

# Den Nationale Rekommandationsliste

Antidepressiva til unipolar depression

IRF

2018

# Indhold

<b>Antidepressiva til unipolar depression</b>	<b>1</b>
<b>Indledning</b>	<b>3</b>
<b>Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI)</b>	<b>5</b>
<b>Serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI)</b>	<b>16</b>
<b>Noradrenalin og specifikke serotonin-antidepressiva (NaSSA)</b>	<b>19</b>
<b>Noradrenalin-genoptagelseshæmmere (NaRI)</b>	<b>22</b>
<b>Melatoninagonister</b>	<b>24</b>
<b>Antidepressiva med modulerende virkning på serotoninssystemet</b>	<b>27</b>
<b>Relevante danske behandlingsvejledninger</b>	<b>30</b>
<b>Ændringslog</b>	<b>30</b>
<b>Forfattere</b>	<b>30</b>
<b>Juridiske forhold</b>	<b>30</b>
<b>Referencer</b>	<b>31</b>
<b>Ordliste</b>	<b>33</b>
<b>Bilag 1: Fokuserede spørgsmål</b>	<b>33</b>
<b>Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag</b>	<b>39</b>

# 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. NRL er ikke behandlingsvejledninger, men beslutningsstøtte til valg eller fravalg af lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe til en konkret patientgruppe.

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

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. 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 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 en specialistopgave<sup>(1)</sup>.

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)<sup>(2)</sup>. Medicinsk behandling af unipolar depression kan ikke stå alene, men bør ske sideløbende med tilbud om støttende samtale/samtaleterapi og der henvises til fx Sundhedsstyrelsens Nationale Kliniske Retningslinje for Non-farmakologisk behandling af unipolar depression<sup>(3)</sup>.

Lægemidler som i udgangspunktet kan iværksættes i almen praksis omtales i dette baggrundsnotat. Lægemidler som kun bør initieres af læger med særligt kendskab eller med psykiatrisk speciallægeuddannelse er endvidere ikke omfattet af baggrundsnotatet. Tricykliske antidepressiva (TCA), monoaminoxidasehæmmere (MAO), litium samt antipsykotika er således ikke omfattet af dette baggrundsnotat.

Baggrundsnotatet omfatter:

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

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 flertallet vil kunne behandles med.

I henhold til formulerede fokuserede spørgsmål præsenteres evidens i det omfang denne foreligger for hver lægemiddelgruppe. For hver lægemiddelgruppe gennemgås evidens i forhold til ændring af depressionsgrad over tid; respons ( $\geq 50\%$  reduktion i depressionsgrad i forhold til udgangsværdi), 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. 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 overfor hinanden udtrykkes ved odds ratio (OR) eller relativ risiko (RR). En statistisk signifikant  $OR > 1$  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. 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 evidensgennemgangen er der ikke beregnet number needed to treat (NNT) som udtryk for forskelle i sammenligningen mellem fx to lægemiddelstoffer i forhold til de dikotomiserede behandlingsudfald. Specialistgruppens vurdering af, hvorvidt en given statistisk signifikant forskel mellem to behandlinger - herunder placebo – er klinisk relevant har imidlertid omfattet information om NNT, hvor denne har været forelagt. Der er i specialistgruppen konsensus om, at NNT op til 9 anses for klinisk relevant hvad angår respons af antidepressiva.

# Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI)

## Skema over vurderede lægemidler

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/dispersibel tablet)	20 mg (20 mg – 40 mg)
Fluvoxamin (tablet)	100 mg (100 mg - 200mg)

## Virkningsmekanisme

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

## Evidensgennemgang

Februar 2018 blev der publiceret det hidtil største systematiske review og dertilhørende metaanalyse samt netværksmetaanalyse omhandlende antidepressive lægemidler, hvor 21 antidepressive lægemidler vurderes overfor hinanden såvel som i forhold til placebo<sup>(4)</sup>. Dette review refereres "Cipriani et al. 2018" i dette baggrundsnotat. Reviewet inkludererede dobbeltblindede randomiserede kliniske studier (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 "risk of bias-vurdering" 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 udfald/resultater.

I forbindelse med vurdering af SSRI i forhold til hinanden sammenstilles Cipriani et al. 2018 i dette baggrundsnotat med tidligere publicerede metaanalyser – fx Cochrane-review<sup>(5-8)</sup> - og netværksmetaanalyser<sup>(9,10)</sup> som belyser effekter af SSRI i forhold til hinanden. Disse sammenstillinger vedrører respons, remission og "ophør med behandling uanset årsag".

Forebyggelse af tilbagefald efter remission besvares gennem to metaanalyser fra henholdsvis 2015<sup>(11)</sup> og 2003<sup>(12)</sup> 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<sup>(13)</sup>. 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<sup>(14)</sup>. I denne netværksmetaanalyse vurderes SSRI-lægemidler over for hinanden og omfatter ikke placebo-sammenstillinger.

En metaanalyse belyser antidepressiva og herunder SSRI-lægemiddelstoffer i relation til ”suicidalitet” defineret som et sammensat mål bestående af gennemført selvmord, selvmordsforsøg, forberedende selvmordsadfærd og selvmordstanker<sup>(15)</sup>.

