁾. Vortioxetin blev undersøgt gennem administration i 14 dage af henholdsvis 10 mg og 40 mg dagligt til raske mænd og med placebokontrol samt med moxifloxacin som positiv kontrol. Der blev ikke fundet statistisk signifikant eller klinisk relevant effekt i forhold til placebo.

Interaktioner

Vortioxetin metaboliseres af hovedsageligt af CYP2D6 og inhibering af dette enzym kan give anledning forhøjet koncentration af vortioxetin. Vortioxetin metaboliseres i mindre omfang af CYP3A4/5 samt CYP2C9. Vortioxetin hverken inducerer eller inhiberer CYP-enzymmer.

Relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler

- Kombination med MAO-hæmmere kan medføre alvorlige bivirkninger og er kontraindiceret
- Stærke hæmmere af CYP2D6 kan medføre øget koncentration af vortioxetin og dosisjustering kan være nødvendigt
- Forsigtighed ved patienter med nedsat CYP2D6-aktivitet og samtidig brug af potente hæmmere af CYP3A4 eller hæmmere af CYP2C9 idet øget koncentration af vortioxetin kan forekomme
- Samtidig brug af andre serotonerge midler som fx tramadol, fentanyl og triptaner (migrænebehandling) kan øge risikoen for serotonergt syndrom
- Forsigtighed ved stærkt nedsat nyre- og/eller leverfunktion

Sammenfatning og rekommandationer

På det foreliggende grundlag vurderer specialistgruppen, at der er klinisk relevant effekt af vortioxetin i behandling i den akutte fase. Derudover har vortioxetin tilbagefaldsforebyggende effekt. Det er endvidere specialistgruppens kliniske erfaring og vurdering, at vortioxetin er forbundet med få seksuelle bivirkninger og i almindelighed oplever patienter i behandling med vortioxetin få bivirkninger. Det er specialistgruppens samlede vurdering, at vortioxetin kan anvendes som monoterapi til behandling af unipolar depression.

Andre antidepressiva med modulerende virkning på serotonin-systemet		
Lægemiddel	Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval	Kommentarer
Rekommanderet		
Vortioxetin	10 mg (5 mg – 20 mg)	NNT for vortioxetin er estimeret til 8.

Relevante danske behandlingsvejledninger

...

Ændringslog

Dato	Version	Kommentar
[24. 07 2018]	Høringsversion	3-4 ugers offentlig høring
[xx. xx 201x]	Version 1.0	Publicering Tilrettet ud fra indkomne høringssvar
[xx. xx 201x]	Version 1.1	Evt. beskrivelse af ændring

Specialistgruppe

Udarbejdet af IRF med deltagelse af følgende eksterne specialister:

Anne Katrine Pagsberg, Dansk Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab – BUP-DK (udtrådt af specialistgruppen november 2018)

Klaus Per Juul Martiny, Dansk Psykiatrisk Selskab – DPS

Anders F. Jensen, Dansk Psykiatrisk Selskab – DPS (udtrådt af specialistgruppen november 2018)

Rasmus W. Licht, Dansk Psykiatrisk Selskab – DPS

Annette Sofie Davidsen, Dansk Selskab for Almen Medicin – DSAM

Nina Åslund, Dansk Selskab for Almen Medicin – DSAM

Gesche Jürgens, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi - DSKF

Habilitetserklæringer kan findes [her](#). (link til habilitetsgruppe på sst.dk, eksempelvis:

<https://www.sst.dk/da/om-os/maal-og-opgaver/habilitet/soeg-habilitetserklaering?action=post&query=&company=-&name=-&council=IRF's%20Nationale%20Rekommandationsliste%20-%20Specialistgruppe%20for%20hud&filterVisible=true&dateYear=-&dateMonth=->

Juridiske forhold

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL), udarbejdet af IRF i Sundhedsstyrelsen, kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om præparatvalg inden for en velafgrænset lægemiddelgruppe i specifikke kliniske situationer. NRL klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at relevante fagpersoner anbefales at følge anbefalingerne. NRL er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for lægemiddelvalg. I visse tilfælde kan et lægemiddel, som enten er ”rekommanderet i særlige tilfælde” eller ”ikke rekommanderet” være at foretrække, fordi det passer bedre til patientens situation.

