



SUNDHEDSSTYRELSEN

14-09-2018

SOTC, sotc@sst.dk

Sagsnr. 4-1015-406/1

+45 93 59 66 16

## **Høringsvar: Den Nationale Rekommandationsliste for farmakologisk behandling af unipolar depression blandt voksne**

1. Danmarks Farmaceutisk Selskab (DFS)
2. Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM)
3. Lundbeck Pharma A/S
4. Lægemiddelstyrelsen (LMST)
5. Medicinrådet
6. Nordic Cochrane Centre
7. Region Hovedstaden
8. Region Nordjylland
9. Region Midtjylland
10. Region Sjælland
11. Region Syddanmark



## **Høringsvar vedr. Den Nationale Rekommandationsliste: Baggrundsnotat for farmakologisk behandling af unipolar depression hos voksne**

Dansk Farmaceutisk Selskab takker for muligheden for at kommentere på udkast til opdateret Baggrundsnotat for farmakologisk behandling af unipolar depression hos voksne.

### **Generelle bemærkninger**

Indledningsvis bemærkes, at det kunne have været relevant at forholde sig til om der er forskel mellem lægemidlerne med forskellig virkningsmekanisme med henblik på, hvornår det er rationelt eksempelvis at anvende venlafaxin eller mirtazepin fremfor SSRI eller hvornår det er rationelt at anvende nyere (og ikke-generelt tilskudsberettigede) lægemidler såsom agomelatin og vortioxetin. Vi er bekendt med at NRL ikke er en behandlingsvejledning, men i den tidligere version af NRL havde man netop forholdt sig valget mellem alle antidepressiva, da de har samme indikation og i praksis er de valgmuligheder som klinikerer står med.

Det er velkendt, at de alment praktiserende læger, som ”Baggrundsnotat for farmakologisk behandling af unipolar depression hos voksne” er målrettet til, modtager en række forskellige retningslinjer og anbefalinger fra myndigheder, videnskabelige selskaber og andre instanser. Det er derfor hensigtsmæssigt, at de nationale anbefalinger fra forskellige instanser koordineres, så lægerne ikke modtager modsatrettede budskaber. I fald anbefalingerne afviger, er det hensigtsmæssigt, at afvigelser begrundes og underbygges med relevante referencer, så der er gennemsigtighed for læseren i, hvordan man kommer fra evidens til anbefaling.

### **Bemærkninger til udvalgte afsnit**

#### SSRI og suicidalitet

Specialistgruppens konkluderer, på baggrund af de fundne Odds-ratio (OR), at der ikke er belæg for øget risiko for suicidalitet hos voksne over 25 år. Tilføjelsen over 25 år forekommer indforstået, da det ikke fremgår, hvilken aldersgruppe OR referer til.

Vi foreslår derfor, at man angiver, hvilken aldersgruppe OR er baseret på, samt tilføjer, at man hos unge under 25 år (som også er voksne) fandt en øget risiko for suicidalitet.

Sertralin resulterer, i den nævnte analyse, i en lille, men signifikant lavere risiko for suicidalitet, mens fx citalopram og escitalopram, tenderer til en øget risiko. De absolutte tal angivet for sertralin



# Danmarks Farmaceutiske Selskab

viser, at det er små tal, men da alle tre præparater er hyppigt anvendte SSRI i Danmark, vil vi foreslå, at man også præsenterer læseren for de absolutte tal for citalopram og escitalopram.

## SSRI og QTc-forlængelse

Set i lyset af, at EMA har indskrænket den anbefalede maxdosis for citalopram og escitalopram, men ikke for de øvrige SSRI, og at denne regulatoriske ændring i øvrigt understøttes af en metaanalyse, og flere randomiserede og observationelle studier, er det ikke umiddelbart logisk, hvorfor de to stoffer rekommanderes som 1. valg. Dosisrestriktionen i de godkendte produktresuméer gør, at fx en 70 årig patient, hvor der er behov for at øge dosis af citalopram udover den anbefalede maxdosis på 20 mg principielt vil blive behandlet off-label, med et lægemiddel, hvor risikoen for QTc-forlængelse er genfundet i en række kliniske studier. Alternativt skal man skifte patienten til sertralin.

Da der i gennemsnit ikke er forskel i effekt, bivirkninger mellem citalopram/escitalopram og sertralin (og priserne er meget lave grundet generisk konkurrence) virker det rationelt at starte med sertralin som 1. valg, da der i de kliniske studier, ikke er fundet øget QTc-forlængelse ved brug af sertralin..