SSRI-lægemidlers QTc-forlængende effekt vurderes på baggrund af en metaanalyse<sup>(16)</sup> samt observationelle studier<sup>(17-19)</sup>.

Vurderede doser i omtalte metaanalyser og netværksmetaanalyser er generelt sammenlignelige med doser vurderet i dette baggrundsnotat.

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

## Respons

I vurderingen af individuelle SSRI-lægemidler over for placebo fandt Cipriani et al. 2018<sup>(4)</sup> i netværksmetaanalyse at alle lægemidler var statistisk signifikant bedre end placebo; sertraline (OR 1,67 [1,49;1,87]), escitalopram (OR 1,68 [1,50;1,87]), citalopram (OR 1,52 [1,33;1,74]), paroxetin (OR 1,75 [1,61;1,90]), fluoxetin (OR 1,52 [1,40;1,66]) samt fluvoxamin (OR 1,69 [1,41;2,02]). Et systematisk review af placebo-responsrater afprøvet i RCT i perioden 1991-2015 som anfører, at disse ligger stabilt i perioden og andrager størrelsesordenen 35-40 %<sup>(20)</sup>. Specialistgruppen har vurderet, at de fundne statistiske signifikante forskelle af de individuelle SSRI-lægemidler vurderet i forhold til placebo er klinisk relevante.

Effekter af SSRI har været genstand for mange undersøgelser og herunder metaanalyser og netværksmetaanalyser som blandt andet har undersøgt de forskellige SSRI-lægemidler i forhold til hinanden. I tabel 1 søges resultater fra væsentlige (netværks)metaanalyser samlet med henblik på at give et overblik over den evidens som har været publiceret og præsenteret i perioden 2009-2018 i de omtalte undersøgelser. I tabellen præsenteres fem OR-estimer for hver parvis sammenligning mellem to SSRI-lægemidler.

**Tabel 1.** OR-estimer samt CrI/CI for respons i sammenstilling mellem individuelle SSRI-lægemidler. Figuren skal læses fra venstre mod højre. 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), tredje estimat refererer til netværksmetaanalyse gengivet efter Cipriani et al. 2009(9), fjerde estimat er gengivet efter metaanalyse af Cipriani et al. 2009(9) og femte estimat refererer til Cochrane-review(5-8).

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]
	0,94 [0,79;1,14]	1,14 [0,93;1,39]	1,22 [1,04;1,45]	1,25 [1,08;1,45]	1,27 [0,99;1,64]
	1,12 [0,77;1,61]	1,07 [0,70;1,64]	1,76 [0,93;3,32]	1,42 [1,13;1,78]	0,83 [0,36;1,88]
	1,06 [0,73;1,54]	0,53 [0,20;1,42]	1,21 [0,85;1,73]	1,37 [1,08;1,74]	0,53 [0,22;1,30]
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	
	1,19 [0,99;1,43]	1,30 [1,10;1,53]	1,32 [1,12;1,55]	1,35 [1,02;1,76]	
	1,47 [1,15;1,90]	1,12 [0,76;1,65]	1,23 [0,87;1,74]	n/a	
	1,47 [1,08;2,02]	1,12 [0,76;1,65]	1,02 [0,56;1,85]	n/a	
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]		
	1,08 [0,90;1,30]	1,10 [0,93;1,31]	1,13 [0,86;1,47]		
	1,54 [1,04;2,28]	1,05 [0,77;1,43]	1,11 [0,62;1,98]		
	1,54 [1,04;2,28]	0,60 [0,20;1,79]	1,11 [0,62;2,00]		
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]			
	1,02 [0,89;1,16]	1,04 [0,81;1,32]			
	0,99 [0,85;1,22]	1,20 [0,74;1,96]			
	1,02 [0,81;1,30]	0,83 [0,52;1,39]			
Fluoxetin	1,00 [0,80;1,25]				
	0,97 [0,57;1,65]				
	1,02 [0,81;1,30]				
	0,97 [0,60;1,55]				
	1,05 [0,57;1,92]				
Fluvoxamin					

Gennemgang af estimerne for de enkelte sammenstillinger af lægemidlernes effekt viser at ingen af sammenstillingerne udviser konsistente statistisk signifikante forskelle henover estimerne. I gennemgangen af de forskellige metaanalyser og netværksmetaanalyser er der fundet enkelte statistisk signifikante forskelle som kunne indikere en bedre effekt - fx af escitalopram i forhold til citalopram. De fundne forskelle er små og vurderes af specialistgruppen at være ikke-klinisk relevante. Samlet vurderes der ikke at være klinisk relevant forskel mellem lægemiddelstofferne i forhold til respons.

## Remission

I vurderingen af individuelle SSRI-lægemidler over for placebo fandt Cipriani et al. 2018<sup>(4)</sup> at alle lægemidler var statistisk signifikant bedre end placebo; sertralin (OR 1,52 [1,34;1,73]), escitalopram (OR 1,64 [1,47;1,83]), citalopram (OR 1,37 [1,20;1,57]), paroxetin (OR 1,67 [1,53;1,82]), fluoxetin (OR 1,46 [1,34;1,60]) samt fluvoxamin (OR 1,66 [1,35;2,05])<sup>(4)</sup>.