Referencer

- (1) Sundhedsstyrelsen. Vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler. 2014;VEJ nr 9899 af 11/11/2014.
- (2) Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat - Medicinsk behandling af unipolar depression hos voksne 2015 (Version: 1.0 - Dok.nr: 178478).
- (3) Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for non-farmakologisk behandling af unipolar depression 2016 (978-87-7104-771-4).
- (4) Furukawa TA, Cipriani A, Atkinson LZ, Leucht S, Ogawa Y, Takeshima N, et al. Placebo response rates in antidepressant trials: a systematic review of published and unpublished double-blind randomised controlled studies. *Lancet Psychiatry* 2016;3(11):1059-1066.
- (5) Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, 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.
- (6) Sim K, Lau WK, Sim J, Sum MY, Baldessarini RJ. Prevention of Relapse and Recurrence in Adults with Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analyses of Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;19(2):10.1093/ijnp/pyv076.
- (7) Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003;361(9358):653-661.
- (8) Lepine JP, Caillard V, Bisserbe JC, Troy S, Hotton JM, Boyer P. A randomized, placebo-controlled trial of sertraline for prophylactic treatment of highly recurrent major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161(5):836-842.
- (9) Reichenpfader U, Gartlehner G, Morgan LC, Greenblatt A, Nussbaumer B, Hansen RA, 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(1):19-31.
- (10) Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, 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;339:b2880.
- (11) Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, Januzzi JL, Ruskin JN, Noseworthy PA, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry* 2014;75(5):e441-9.
- (12) NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management (CG90) - updated 2016. NICE, 2009.
- (13) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Agomelatine - Assessment report for initial marketing authorisation application - EMEA/H/C/000916.
- (14) Chokka PR, Hankey JR. Assessment and management of sexual dysfunction in the context of depression. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018;8(1):13-23.

(15) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Vortioxetine - Assessment report for an initial marketing authorisation application - EMA/699150/20132013.

(16) Baldwin DS, Chrones L, Florea I, Nielsen R, Nomikos GG, Palo W, et al. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol* 2016;30(3):242-252.

Ordliste

Respons: ≥ 50 % reduktion i totalsymptomscore fra start af behandling målt på standardiseret skala fx Hamiltons depressionsskala (HDRS) eller Montgomery-Åsberg Depression Rating Skala (MADRS). Hvor Global Clinical Impression (GCI) anvendes svarer respons til en score 1 eller 2.

Remission: totalscore ≤ 7 på HDRS₁₇ eller totalscore ≤ 8 på øvrige længere versioner af HDRS eller totalscore ≤ 10 på MADRS

Tilbagefald – forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission: patienter som efter opnået remission får tilbagefald til et niveau af totalsymptomscore under 50 % af totalsymptomscore fra start af behandling målt på standardiseret skala fx Hamiltons depressionsskala (HDRS) eller Montgomery-Åsberg Depression Rating Skala (MADRS)

Ophør med behandling uanset årsag: patienter medvirkende i et randomiseret klinisk forsøg stopper behandling uden specificeret begrundelse

QTc-forlængelse: QTc-forlængelse er et surrogatmål for lægemidlers proarytmiske effekt.

Suicidalitet: hvor ikke andet anført et sammensat mål bestående af gennemført selvmord, selvmordsforsøg, forberedende selvmordsadfærd og selvmordstanker

Number needed to treat (NNT): det antal patienter som i gennemsnit skal behandles med det aktive stof for at yderligere 1 person opnår effekt sammenlignet med kontrolgruppe

Bilag 1: Fokuserede spørgsmål

Hvad er et fokuseret spørgsmål?