I baggrundsnotatet argumenteres for, at risikoen for QTc-forlængelse er underbelyst, og at man dermed ikke kan udelukke en risiko ved de øvrige SSRI – altså, at den risiko der specifikt er set for citalopram/escitalopram formentlig er en klasseeffekt.

Specialistgruppen konklusion og anbefalinger er dermed i uoverensstemmelse med bl.a. RADS vejledning for medicinsk behandling af unipolar depression, Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Psykiatrisk Selskabs rapport om Arytmirisiko ved anvendelse af psykofarmka, samt de fem Regioners basislister, som er hyppig anvendt i almen praksis og som alle fem anbefaler sertralin som 1. valg.

De referencer der allerede indgår i baggrundsnotatet (reference 16- 19), giver ikke en velbegrunder mistanke om, at andre SSRI, herunder sertralin, anvendt i almindelige doser, giver risiko for QTc-forlængelse, og understøtter dermed ikke argumentet om klasseeffekt.

Sertralin er et meget hyppigt anvendt præparat og har været anvendt i en årrække. En simpel søgning på Pubmed viser, at der findes min. tre andre studier, som systematisk belyser spørgsmålet om sertralin og QTc-forlængelse, herunder comedicinering til andre QTc-forlængende lægemidler. Disse understøtter tidligere fund.

Der synes således ikke at være belæg for, at den risiko for QTc-forlængelse der er set for citalopram/escitalopram anvendt i almindelige doser, er en klasseeffekt.

Såfremt specialistgruppen fastholder konklusionen om, at spørgsmålet er underbelyst, fordrer det en systematisk gennemgang af de tilgængelige referencer.



# Danmarks Farmaceutiske Selskab

## SSRI: Relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler (s. 14)

Det fremgår, at:

”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>”

Udsagn 1 mangler en reference, og udsagn 2 genfindes ikke i den referencer der henvises til (Sundhedsstyrelsens vejledning for behandling af voksne med antidepressive lægemidler 2014).

Af Lægemiddelstyrelsens produktresuméer fremgår det for escitalopram og citalopram (men ikke de øvrige SSRI), at citalopram og escitalopram er kontraindiceret hos patienter med kendt QT-intervalforlængelse eller medfødt langt QT-syndrom, samt ved samtidig anvendelse af lægemidler, der er kendt for at forlænge QT-intervallet.

For nogle af de øvrige SSRI tilrådes i varierende grad forsigtighed ved kombination med andre QT-forlængende lægemidler.

For sertralin henvises til et studie, hvor en daglig dosis på 400 mg (to gange max anbefalet dosis), i steady state, viser i en forskel i QTc ift. placebo, målt som en øvre værdi i konfidensintervallet på 11,7 ms, hvilket er mindre end man anser for klinisk relevant (> 30 ms). Baggrunden for at tilråde forsigtigt ved anvendelse af sertralin i almindelige doser er således meget teoretisk.

**Danmarks Farmaceutiske Selskab**

**c/o Pharmadanmark**

**Rygårds Alle 1**

**2900 Hellerup**

**farmaceutiske-selskab@pharmadanmark.dk**

Sundhedsstyrelsen/IRF

10. september 2018

### **DSAM's hørings svar til farmakologisk behandling af unipolar depression blandt voksne - Den Nationale Rekommandationsliste**

DSAM takker for muligheden for at afgive hørings svar vedrørende ovenstående høringsudkast.

Vi har ikke konkrete kommentarer til det foreliggende udkast.

Imidlertid har vi nogle principielle og overordnede kommentarer vedrørende denne NRL og arbejdet med NRL generelt.

Metoden bag NRL er anført som "fokuserede spørgsmål, en dokumenteret litteratursøgning, gennemgang af evidensen for lægemidlernes effekt og bivirkninger og med inddragelse af specialistgruppens kliniske erfaringer". Imidlertid oplever vi en stigende tendens til, at man i formuleringerne af NRL giver en tiltagende stor plads til specialistgruppernes sprog og deres vurderinger. Dette bevirker, at formuleringerne bliver uklare og ikke stringente.

Som eksempel kan nævnes denne formulering: *"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."*

Denne vægtning af specialistgruppens "opfattelser" og brugen af begreber som "tyder på" og "evidensmæssigt" risikerer at punktere tilliden til rekommandationslister helt unødvendigt.