Specialistgruppen har vurderet, at de fundne statistiske signifikante forskelle er klinisk relevante.

I tabel 2 anføres fire OR-estimer i sammenstillingen mellem SSRI-lægemidler for remission. Estimaterne giver et samlet overblik over de væsentligste publicerede resultater i perioden 2009-2018 fra metaanalyser og netværksmetaanalyser vedrørende remission af SSRI-lægemidler. Tabellen præsenterer parvise sammenstillinger mellem de enkelte SSRI-lægemidler.

**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), tredje estimat refererer til netværksmetaanalyse af Khoo(10) og fjerde estimat refererer til Cochrane-review(5-8).

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]
	0,86 [0,66;1,06]	n/a	0,97 [0,77;1,22]	1,00 [0,80;1,25]	n/a
	0,81 [0,48;1,39]	0,56 [0,29;1,08]	0,94 [0,67;1,34]	1,28 [0,94;1,75]	1,23 [0,71;2,08]
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
		n/a	1,16 [0,97;1,41]	1,19 [0,98;1,45]	n/a
		1,94 [1,16;3,26]	1,15 [0,60;2,22]	n/a	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]
			n/a	n/a	n/a
			n/a	1,06 [0,70;1,59]	1,78 [0,75;4,35]
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]
				1,03 [0,84;1,26]	n/a
				n/a	1,28 [0,72;2,27]
Fluoxetin					0,93 [0,72;1,19]
					0,85 [0,47;1,51]
					n/a
					n/a
Fluvoxamin					

Med undtagelse af sammenstillingen af escitalopram og citalopram viser ingen af sammenstillingerne konsistente statistiske signifikante forskelle vurderet herover estimerne. De fundne forskelle mellem escitalopram og citalopram kunne indikere at escitalopram var favorabelt hvad angår remission. De statistisk signifikante forskelle er små og vurderes af specialistgruppen at være ikke-klinisk relevante. Samlet 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])<sup>(4)</sup>.

I tabel 3 anføres OR-estimater i sammenstillingen mellem SSRI-lægemidler i forhold til ophør med behandling uanset årsag. Estimaterne giver et samlet overblik over de væsentligste publicerede resultater fra metaanalyser og netværksmetaanalyser vedrørende ophør med behandling uanset årsag af SSRI-lægemidler publiceret i perioden 2009-2018. For hver parvis sammenstilling præsenteres 5 estimater.

**Tabel 3.** OR-estimer 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), tredje estimat refererer til netværksmetaanalyse gengivet efter Cipriani et al. 2009(9), fjerde estimat er gengivet efter metaanalyse af Cipriani et al. 2009(9) og femte estimat refererer til Cochrane-review(5-8).

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]
	1,05 [0,84;1,30]	0,98 [0,78;1,23]	0,80 [0,66;0,96]	0,88 [0,73;1,04]	0,72 [0,53;0,97]
	0,81 [0,51;1,29]	1,49 [1,02;2,18]	0,68 [0,30;1,54]	0,80 [0,56;1,14]	0,68 [0,09;5,15]
	0,81 [0,51;1,29]	1,35 [0,93;1,96]	0,73 [0,28;1,92]	0,85 [0,67;1,08]	0,68 [0,08;5,43]
Escitalopram	0,92 [0,70;1,18]	0,83 [0,67;1,03]	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	
	0,93 [0,76;1,16]	0,76 [0,62;0,93]	0,84 [0,70;1,01]	0,69 [0,50;0,94]	
	0,86 [0,61;1,20]	0,75 [0,48;1,17]	0,98 [0,37;2,56]	n/a	
	1,08 [0,76;1,56]	0,68 [0,36;1,30]	0,65 [0,42;1,00]	n/a	
Citalopram	0,91 [0,71;1,17]	0,96 [0,76;1,21]	0,78 [0,57;1,06]		
	0,91 [0,50;1,71]	1,15 [0,77;1,74]	0,69 [0,35;1,34]		
	0,81 [0,65;1,01]	0,90 [0,73;1,09]	0,73 [0,54;0,99]		
	1,01 [0,62;1,63]	1,17 [0,80;1,70]	0,71 [0,37;1,33]		
	1,01 [0,63;1,64]	1,15 [0,79;1,67]	0,71 [0,37;1,33]		
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]			
	1,09 [0,95;1,27]	0,91 [0,68;1,19]			
	1,08 [0,92;1,26]	0,93 [0,54;1,60]			
	1,05 [0,89;1,24]	n/a			
Fluoxetin	0,82 [0,64;1,04]				
	0,85 [0,47;1,59]				
	0,82 [0,62;1,07]				
	0,85 [0,48;1,52]				
	0,71 [0,36;1,37]				
Fluvoxamin					

Gennemgang af estimerne viser ingen statistisk signifikante konsistente forskelle henover estimerne. 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])<sup>(11)</sup>.

