

Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af unipolar depression

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

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for medicinsk behandling af unipolar depression under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Gældende fra	1. maj 2015	Version: 1.0 Dok.nr: 193678 Offentliggjort: april 2015

Formål

Det primære formål med denne RADS behandlingsvejledning er at sikre national konsensus om kriterier for opstart, opfølgning, varighed og seponering af behandling med antidepressiva hos voksne med unipolar depression eller dystymi. Herunder hvilke patienter der skal behandles med antidepressiva, hvilke antidepressiva der skal anvendes ved første behandlingsforsøg hos nye patienter, samt hvilke antidepressiva der særligt finder anvendelse ved manglende effekt af det initialt anvendte antidepressivum. Endelig skal RADS identificere kriterier for polyfarmaci med fx lithium, antipsykotika og benzodiazepiner, som ofte anvendes i tillæg til antidepressiva.

Kriterier for igangsætning af behandling

Diagnostik og udredning

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

Definition af depressionens sværhedsgrader

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

Igangsætning af behandling

- √ For patienter med let depression anbefales "Watchful monitoring"
- ↓ Patienter med let depression skal ikke rutinemæssigt tilbydes behandling med antidepressiva
- ↑↑ Patienter med moderat depression eller dystymi tilbydes behandling med antidepressiva eller psykoterapi – evt. i kombination
 - √ - dog bør iværksættelse af medicinsk behandling her oftest afvente revurdering ved 2. konsultation
- ↑↑ Patienter med svær depression tilbydes altid behandling med antidepressiva
 - √ Indikationen for at behandle ældre er, trods ringere evidens, den samme som for yngre, idet der må ekstrapoleres fra evidensen for yngre aldersgrupper¹
 - ↓ Patienter med samtidig depression og demens skal ikke rutinemæssigt tilbydes behandling med antidepressiva, da effekten er meget usikker
 - ↑ Overvej at tilbyde behandling med antidepressiva til patienter med post-stroke depression.

Konklusion vedr. lægemidlerne

Følgende gælder nye² patienter, som debuterer med moderat eller svær depression eller dystymi, hvor der er taget stilling til at farmakologisk behandling skal iværksættes.

Selektive serotoningenoptagningshæmmere (SSRI):

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

¹ Idet der må skelnes mellem raske vs. skrøbelige ældre og dosis justeres ift. aldersrelateret nyrefunktion.

² Dvs., at en patient, som allerede er velbehandlet med et 2. eller 3. valgspræparat ikke nødvendigvis skal skifte.

Tricykliske Antidepressiva (TCA):

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

Andre antidepressiva:

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

MAO-hæmmere:

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

	Patienter med unipolar depression eller dystymi som ikke tidligere har været behandlet med antidepressiva
1. valg	Sertralin
2. valg	<p><u>TCA:</u> Nortriptylin*</p> <p><u>SSRI:</u> Citalopram Escitalopram</p> <p><u>Andre:</u> Duloxetin Venlafaxin Mirtazepin</p>
3. valg	<p><u>TCA:</u> Amitriptylin* Clomipramin* Dosulepin* Doxepin* Imipramin Maprotilin</p> <p><u>SSRI:</u> Fluoxetin Fluvoxamin Paroxetin</p> <p><u>Andre</u> Agomelatin Bupropion Mianserin Vortioxetin</p> <p><u>MAO-hæmmere:</u> Isocarboxazid*</p>

*Specialistopgave

Patienter med samtidig angst eller søvnløshed

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

	Patienter med samtidig angst eller søvnløshed
1. valg	Mirtazepin
2. valg	SSRI (sertralin) + mirtazepin SSRI (sertralin) + mianserin SSRI (sertralin) + benzodiazepin (oxazepam) i få uger
3. valg	SSRI (sertralin) + sederende antipsykotikum (fx quetiapin)*

*Specialistopgave

Patienter med psykotisk depression

√ Behandling foregår altid under indlæggelse (specialistopgave)

↑↑ ECT anbefales pga. bedst effekt

↑ Kombination af TCA og antipsykotika kan overvejes hos patienter, som ikke kan behandles med eller ikke ønsker ECT

	Patienter med psykotisk depression
1. valg	ECT*
2. valg	TCA (nortriptylin) + antipsykotikum*
3. valg	-

*Specialistopgave

Monitorering af effekten

√ Patienter bør ses hurtigt (inden for ca. 1 uge) efter behandlingsstart mhp. vurdering af effekt, bivirkninger, compliance og selvmordsrisiko (særlig opmærksomhed på selvmordsrisiko hos personer < 25 år)

√ Kontrol under behandlingen er vigtig og specielt ved ønske om udtræning

√ Efter udtræning er kontrol vigtig for at opfange evt. recidiv

Spørgsmål som skal afdækkes ved selvmordsrisikovurdering:

1. Undersøge for selvmordsadfærd

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

2. Aktuel klinisk tilstand

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

3. Risikofaktorer

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

4. Beskyttende faktorer

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

Kriterier for skift af behandling

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

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

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

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

RADS Behandlingsvejledning inkl. Lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af unipolar depression

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

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

Kriterier for seponering af behandling

Fortsættelse af behandlingen ud over den akutte fase

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

Seponering af antidepressiva

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

Mulige seponeringssymptomer sammenlignet med depressive symptomer*

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

*Bemærk den tidsmæssige udvikling

Praktisk guide: Aftrapning af antidepressiva

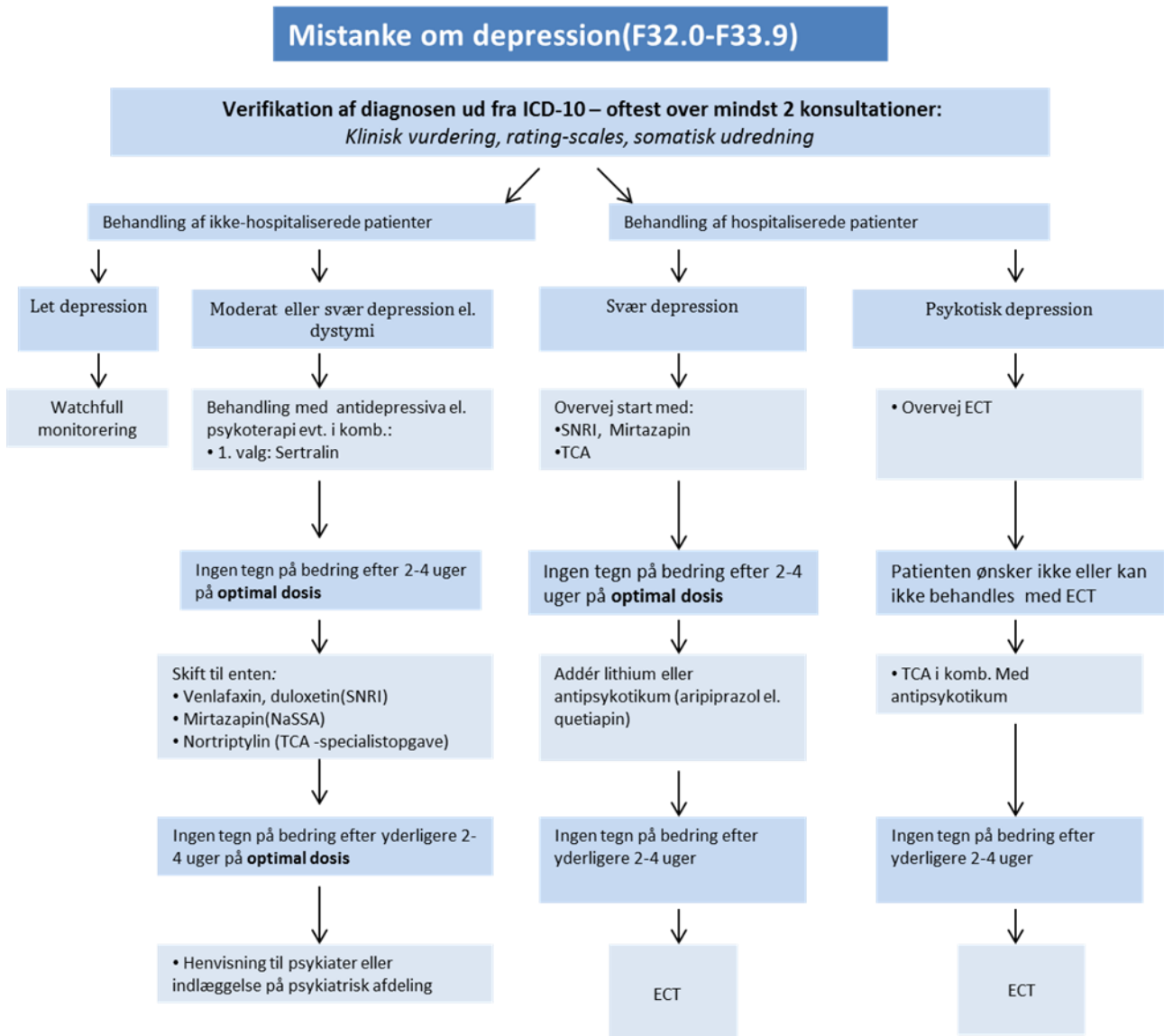
Der anbefales nedtrapning over mindst 1 til flere måneder, for at undgå disse symptomer. En typisk aftrapningsplan kunne se således ud, men det er meget vigtigt at *planen tilpasses den enkelte patient og løbende modificeres* afhængigt af patientens reaktion under de enkelte trin:

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

Seponerings symptomerne forsvinder normalt efter få dage til 1-2 uger.

Algoritme

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



Fagudvalgets sammensætning

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

Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	April 2015	