Med venlig hilsen



Anders Beich  
Formand, DSAM

Stockholmegade 55, st.  
2100 København Ø

T: 7070 7431  
dsam@dsam.dk  
www.dsam.dk

## Høringsforslag 1 (side 3): Nævn lægemidlerne i indholdsfortegnelsen, f.eks.:

Indholdsfortegnelse	
Antidepressiva til unipolar depression	1
Indledning	3
<b>Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI)</b>	<b>5</b>
• Rekommanderet: Sertralin, Escitalipram, Citalopram	
• Rekommanderet i særlige tilfælde: Fluoxetin, Paroxetin og Fluvoxamin	
<b>Serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI)</b>	<b>16</b>
• Rekommanderet: Venlafaxin og Duloxetin	
<b>Noradrenalin og specifikke serotonin-antidepressiva (NaSSA)</b>	<b>19</b>
• Rekommanderet: Mirtazapin	
• Ikke rekommanderet: Mianserin	
<b>Noradrenalin-genoptagelseshæmmere (NaRI)</b>	<b>22</b>
• Ikke rekommanderet: Reboxetin	
<b>Melatoninagonister</b>	<b>24</b>
• Rekommanderet: Agomelatin	
<b>Antidepressiva med modulerende virkning på serotonin-systemet</b>	<b>27</b>
• Rekommanderet: Vortioxetin	
Relevante danske behandlingsvejledninger	30
Ændringslog	30
Forfattere	30
Juridiske forhold	30
Referencer	31
Ordliste	33
Bilag 1: Fokuserede spørgsmål	33
Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag	39

**Høringsforslag 2:** Opsummering/oversigt (kan evt. stå som det første efter indholdsfortegnelse, eller i indledningen s. 4 ved sætningen ”baggrundsnotatet omfatter” og i stedet skrive ”opsummering af baggrundsnotatet”, og vise oversigtstabelen

	Rekommanderet	Rekommanderet i særlige tilfælde	Ikke rekommanderet
Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI)	Sertralin, Escitalipram Citalopram	Fluoxetin, Paroxetin Fluvoxamin	
Serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI)	Venlafaxin og Duloxetin		
Noradrenalin og specifikke serotonin-antidepressiva (NaSSA)	Mirtazapin		Mianserin
Noradrenalin-genoptagelseshæmmere (NaRI)			Reboxetin
Melatoninagonister	Agomelatin		
Antidepressiva med modulerende virkning på serotonin-systemet	Vortioxetin		

**Høringsforslag 3 (side 29):** Tilføj kommentar til vortioxetin boksen:

**”Kan overvejes i de tilfælde, hvor andre antidepressiva medfører seksuelle bivirkninger og/eller uønsket vægtøgning”**

Begrundelse: Af EPAR/produktresuméet for vortioxetin, i vedhæftede artikel af Jacobsen et al. 2016, reference 24 i baggrundsnotatet samt selve teksten i baggrundsnotatet fremgår det, at vortioxetin er et lægemiddel uden væsentlig effekt/indflydelse på seksualitet. Det fremgår ligeledes af Produktresuméet for vortioxetin, at ”i kliniske korttids- eller langtidsstudier påvirkede vortioxetin ikke legemsvægt, hjertefrekvens eller blodtryk i forhold til placebo”.

Det vil ligeledes sikre konsistens med kommentaren for mirtazapin (side 21 i baggrundsnotatet), hvori der står, at mirtazapin ”kan overvejes i de tilfælde, hvor andre antidepressiva medfører seksuelle bivirkninger”. Modsat vortioxetin, er anbefalingen dog ikke baseret på data for mirtazapin men udelukkende på specialistgruppens erfaring: *”Det har ikke været muligt at identificere systematiske reviews som belyser seksuelle bivirkninger ved mirtazapin henholdsvis mianserin. Det er imidlertid specialistgruppens erfaring, at begge lægemidler generelt er forbundet med få seksuelle bivirkninger”* (side 20 i baggrundsnotatet).

**Høringsforslag 4 (side 29)** Tilføj kommentar til vortioxetin boksen:

**”Kan overvejes ved kognitive problemer ved depression”**

Begrundelse: Kognitive problemer ved depressioner er prævalent, og vedvarende selv efter remission. Det estimeres, at to ud af tre patienter med depression oplever samtidige kognitive problemer, og at disse kognitive problemer er associeret med dårligere respons på den antidepressive behandling. Mellem en tredjedel og halvdelen af de patienter der er i remission, er stadig påvirket af kognitive problemer (Rock et al. 2013). Der er endvidere evidens for, at en stor gruppe patienter med depression har residualsymptomer bl.a. i form af kognitive problemer, og at disse residualsymptomer øger risikoen for tilbagefald (Paykel et al. 1995; Judd et al. 2016). Udover negativ påvirkning på sygdomsforløb,

påvirker kognitive problemer ved depression patienternes erhvervsmæssige og sociale funktionsniveau samt deres livskvalitet (Hammer et al. 2009).