Metaanalysen adresserede endvidere effekten af langtidsbehandling i de 37 studier, som havde opfølgning udover 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])<sup>(11)</sup>.

Resultaterne fra metaanalysen<sup>(11)</sup> er i tråd med en tidligere ofte citeret metaanalyse fra 2003<sup>(12)</sup> 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).

Da de anførte metanalyser hviler på undersøgelser, hvor randomisering efter opnået remission enten skete til videreførelse af eksisterende behandling eller til placebo, kan resultaterne kun overføres til patienter, der efter opnået remission på et af de undersøgte antidepressiva fortsætter med det pågældende lægemiddel. Omvendt 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. 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 herefter fortsat var i remission blev randomiseret til 18 måneders dobbeltblindt opfølgning med enten fortsat placebo, 50 mg sertralin eller 100 mg sertralin<sup>(13)</sup>.

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<sup>(13)</sup>.

## Seksuelle bivirkninger

En netværksmetaanalyse undersøger SSRI-lægemiddelstoffer over for hinanden med hensyn til seksuelle bivirkninger vurderet som ét samlet udfald<sup>(14)</sup>. 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<sup>(15)</sup>.

For alle antidepressiva under ét 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])<sup>(15)</sup>.

For patientpopulationen 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 behandlet med sertralin over for 28 tilfælde af suicidalitet ud af 5.081 placebobehandlede. Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i vurderingerne af escitalopram (OR 2,11 [0,90;4,94]), citalopram (OR 2,44 [0,90;6,63]) og paroxetin (OR 0,93 [0,62;1,42]) i over for placebo. Der blev fundet statistisk signifikant mindre suicidalitet ved fluoxetin (OR 0,71 [0,52;0,99]) – 81 tilfælde af suicidalitet ud af 7.180 behandlet med fluoxetin

overfor 67 tilfælde af suicidalitet ud af 4.814 placebobehandlede. Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i vurderingen af fluvoxamin (OR 1,25 [0,66;2,39])<sup>(15)</sup>.

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.

### QTc-forlængelse

En metanalyse<sup>(16)</sup> 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). Med undtagelse af de to studier omhandlende paroxetin, da omfatter de respektive studier doser/dosisgrænser som er højere end de doser som er vurderet i dette baggrundsnotat. Udover den refererede metaanalyse har observationelle studier omhandlende escitalopram og citalopram fundet statistisk signifikant forlænget QT-interval i forbindelse med anvendelsen af de to lægemiddelstoffer<sup>(17-19)</sup>.

Det er specialistgruppens vurdering 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.

### 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-enzym. 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<sup>(21)</sup>. 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. Enzymhæmning af CYP2D6 er særligt relevant ved brug af lægemidler med snævert terapeutisk index. Fluvoxamin er en potent hæmmer af CYP1A2 og hæmmer i mindre omfang CYP2C19.

## 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 uomdannede tramadol øger risikoen for serotonergt syndrom – gælder særligt paroxetin og fluoxetin
- SSRI må ikke anvendes hos patienter med kendt QT-intervalforlængelse eller medfødt langt QT-syndrom
- SSRI bør ikke kombineres med samtidig anvendelse af lægemidler, der er kendt for at forlænge QT-intervallet idet risikoen for QT-forlængelse forhøjes<sup>1</sup>
- Paroxetin og fluoxetin er kraftige hæmmere af CYP2D6 og bør derfor kun anvendes med forsigtighed sammen med lægemidler som er substater for CYP2D6<sup>2</sup>

## Sammenfatning og rekommandationer

På det foreliggende grundlag vurderer specialistgruppen, at der er klinisk gavnlig og relevant farmakologisk effekt, i den akutte behandling af unipolar depression hos voksne, af de i Danmark markedsførte SSRI-lægemiddelstoffer. Derudover har SSRI-lægemidler 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 og forekomsten heraf vurderes at være højere i forhold til ingen lægemiddelbehandling. Der vurderes ikke at være forskelle mellem de enkelte lægemidler i forhold til risiko for udvikling af seksuelle bivirkninger.

Der er ikke noget der evidensmæssigt tyder på, at behandling med SSRI øger risikoen for suicidalitet og herunder risikoen for fuldbyrdet selvmord samt selvmordsadfærd hos voksne patienter. Det er specialistgruppens opfattelse at anvendelse af SSRI kan øge risikoen for selvmordstanker særligt i opstartsfasen.

Det er specialistgruppens vurdering at QTc-forlængelse ikke kan udelukkes for nogen 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 vurderer 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. Specialistgruppens samlede vurdering af de respektive SSRI-lægemiddelstoffer afviger fra vejledning fra 2011 udarbejdet af Dansk Cardiologisk Selskab & Dansk Psykiatrisk Selskab omhandlende arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka idet denne angiver at kun escitalopram og citalopram kan medføre QTc-forlængelse<sup>(22)</sup>.