IRF og specialistgruppen identificerer for hvert baggrundsnotat samtlige lægemidler med indikation for sygdommen, og hvor behandlingen med lægemidlet forventes at kunne iværksættes i almen praksis. Lægemidlerne opdeles i grupper efter deres virkningsmekanisme. ATC-klassifikationssystemet kan understøtte denne gruppering. IRF og specialistgruppen formulerer ét fokuseret spørgsmål per lægemiddelgruppe.

De fokuserede spørgsmål beskriver patientgruppen og lægemiddelgruppen og formuleres i en sætning fx ”Er langtidsvirkende opioider rekommanderede og ligeværdige ved behandling af patienter med kroniske nociceptive smerter?”. Til hvert fokuseret spørgsmål angives hvilke lægemidler og hvilken dosis, der ønskes vurderet. Efterfølgende vælges de outcomes, som skal

danne grundlag for rekommandationerne. De valgte outcomes er valgt med henblik på relevans for klinikeren såvel som for patienten og omfatter både effekt og bivirkninger. For hvert outcome fastlægges ved hvilke tidspunkter eller tidsintervaller, det valgte outcome ønskes vurderet. IRF udfører en litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlaget for hvert fokuseret spørgsmål.

Rekommandationerne gives med udgangspunkt i en sammenfatning og vurdering af følgende domæner for hvert enkelt fokuserede spørgsmål: effekt og bivirkninger, kontraindikationer, interaktioner, og patientværdier.

Læs mere om metoden for den Nationale Rekommandationsliste på irf.dk.

Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI)

Er SSRI rekommanderede og ligeværdige til behandling af unipolar depression hos voksne?

Lægemiddel	Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval	
Sertralin (tablet)	50 mg (50 mg -100 mg)	
Escitalopram (tablet, smeltetablet, orale dråber)	10 mg (10 mg - 20 mg)	
Citalopram (tablet)	20 mg (20 mg - 40 mg)	
Paroxetin (tablet)	20 mg (20 mg – 40 mg)	
Fluoxetin (tablet, kapsel, opløselig/dispergibel tablet)	20 mg (20 mg – 40 mg)	
Fluvoxamin (tablet)	100 mg (100 mg - 200mg)	
Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Respons	Akutte fase	
Remission		
Ophør med behandling uanset årsag	Længste opfølgning	
Tilbagefald – forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission	Længste opfølgning	
Seksuelle bivirkninger	Længste opfølgning	
Suicidalitet – Subsidiært - selvmordstanker	Længste opfølgning	
QTc-forlængelse	Længste opfølgning	

Serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI)

Er SNRI rekommanderede og ligeværdige til behandling af unipolar depression hos voksne?

Lægemiddel	Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval	
Venlafaxin (depotkapsler/tabletter)	75 mg (75 mg-300 mg)	
Duloxetin (enterokapsler)	60 mg (60 mg-120 mg)	
Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Respons	Akutte fase	
Remission		
Ophør med behandling uanset årsag	Længste opfølgning	
Tilbagefald – forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission	Længste opfølgning	
Seksuelle bivirkninger	Længste opfølgning	
Suicidalitet – Subsidiært - selvmordstanker	Længste opfølgning	
QTc-forlængelse	Længste opfølgning	

Noradrenalin og specifik serotonin-antidepressiva (NaSSA)

Er NaSSA rekommanderede og ligeværdige til behandling af unipolar depression hos voksne?

Lægemiddel	Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval	
Mirtazapin (tablet, smeltetablet)	15 mg (15 mg – 45 mg)	
Mianserin (tablet)	30 mg (30 mg – 90 mg)	
Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Respons	Akutte fase	
Remission		
Ophør med behandling uanset årsag	Længste opfølgning	

Tilbagefald – forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission	Længste opfølgning	
Seksuelle bivirkninger	Længste opfølgning	
Suicidalitet – Subsidiært - selvmordstanker	Længste opfølgning	
QTc-forlængelse	Længste opfølgning	

Noradrenalin-genoptagelseshæmmere (NARI)

Er NARI rekommanderet til behandling af unipolar depression hos voksne?