EPAR/Produktresuméet for vortioxetin anfører, at virkningen af vortioxetin på den kognitive funktion målt med DSST (Digit Symbol Substitution Test), på patienter med moderate til svære depressive episoder er blevet undersøgt i to placebokontrollerede korttidsstudier med patienter i aldersgruppen 18-65 år (primært endepunkt) og ét med ældre patienter  $\geq 65$  år (sekundært endepunkt). Når der justeredes for ændring på MADRS, viste den samlede score i meta-analyserne af de samme studier, at vortioxetin adskilte sig fra placebo ( $p < 0,05$ ) med en standardiseret effekt på 0,24.

I en netværks-metaanalyse blev der ligeledes fundet effekt på kognitive problemer ved depression målt på DSST ift. placebo for vortioxetin, men *ikke* for andre klasser (SNRI, SSRI, MAO-hæmmere og TCA) eller for andre specifikke antidepressiva (duloxetin, sertralin, citalopram, fluoxetin, escitalopram, nortriptylen) (Baune et al. 2018, vedhæftet).

I maj 2018 blev Trintellix (vortioxetin) det første og hidtil eneste FDA godkendte antidepressiva, der har data i produktresumé, der viser positiv effekt på proceshastighed, et aspekt af kognitiv funktionsevne der er hæmmet hos mange patienter med akut depression.

## Referencer

Baune BT, Brignone M, Larsen KG. A network meta-analysis comparing effects of various antidepressant classes on the Digit Symbol substitution test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2018;21:97-107: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx070>.

Hammar A<sup>1</sup>, Ardal G. Cognitive functioning in major depression--a summary. *Front Hum Neurosci.* 2009 Sep 25;3:26. DOI:10.3389/neuro.09.026.2009.

Jacobsen PL<sup>1</sup>, Mahableshwarkar AR<sup>1</sup>, Palo WA<sup>1</sup>, Chen Y<sup>1</sup>, Dragheim M<sup>2</sup>, Clayton AH<sup>3</sup>. Treatment-emergent sexual dysfunction in randomized trials of vortioxetine for major depressive disorder or generalized anxiety disorder: a pooled analysis. Epub 2015. *CNS Spectr.* 2016 Oct;21(5):367-378. DOI: 10.1017/S1092852915000553.

Judd LL<sup>1</sup>, Schettler PJ<sup>1</sup>, Rush AJ<sup>1</sup>. A Brief Clinical Tool to Estimate Individual Patients' Risk of Depressive Relapse Following Remission: Proof of Concept. Epub 2016 Jul 15. *Am J Psychiatry.* 2016 Nov 1;173(11):1140-1146. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.15111462.

Paykel ES<sup>1</sup>, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med.* 1995 Nov;25(6):1171-80. PMID: 8637947

Rock PL<sup>1</sup>, Roiser JP<sup>2</sup>, Riedel WJ<sup>1</sup>, Blackwell AD<sup>1</sup>. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. Epub 2013 Oct 29. *Psychol Med.* 2014 Jul;44(10):2029-40. doi: 10.1017/S0033291713002535.







Dato 5. september 2018

Sagsnr. 2018090596

IRF

Sundhedsstyrelsen

Islands Brygge 67

2300 København S

Sendt pr mail til [irf@sst.dk](mailto:irf@sst.dk)

## Kommentarer til høringsbrev angående udkast til baggrundsnotat for farmakologisk behandling af unipolar depression hos voksne.