<sup>1</sup> Produktresumé for citalopram henholdsvis escitalopram angiver at disse to lægemiddelstoffer er kontraindiceret i kombination med lægemidler med kendt QT-forlængende effekt

<sup>2</sup> Der henvises til produktresumé for lægemidler som kan give anledning til interaktioner

Det er specialistgruppens vurdering i tråd med guideline fra NICE<sup>(21)</sup> at sertralin, escitalopram og citalopram i klinisk praksis giver anledning til færre interaktioner end paroxetin, fluoxetin henholdsvis fluvoxamin.

<b>SSRI</b>		
<b>Lægemiddel</b>	<b>Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval</b>	<b>Kommentarer</b>
<b>Rekommanderet</b>		
Sertralin	50 mg (50 mg – 100 mg)	Opmærksomhed henledes på risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval
Escitalopram	10 mg (10 mg – 20 mg)	Opmærksomhed henledes på risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval
Citalopram	20 mg (20 mg – 40 mg)	Opmærksomhed henledes på risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>		
Fluoxetin	20 mg (20 mg – 40 mg)	<p>Patienter som ikke responderer tilfredsstillende på rekommanderede lægemidler kan forsøges behandlet med fluoxetin</p> <p>Opmærksomhed henledes på risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval og potentielle interaktioner</p>
Paroxetin	20 mg (20 mg – 40 mg)	<p>Patienter som ikke responderer tilfredsstillende på rekommanderede lægemidler kan forsøges behandlet med paroxetin</p> <p>Opmærksomhed henledes på risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval og potentielle interaktioner</p>
Fluvoxamin	100 mg (100 mg – 200 mg)	<p>Patienter som ikke responderer tilfredsstillende på rekommanderede lægemidler kan forsøges behandlet med fluvoxamin</p> <p>Opmærksomhed henledes på risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval og potentielle interaktioner</p>

## 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.<sup>(4)</sup> 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 metaanalyse fra 2015<sup>(11)</sup> 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<sup>(15)</sup>.

Et systematisk review og netværksmetaanalyse vedrørende seksuel dysfunktion blev derudover identificeret ved den systematiske litteraturgennemgang<sup>(14)</sup>.

Det har ikke været muligt, at identificere litteratur som anfører estimer for potentielt QTc-forlængelse ved anvendelse af venlafaxin henholdsvis duloxetin.

### Respons

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])<sup>(4)</sup>. Et systematisk

review af placebo-responsrater af rapporteret i RCT omhandlende antidepressiva i perioden 1991-2015 som anfører, at disse ligger stabilt i perioden og andrager størrelsesordenen 35-40 %<sup>(20)</sup>. Specialistgruppen har vurderet, at de fundne statistiske signifikante forskelle mellem venlafaxin henholdsvis duloxetin og placebo er klinisk relevante.

Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i respons mellem venlafaxin og duloxetin (OR 1,04 [0,82;1,30])<sup>(4)</sup> og specialistgruppen vurderer at der ikke er klinisk relevant effekt mellem de to lægemiddelstoffer.

### 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])<sup>(4)</sup>.

Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i forhold til remission mellem venlafaxin og duloxetin (OR 0,97 [0,76;1,25])<sup>(4)</sup>.

### 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])<sup>(4)</sup>.

I sammenstillingen mellem de to lægemiddelstoffer blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem venlafaxin og duloxetin (OR 0,85 [0,67;1,09])<sup>(4)</sup>.

### Tilbagefald – forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission

Der henvises til gennemgang under SSRI-lægemidler, 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 omfattet af analysen og herunder at SNRI er statistisk signifikant bedre end placebo i forhold til forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission<sup>(11)</sup>.

### QTc-forlængelse

Ved litteratursøgning har ikke været muligt, at identificere fx metaanalyser som belyser potentielt QTc-forlængelse ved anvendelse af venlafaxin henholdsvis duloxetin. Vejledning udarbejdet af Dansk Cardiologisk Selskab & Dansk Psykiatrisk Selskab omhandlende arytmirisiko ved anvendelse af psykofarmaka anfører at venlafaxin er associeret med QTc-forlængelse<sup>(22)</sup>.

### Seksuelle bivirkninger

Et systematisk review med netværksmetaanalyse fandt ingen statistisk signifikant forskel mellem venlafaxin og duloxetin (OR 0,65 [0,22;1,51])<sup>(14)</sup>. 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<sup>(15)</sup>.

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])<sup>(15)</sup>.

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])<sup>(15)</sup>.

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 SNRI-lægemidler.

## 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 uomdannet tramadol som følge af duloxetins hæmning af CYP2D6 øger risikoen for serotonergt syndrom
- Duloxetin må ikke anvendes samtidig med potente CYP1A2-hæmmere
- Samtidig brug af lægemidler med kendt QT-forlængende effekt bør undgås ved brug af venlafaxin. Opmærksomheden henledes særligt til patienter som indtager anden psykofarmaka
- Koncentrationen af venlafaxin kan stige ved samtidig brug af lægemidler med hæmmende effekt af CYP3A4
- For venlafaxin og duloxetin gælder at forsigtighed skal udvises ved nedsat lever- såvel som nyrefunktion – med eventuel dosisjustering
- Venlafaxin og duloxetin må ikke opstartes i patienter med ukontrolleret hypertension