Lægemiddel	Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval	
Reboxetin (tablet)	8 mg (8 mg – 12 mg)	
Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Respons	Akutte fase	
Remission		
Ophør med behandling uanset årsag	Længste opfølgning	
Tilbagefald – forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission	Længste opfølgning	
Seksuelle bivirkninger	Længste opfølgning	
Suicidalitet – Subsidiært - selvmordstanker	Længste opfølgning	
QTc-forlængelse	Længste opfølgning	

Melatoninagonist(er)

Er melatoninagonist(er) rekommanderet til behandling af unipolar depression hos voksne?

Lægemiddel	Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval
Agomelatin (tablet)	25 mg (25 mg – 50 mg)

Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Respons	Akutte fase	
Remission		
Ophør med behandling uanset årsag	Længste opfølgning	
Tilbagefald – forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission	Længste opfølgning	
Seksuelle bivirkninger	Længste opfølgning	
Suicidalitet – Subsidiært - selvmordstanker	Længste opfølgning	
QTc-forlængelse	Længste opfølgning	

Antidepressiva med modulerende virkning på serotoninssystemet

Er ”stoffer med modulerende virkning på serotoninssystemet” rekommanderet til behandling af unipolar depression hos voksne?

Lægemiddel	Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval	
Vortioxetin (tablet)	10 mg (5 mg – 20 mg)	
Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Respons	Akutte fase	
Remission		
Ophør med behandling uanset årsag	Længste opfølgning	
Tilbagefald – forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission	Længste opfølgning	
Seksuelle bivirkninger	Længste opfølgning	
Suicidalitet – Subsidiært - selvmordstanker	Længste opfølgning	
QTc-forlængelse	Længste opfølgning	

Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag

Guidelines

Ingen relevante guidelines blev identificeret med henblik på direkte besvarelse af fokuserede spørgsmål og herunder specifikke udfald/outcomes.

Litteratursøgning

1. september 2017

depressi*

SSRI[Title/Abstract] OR "selectiv* seroton* re*uptake inhibitor*" [Title/Abstract] OR sertralin*[Title/Abstract] OR citalopram[Title/Abstract] OR escitalopram[Title/Abstract] OR paroxetin*[Title/Abstract] OR fluoxetin*[Title/Abstract] OR fluvoxamin*[Title/Abstract] OR SNRI[Title/Abstract] OR "seroton* noradren* re*uptake inhibitor*" [Title/Abstract] OR venlafaxin*[Title/Abstract] OR duloxetin*[Title/Abstract] OR NaSSA[Title/Abstract] OR Mirtazapin*[Title/Abstract] OR mianserin*[Title/Abstract] OR NaRI[Title/Abstract] OR reboxetin*[Title/Abstract] OR agomelatin*[Title/Abstract] OR vortioxetin*[Title/Abstract] OR anti*depress*[Title/Abstract]

Cochrane[Title/Abstract] OR CENTRAL[Title/Abstract] OR MEDLINE[Title/Abstract] OR EMBASE[Title/Abstract] OR pubmed[Title/Abstract] OR search*[Title/Abstract] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "systematic overview"[Title/Abstract] OR meta-analy*[Title/Abstract] OR metaanaly*[Title/Abstract] OR "Comparative effectiveness"[Title/Abstract] OR "Indirect comparison"[Title/Abstract] OR "mixed treatment comparison"[Title/Abstract] OR guideline*[Title/Abstract]

<5 years

2046 referencer blev identificeret i den systematiske litteratursøgning. 48 blev udvalgt til fuldtekstlæsning. 10 review/metaanalyser blev endelig udvalgt. Derudover er anvendt referencer identificeret ved gennemgang af de udvalgte review/metaanalyser. Endelig har specialistgruppen bidraget med specifikke forslag til litteratur.

Februar 2018 udkom det hidtil største systematiske review omhandlende antidepressiva. Dette review belyser samtlige antidepressive lægemiddelstoffer overfattet af dette baggrundsnotat. Dette review er konsekvent blevet anvendt til besvarelse af fokuserede spørgsmål vedrørende følgende outcome: respons, remission og frafald uanset angivet årsag. Som konsekvens herfra udgik et Cochrane-review omhandlende vortioxetin.