Sundhedsstyrelsen har bedt om kommentarer til et baggrundsnotat for farmakologisk behandling af unipolar depression hos voksne til Den Nationale Rekommandationsliste. Lægemedelstyrelsen har i den anledning følgende kommentarer:

### Generelle betragtninger

Det hedder i udkastets indledning bl.a. "*Den Nationale Rekommandationsliste (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.*"

Man har i udkastet til NRL fulgt Modellen for udarbejdelse af Den Nationale Rekommandationsliste, Sundhedsstyrelsen 2017, idet man har opdelt de antidepressive lægemidler efter deres farmakodynamiske virkningsmekanismer, dvs. hvilke signalmolekyler de primært påvirker. Men fælles for alle de omtalte antidepressiva er, at de virker på hjernens monoaminerge systemer, og at de generelt er ganske ensvirkende mht. efficacy; dertil har de relativt sammenlignelige bivirkningsprofiler (dog med en vis, og til tider klinisk betydende, variation). Så man kan tvivle på nytteværdien af opdelingen af de definerede lægemiddelgrupper i NRL for unipolar depression, idet det kun i meget beskeden grad berøres hvilke behandlingsmæssige konsekvenser klinisk relevante undergrupper af depressive patienter kan have af denne opdeling. Der nævnes at mirtazepin kan anvendes ved depression med insomni, at agomelatin har få seksuelle bivirkninger o. lign. Men den alment praktiserende læge får ikke nogen beslutningsstøtte til om en given patient er bedst tjent med sertralin frem for vortioxetin - selvom begge lægemidler virker ved at modulere serotonin-signalering - eller om lægen bør vælge duloxetin, fordi det ud over at modulere serotonin-signalering ved det givne kliniske billede vil være hensigtsmæssigt også at modulere noradrenalin-signalering. Tilsvarende savnes en kort omtale af medicinsk behandling til let hhv. moderat-svær depression som supplement til sætningen om, at "*Indikation for medicinsk behandlingskrævende unipolar depression bør følge relevante behandlingsvejledninger.*"

Ekspertgruppen har især støttet sig til en stor metaanalyse af Cipriani et al, publiceret i the Lancet i 2018; den omtales ret udførligt i udkastet, og dens resultater refereres løbende igennem hele NRLen med henblik på at underbygge de givne anbefalinger. Modellen for udarbejdelse af Den Nationale Rekommandationsliste lægger op til, at der lægges vægt på metaanalyser af denne

<sup>1</sup> MHRA UK PUBLIC ASSESSMENT REPORT Reboxetine: a review of the benefits and risks (September 2011)

<sup>2</sup> EMA/CHMP/PhVWP/569591/2011

type. Metaanalyser betragter imidlertid som udgangspunkt al evidens som ligeværdig og tager typisk i mindre grad hensyn til, hvordan studierne har været udført. Eller enklere sagt: metaanalysen kan inkludere studier der er veldesignede, men dårligt udførte (i f.eks. selektion af forsøgspersoner, dropouts fra studiet og håndtering af missing data, højt placeborespons, osv.), og enkeltstudier der har leveret upålidelige resultater kan skævvride metaanalysen, eller skævvride dens delanalyser. Et studie af Furukawa et al, der har fundet et stabilt gennemsnitligt placeborespons på 35-40% igennem årrækken 1991 – 2015 refereres løbende igennem NRLen, men resultatet er ingen garanti mod at f.eks. dårligt gennemførte enkeltstudier kan forplumre efficacy-estimerne i en metaanalyse. Cipriani et al 2018 er selv inde på andre faktorer, der begrænser hvor vidtrækkende konklusioner man kan drage ud fra deres fund. Metaanalyser kan være nyttige redskaber til forståelse af f.eks. antidepressiva kliniske effekt, men bør fortolkes med en vis forsigtighed og udgør ikke en facitliste der kan erstatte en detaljeret analyse af resultaterne fra de foretagne RCTs både mht. design/opbygning og med hensyn til praktisk udførelse, når det gælder bedømmelsen af et lægemiddels efficacy og safety. Se i øvrigt kommentar om reboxetin nedenfor.

For hver lægemiddelgruppe gennemgås evidens for respons, remission, vedligeholdelsesbehandling, qt-forlængelse, seksuelle bivirkninger, suicidalitet, og interaktioner. Hvad angår bivirkninger ud over qt-forlængelse og seksuelle bivirkninger refereres Cipriani et als 2018 fund "acceptability (dropout rate)" for hver af de behandlede lægemidler, hvilket måske kan betragtes som et overordnet mål for deres samlede bivirknings-load. Men andre informationer kunne være nyttige for målgruppens læger at f.eks. SNRI-gruppens lægemidler generelt synes at være associeret med mere plagsomme eller påtrængende bivirkninger (f.eks. hovedpine) end f.eks. SSRI-gruppens. Man har for NaSSA-gruppen givet en sådan information ved specifikt at omtale risikoen for vægtøgning. Dette kunne have været gjort mere systematisk, således at f.eks. risikoen for vægtøgning (eller andre langvarige/vedvarende bivirkninger som f.eks. tinnitus) i forbindelse med behandling omtales for alle lægemiddelgrupperne.