## Sammenfatning og rekommandationer

På det foreliggende grundlag vurderer specialistgruppen, at der er klinisk gavnlig relevant farmakologisk akut samt tilbagefaldsforebyggende effekt af venlafaxin såvel som duloxetin 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)	Opmærksomheden henledes til potentiel QTc-forlængelse samt forsigtighed ved nedsat lever- og/eller nyrefunktion
Duloxetin	60 mg (60 mg – 120 mg)	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  $\alpha_2$ -receptorer, serotoninreceptorerne 5-HT<sub>2</sub> og 5-HT<sub>3</sub> samt histaminreceptoren H<sub>1</sub>. Mianserin blokerer endvidere  $\alpha_1$ -receptorer. Dermed stimuleres syntese og frigørelse af noradrenalin og serotonin.

### Evidensgennemgang

Cipriani et al. 2018<sup>(4)</sup> 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.

### Respons

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])<sup>(4)</sup>. Specialistgruppen har vurderet, at den fundne statistiske signifikante forskel er klinisk relevant.

Den anførte klinisk relevante forskel kan ses i forhold til et systematisk review af placebo-responsrater af rapporteret i RCT i perioden 1991-2015 som anfører, at disse ligger stabilt i perioden og andrager størrelsesordenen 35-40 %<sup>(20)</sup>.

### 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])<sup>(4)</sup>.

### 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])<sup>(4)</sup>.

### 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. Vejledning udarbejdet af Dansk Cardiologisk Selskab & Dansk Psykiatrisk Selskab omhandlende arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka anfører at mirtazapin såvel som mianserin ikke er associeret med QTc-forlængelse<sup>(22)</sup>.

### 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

Det har ikke været muligt at identificere systematiske review som belyser suicidalitet ved mirtazapin og 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 serotoninerg syndrom

- Mirtazapins såvel mianserin's 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
- Lægemidler som inducerer CYP3A4 kan medføre at clearance af mirtazapin ændres og medføre et koncentrationsfald af mirtazapin
- Lægemidler som hæmmer CYP3A4 kan medføre forhøjet koncentration af mirtazapin
- Lægemidler som hæmmer CYP2D6 kan medføre forhøjet koncentration af mianserin

### Relevante patientpræferencer

Mirtazapin og mianserin har søvninducerende effekt, hvilket kan udnyttes terapeutisk ved insomni knyttet til depression. Anvendelse af begge lægemidler kan medføre vægtstigning.

### Sammenfatning og rekommandationer

På baggrund af den foreliggende evidens, er det er specialistgruppens vurdering, at mirtazapin kan anvendes som monoterapi i behandling af depression. Der er risiko for vægtstigning ved anvendelse af mirtazapin såvel som mianserin. Begge lægemiddelstoffer har søvninducerende effekt, hvilket kan udnyttes terapeutisk ved insomni knyttet til depression. Det er specialistgruppens vurdering, at anvendelsen af mianserin i praksis medfører flere bivirkninger og potentielle interaktioner sammenholdt med mirtazapin og specialistgruppen anbefaler ikke mianserin som monoterapi i behandlingen af depression.

NaSSA		
Lægemiddel	Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval	Kommentarer
Rekommanderet		
Mirtazapin	15 mg (15 mg – 45 mg)	Kan overvejes i de tilfælde, hvor andre antidepressiva medfører seksuelle bivirkninger. Kan endvidere overvejes ved søvnproblemer tilknyttet depression samt i de tilfælde, hvor vægtøgning er ønskelig.
Ikke rekommanderet		
Mianserin	30 mg (30 mg – 90 mg)	

# 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<sup>(4)</sup>. Respons, remission og ophør med behandling uanset årsag belyses med henvisning hertil.

## Respons

Der blev fundet statistisk signifikant forskel mellem reboxetin og placebo (OR 1,37 [1,16;1,63])<sup>(4)</sup>. Specialistgruppen har vurderet, at den fundne statistiske signifikante forskel ikke er klinisk relevant. Den anførte klinisk relevante forskel kan i øvrigt ses i forhold til et systematisk review af placebo-responsrater af rapporteret i RCT i perioden 1991-2015 som anfører, at disse ligger stabilt i perioden og andrager størrelsesordenen 35-40 %<sup>(20)</sup>.

## Remission

Der blev fundet statistisk signifikant forskel mellem reboxetin og placebo (OR 1,23 [1,03;1,46])<sup>(4)</sup>.

## Ophør med behandling uanset årsag

Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem reboxetin og placebobehandling (OR 1,16 [0,96;1,40])<sup>(4)</sup>.

## 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. Vejledning udarbejdet af Dansk Cardiologisk Selskab & Dansk Psykiatrisk Selskab omhandlende arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka anfører, at reboxetin ikke er associeret med QTc-forlængelse<sup>(22)</sup>.

## 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 med klinisk konsekvens idet reboxetin har et smalt terapeutisk index.

## Relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler

- Lægemiddelstoffer som hæmmer CYP3A4 som fx itraconazol, ketoconazol, erythromycin og fluvoxamin kan medføre højere koncentration af reboxetin og kombinationerne bør om muligt undgås
- Induktorer af CYP3A4 fx carbamazepin og phenobarbital kan nedsætte koncentrationen af reboxetin
- Reboxetin bør anvendes med særlig forsigtighed ved samtidig brug af lægemidler med blodtryksnedsættende effekt

## Sammenfatning og rekommandationer

På baggrund af den foreliggende evidens samt specialistgruppens erfaring vurderes reboxetin ikke at være velegnet som monoterapi i behandlingen af unipolar depression. Specialistgruppen har vurderet at reboxetin ikke at frembyder nogen klinisk relevant effekt sammenholdt med placebo (ingen farmakologisk behandling). Den kliniske evidens vedrørende reboxetin er begrænset og 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
Ikke rekommanderet		
Reboxetin (tablet)	8 mg (8 mg – 12 mg)	

# 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<sub>2c</sub>) samt gennem stimulation af melatoninreceptorerne M<sub>1</sub> og M<sub>2</sub>.

## Evidensgennemgang

Agomelatin er omfattet af det systematiske review og dertilhørende netværksmetaanalyse af Cipriani et al. 2018<sup>(4)</sup>. 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<sup>(23)</sup>. Seksuel dysfunktion/bivirkninger knyttet til agomelatin omtales endvidere i et review som refereres<sup>(24)</sup>.

## Respons

Der blev fundet statistisk signifikant forskel i respons mellem agomelatin og placebo (OR 1,65 [1,44;1,88])<sup>(4)</sup>. Specialistgruppen har vurderet, at den fundne statistiske signifikante forskel er klinisk relevant. Den anførte klinisk relevante forskel kan ses i forhold til et systematisk review af placebo-responsrater af rapporteret i RCT i perioden 1991-2015 som anfører, at disse ligger stabilt i perioden og andrager størrelsesordenen 35-40 %<sup>(20)</sup>.

## 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])<sup>(4)</sup>.

## 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])<sup>(4)</sup>.

## 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])<sup>(23)</sup>.

### 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<sup>(24)</sup>. EPAR for agomelatin anfører ligeledes at agomelatin er forbundet med lav risiko for seksuelle bivirkninger<sup>(23)</sup>.

### 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<sup>(23)</sup>.

### 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. Vejledning udarbejdet af Dansk Cardiologisk Selskab & Dansk Psykiatrisk Selskab omhandlende arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka anfører ligeledes at agomelatin ikke er associeret med QTc-forlængelse<sup>(22)</sup>.

### Interaktioner

Agomelatin metaboliseres primært gennem CYP1A2, hvorfor opmærksomhed skal rettes mod samtidig anvendelse af lægemidler som inhiberer CYP1A2, hvilket kan føre til forhøjet koncentration af agomelatin.

### kontraindikationer og forsigtighedsregler

- Agomelatin er kontraindiceret hos patienter med nedsat leverfunktion – (levercirrose eller aktiv leversygdom)
- Leverfunktion bør kontrolleres ved opstart og jævnlige derefter
- Forsigtighed ved nedsat nyrefunktion
- Forsigtighed skal udvises ved samtidig anvendelse af propranolol som inhiberer CYP1A2 førende til forhøjet koncentration af agomelatin
- Agomelatin er kontraindiceret ved samtidig brug af potente CYP1A2-inhibitorer som fx ciprofloxacin og fluvoxamin som vil føre til markant forhøjet koncentration af agomelatin

### Sammenfatning og rekommandationer

På det foreliggende grundlag vurderer specialistgruppen, at der er klinisk gavnlig relevant farmakologisk akut effekt af agomelatin, agomelatin er relevant at anvende i fortsættelsesbehandling 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)	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

# 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 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>7</sub> og HT<sub>1D</sub>, partiel agonist af 5HT<sub>1B</sub>, 5HT<sub>1A</sub>-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<sup>(4)</sup>. Respons, remission og ophør med behandling uanset årsag belyses med henvisning hertil. Desuden anvendes EPAR<sup>(25)</sup> knyttet til vortioxetins godkendelse. Endvidere refereres review omhandlende bl.a. seksuel dysfunktion knyttet til antidepressiva<sup>(24)</sup>. Et review belyser sikkerheden ved vortioxetin på baggrund af kliniske studier og refereres i forbindelse med suicidalitet.

## Respons

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])<sup>(4)</sup>. Specialistgruppen har vurderet, at den fundne statistiske signifikante forskel er klinisk relevant. Den anførte klinisk relevante forskel kan ses i forhold til et systematisk review af placebo-responsrater af rapporteret i RCT i perioden 1991-2015 som anfører, at disse ligger stabilt i perioden og andrager størrelsesordenen 35-40 %<sup>(20)</sup>.

## 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])<sup>(4)</sup>.

## 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])<sup>(4)</sup>.

## Tilbagefald – forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission

I forbindelse med godkendelsen af vortioxetin er i EPAR<sup>(25)</sup> anført et randomiseret studie som undersøgte tilbagefald efter opnået remission. Patienter som havde opnået remission efter 12 ugers behandling blev i et open-label-design 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<sup>(25)</sup> 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<sup>(24)</sup>.