## Specifikke kommentarer

På side 4: det kunne gøres eksplicit at de oplyste antidepressive lægemiddelgrupper som NRL omtaler er udvalgt fordi grupperne efter arbejdsgruppens mening har et terapeutisk vindue der tillader deres brug i almen praksis, i modsætning til TCA, Mao-hæmmere, litium, osv.

På side 7. - 10. Tabel 1, 2, og 3 forekommer ikke at være til megen nytte for målgruppens læger, der primært må formodes at være orienteret mod en praktisk, mindre statistiktung virkelighed; hovedbudskabet er, at metaanalyser og netværksanalyser ikke tyder på at der er nogen klar efficacy-forskel mellem de forskellige SSRI.

På side 11; Der savnes en samlet konklusion på, hvordan patienter bør vedligeholdelsesbehandles?

På side 15. Lægemiddelstyrelsen er generelt enig i ekspertgruppens betragtninger og konklusioner. Men hvad angår anbefalingen af Sertralin, Escitalopram og Citalopram som førstevalg blandt SSRI-præparaterne, synes denne alene at hvile på at disse lægemidler medfører en mindre risiko for interaktioner end de øvrige SSRI. Bør en sådan generel anbefaling gælde patienter, der ikke behandles med anden medicin, eller ikke får medicin der metaboliseres via CYP2D6? De tre øvrige SSRI, der i nogle kliniske situationer kunne være relevante førstevalgspræparater (se f.eks. Fluoxetins generelt gode "acceptability"-profil hos Cipriani et al,

<sup>1</sup> MHRA UK PUBLIC ASSESSMENT REPORT Reboxetine: a review of the benefits and risks (September 2011)

<sup>2</sup> EMA/CHMP/PhVWP/569591/2011

2018), tildeles en sekundær rolle som *'rekommanderet i særlige tilfælde'* i en tænkt behandlingsalgoritme, som NRL i øvrigt ikke skitserer nærmere. Det bemærkes, at man ikke har lavet en tilsvarende distinktion baseret på CYP2D6-hæmning i anbefalingerne af, om venlafaxin eller duloxetin skal være førstevalgspræparat blandt SNRI på side 19, men blot henleder opmærksomheden på potentielle interaktioner for duloxetins vedkommende.

På side 22 og 23 vurderes Reboxetin ikke at være velegnet som monoterapi i behandlingen af unipolar depression, og ikke-rekommanderet. Man refererer i denne vurdering udelukkende metaanalysen af Cipriani et al, 2018 (der bygger på 17 studier der inkluderede reboxetin), idet ekspertgruppen har fundet, at den signifikante behandlingseffekt i forhold til placebo (OR for respons: 1,37) ikke er klinisk relevant. Reboxetin har været anvendt i Europa i mere end 20 år, og er i DK godkendt til indikationen *'moderat til svær depression'*. Der er tidligere rejst spørgsmål om reboxetins benefit/risk balance, og i den anledning foretog The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (UK)<sup>1</sup> og EMAs pharmacovigilance working party<sup>2</sup> i 2011 et review med metaanalyse af 11 placebo-kontrollerede lodtrækningsforsøg, hvorved man fandt at *"response rates for reboxetine were statistically significantly higher than placebo: OR 1.47, 95% CI 1.10 to 1.97; p=0.01"*<sup>1</sup>. Dette er en forholdsvis beskeden respons rate, men dog sammenlignelig med f.eks. den respons rate Cipriani et al, 2018 har fundet for citalopram (OR 1,52 [1,33;1,74]), et lægemiddel NRL rekommanderer.

Endvidere: *"In conclusion, the European review provides evidence that reboxetine is an effective medicine for patients with moderate or severe clinical depression, and that the balance of benefits and risks for reboxetine in the treatment of depression remains positive. It is questionable whether an overall meta-analysis is the most appropriate way to look at the data, as the results were inconsistent between patient groups. Factors which may affect the magnitude of the reboxetine treatment effect include: ...care setting ...baseline severity of depression ... safety ...premature discontinuations."*<sup>1</sup>

Det er således efter Lægemiddelstyrelsens opfattelse nødvendigt at foretage en mere detaljeret gennemgang og afvejning af de tilgrundliggende studier og øvrige data om lægemidlet, før en konklusion som ovennævnte drages.

Med venlig hilsen  
Nikolai C. Brun  
Enhedschef  
Medicinsk Evaluering & Biostatistik

<sup>1</sup> MHRA UK PUBLIC ASSESSMENT REPORT Reboxetine: a review of the benefits and risks (September 2011)

<sup>2</sup> EMA/CHMP/PhVWP/569591/2011

**To:** Sundhedsstyrelsen IRF[IRF@SST.DK]  
**From:** Birgit Mørup  
**Sent:** Mon 03-09-2018 13:58:55  
**Importance:** Normal  
**Subject:** SV: Høring - farmakologisk behandling af unipolar depression blandt voksne - Den Nationale Rekommandationsliste  
**MAIL\_RECEIVED:** Mon 03-09-2018 13:58:59

Kære Søren Troels Christensen

Jeg kan hermed oplyse, at Medicinrådet ikke har bemærkninger til udkast til baggrundsnotatet for farmakologisk behandling af unipolar depression hos voksne fra Den Nationale Rekommandationsliste (NRL).

Med venlig hilsen

Birgit Mørup

**Fra:** Sundhedsstyrelsen IRF <IRF@SST.DK>  
**Sendt:** 24. juli 2018 14:47  
**Emne:** Høring - farmakologisk behandling af unipolar depression blandt voksne - Den Nationale Rekommandationsliste

Til høringsparter

IRF i Sundhedsstyrelsen sender hermed udkast til baggrundsnotat for farmakologisk behandling af unipolar depression hos voksne, som indgår i Den Nationale Rekommandationsliste (NRL), i høring. Se venligst vedhæftede høringsbrev og høringsliste.

Høringsversionen kan tilgås fra [Høringsportalen](#).

10. september 2018

## **Høringsvar vedr. Sundhedsstyrelsens Nationale Rekommandationsliste: Antidepressiva til unipolar depression**

Sundhedsstyrelsen har d. 24. juli 2018 udsendt høringsudkast til Den Nationale Rekommandationsliste: "Antidepressiva til unipolar depression".

Baggrundsnotatet baserer sig i vidt omfang på en nyligt publiceret meta-analyse af Cipriani et al.<sup>1</sup> Som vi meget snart vil påpege i to publikationer har den pågældende meta-analyse overset og undervurderet fejl og bias i evidensgrundlaget,<sup>2,3</sup> og man bør have lav tiltro til evidensgrundlaget. Arbejdsgruppen har ikke taget højde for disse forhold i udarbejdelsen af deres anbefalinger, hvorfor vi her gerne vil gøre arbejdsgruppen opmærksom på nogle af de vigtigste fejl og mangler.

## **Akut behandling af unipolar depression**

### **Effektmål for behandlingseffekt**

Arbejdsgruppen har anvendt effektmålene 'respons' og 'remission' som mål for effekten af antidepressiva. Det er problematiske effektmål, fordi de mangler klinisk relevans, og kan skabe en illusion af klinisk effekt.<sup>4</sup> Dikotomisering af resultater målt på rating skalaer fører til tab af statistisk styrke, øger risikoen for falsk positive resultater og statistikere fraråder brugen af dem.<sup>5</sup> I forhold til dikotome effektmål har specialistgruppen antaget, at et number needed to treat (NNT) på under 9 er klinisk relevant. Der er ikke anført referencer til at underbygge denne antagelse. Der er i baggrundsnotatet et fravær af patientrapportererede effektmål (f.eks. depressionssymptomer) og effektmål, der afspejler patienternes funktionsniveau (f.eks. arbejdsfunktion, sygemelding m.m.), som kan have større betydning for patienterne end de depressive symptomer i sig selv.<sup>6</sup> Disse effektmål bliver sjældent, eller aldrig, målt og rapporteret i kliniske lægemiddelstudier, men dette burde have været anført som en væsentlig begrænsning af evidensgrundlaget.