### Suicidalitet

Vortioxetin er blevet undersøgt i en række korttidsundersøgelser, hvori indgik 1817 placebobehandlede og 3018 behandlet med vortioxetin (5-20 mg/dagligt). "Selvmordsrelaterede events" refererede i disse studier til et sammensat mål af "suicidaltanker, bevidst overdosering, bevidst selvskade, selvskadeadfærd 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<sup>(26)</sup>.

I en sammenstilling - hvor inkluderede personer hverken i vortioxetiningruppen (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<sup>(26)</sup>.

### 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<sup>(25)</sup>. 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 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-enzym.

### 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 gavnlig relevant farmakologisk akut samt tilbagefaldsforebyggende effekt af vortioxetin. 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
<b>Rekommanderet</b>		
Vortioxetin	10 mg (5 mg – 20 mg)	

## Relevante danske behandlingsvejledninger

...

### Ændringslog

Dato	Version	Kommentar
[xx. xx 201x]	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

### Forfattere

Udarbejdet af IRF med deltagelse af følgende eksterne specialister:

Anne Katrine Pagsberg, Dansk Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab – BUP-DK

Klaus Per Juul Martiny, Dansk Psykiatrisk Selskab – DPS

Anders F. Jensen, Dansk Psykiatrisk Selskab – DPS

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) 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.
- (5) Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(7):CD006534. doi(7):CD006534.
- (6) Magni LR, Purgato M, Gastaldon C, Papola D, Furukawa TA, Cipriani A, et al. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(7):CD004185.
- (7) Purgato M, Papola D, Gastaldon C, Trespidi C, Magni LR, Rizzo C, et al. Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD006531. doi(4):CD006531.
- (8) Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(4):CD006117. doi(4):CD006117.
- (9) Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9665):746-758.
- (10) Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, Lin L, Zhao YJ, Soh LB, et al. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. *CNS Drugs* 2015;29(8):695-712.
- (11) 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.
- (12) 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.
- (13) Lepine JP, Caillard V, Bissierre 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.

- (14) 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.
- (15) 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.
- (16) 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.
- (17) Ojero-Senard A, Benevent J, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Chebane L, Araujo M, et al. A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl)* 2017;234(20):3075-3081.
- (18) Maljuric NM, Noordam R, Aarts N, Niemeijer MN, van den Berg ME, Hofman A, et al. Use of selective serotonin re-uptake inhibitors and the heart rate corrected QT interval in a real-life setting: the population-based Rotterdam Study. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(4):698-705.
- (19) Castro VM, Clements CC, Murphy SN, Gainer VS, Fava M, Weilburg JB, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ* 2013;346:f288.
- (20) 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.
- (21) NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management (CG90) - updated 2016. NICE, 2009.
- (22) Dansk Cardiologisk Selskab & Dansk Psykiatrisk Selskab. Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka; DCS & DPS vejledning. 2011 (ISBN: 978-87-92010-14-8).
- (23) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Agomelatine - Assessment report for initial marketing authorisation application - EMEA/H/C/000916.
- (24) Chokka PR, Hankey JR. Assessment and management of sexual dysfunction in the context of depression. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018;8(1):13-23.
- (25) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Vortioxetine - Assessment report for an initial marketing authorisation application - EMA/699150/20132013.
- (26) 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:  $\geq 50$  % 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  $\leq 7$  på HDRS<sub>17</sub> eller totalscore  $\leq 8$  på øvrige længere versioner af HDRS eller totalscore  $\leq 10$  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

## 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 klinikerne 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](http://irf.dk).

### Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI)

Er SSRI rekommenderede 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)	
Duloxetine (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 – Subsidært - 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)	
<b>Outcomes:</b>	<b>Tidspunkt</b>	<b>Mindste kliniske relevante forskel</b>
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 serotonin systemet

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

<b>Lægemiddel</b>	<b>Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval</b>	
Vortioxetin (tablet)	10 mg (5 mg – 20 mg)	
<b>Outcomes:</b>	<b>Tidspunkt</b>	<b>Mindste kliniske relevante forskel</b>
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	
-----------------	-----------------------	--

HØRINGSVERSION

## 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\* serotonin\* re\*uptake inhibitor\*" [Title/Abstract] OR sertraline\*[Title/Abstract] OR citalopram[Title/Abstract] OR escitalopram[Title/Abstract] OR paroxetine\*[Title/Abstract] OR fluoxetine\*[Title/Abstract] OR fluvoxamine\*[Title/Abstract] OR SNRI[Title/Abstract] OR "serotonin\* noradren\* re\*uptake inhibitor\*" [Title/Abstract] OR venlafaxine\*[Title/Abstract] OR duloxetine\*[Title/Abstract] OR NaSSA[Title/Abstract] OR Mirtazapine\*[Title/Abstract] OR mianserine\*[Title/Abstract] OR NaRI[Title/Abstract] OR reboxetine\*[Title/Abstract] OR agomelatine\*[Title/Abstract] OR vortioxetine\*[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 fuldtjektlæsning. 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.

HØRINGSVERSION