### **Klinisk relevans af de vurderede effektmål**

Det er uklart, hvorledes arbejdsgruppen har forholdt sig til den kliniske relevans af fundene i de meta-analyser, der henvises til. For eksempel har specialistgruppen for SSRI-præparaterne anført, at man "har vurderet, at de fundne statistiske signifikante forskelle af de individuelle SSRI-lægemidler vurderet i forhold til placebo er klinisk relevante", men vurderingen er ikke begrundet. Det er derfor også uklart, hvordan man har vurderet den kliniske relevans på baggrund af effektmålene 'respons'

og 'remission'. Cipriani et al. fandt, at effekten af antidepressiva sammenlignet med placebo målt som en gennemsnitlig forskel på forskellige investigator-vurderede depressions skalaer var 0.30 (CrI 0.26 til 0.34) angivet som en standardiseret mean difference (SMD).<sup>1</sup> Tidligere meta-analyser har angivet samme forskel mellem antidepressiva og placebo.<sup>7-12</sup> Vi har beregnet, at den gennemsnitlige forskel mellem antidepressiva og placebo på 17-item Hamilton depression skalaen (0-52 point) er 1.97 point (95% CI: 1.74 til 2.21).<sup>3</sup> Vi<sup>3</sup> og andre<sup>7,13</sup> har påpeget, at effekten af antidepressiva overfor placebo målt på symptomskalaer ikke er klinisk relevant.

### **Effektområdet ophør af behandling**

Arbejdsgruppen henviser til Cipriani meta-analysen, der fraset to præparater, ikke fandt nogen forskel mellem antidepressiva og placebo for effektområdet "ophør af behandling uanset årsag".<sup>1</sup> En af os har sammen med kolleger for nyligt vist, at signifikant flere deltagere (12% flere) ophører med behandling med antidepressiva end med placebo i kliniske studier på baggrund af kliniske studierapporter (clinical study reports).<sup>14</sup> Dette tyder på, at de gavnlige virkninger ved antidepressiva ikke opvejer de skadelige virkninger.

### **Relativ effekt af antidepressiva**

Arbejdsgruppen har rangordnet effekten af antidepressiva på baggrund af resultater fra netværks meta-analyser. Dette savner mening, når der ikke er en sikker effekt af antidepressiva i forhold til placebo.<sup>15</sup> Desuden skal "treatment rankings" fra netværksmetaanalyser tolkes yderst varsomt, da mange faktorer kan føre til forskelle i rangordningen af stofferne, uden at disse nødvendigvis er klinisk relevante.<sup>16</sup>

Vi mener ikke, at det fremlagte evidensgrundlag i baggrundsnotatet støtter baggrundsnotatets konklusion, 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."

### **Forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission**

Baggrundsnotatet konkluderer, at SSRI-præparater er effektive i forhold til at forebygge tilbagefald af depression, baseret på en systematisk oversigtsartikel af studier, som benyttede et såkaldt "beriget seponeringsdesign".<sup>17</sup> Det er et fejlbehæftet studiedesign af en lang række grunde og fører til overvurdering af effekten af behandling med antidepressiva og en undervurdering af skadevirkningerne. Problemerne ved sådan et studiedesign, som også er benyttet ved studier indenfor bipolar lidelse, er velbeskrevne.<sup>18</sup> Den systematiske oversigtsartikel havde ikke foretaget en vurdering af risiko for bias eller en vurdering af tiltroen til evidensen.<sup>17</sup> Arbejdsgruppen henviser til et randomiseret lodtrækningsforsøg af SSRI behandling til forebyggelse af depression, som man fandt havde taget forbehold for flere af ovennævnte problemer.<sup>19</sup> Det savner imidlertid mening at fremhæve et enkelt forsøg, uden at det fremgår, om der er lavet en systematisk søgning, herunder angivelse af in- og eksklusionskriterier, vurdering af risiko for bias, med videre. Forsøget der henvises til benyttede ligeledes et seponeringsdesign og de fleste af deltagerne var i forudgående SSRI-behandling, hvorfor resultaterne ikke kan generaliseres til patienter, der har opnået remission uden behandling med SSRI. Selvom 'placebo wash-out' perioden i studiet var 2 måneder, kan ophørssymptomer være betydeligt længere end dette<sup>20</sup> og dermed have været tilstede hos forsøgsdeltagerne i den randomiserede fase. Et af kriterierne for tilbagefald i studiet var 'forekomst af symptomer, der krævede behandling med et antidepressivum ... uanset patienten ikke opfyldte

kriterierne for en depressiv episode' og det er derfor muligt, at ophørssymptomer blev tolket som symptomer på tilbagefald af depression.

Vi mener ikke, at det fremlagte evidensgrundlag støtter baggrundsnotatets konklusion, om at "SSRI-lægemidler [har] tilbagefaldsforebyggende effekt."

Såfremt det har interesse, fremsender vi gerne vores kommentar<sup>2</sup> og artikel<sup>3</sup> til arbejdsgruppen, når disse er blevet publiceret.

Med venlig hilsen

Klaus Munkholm  
Asger Sand Paludan-Müller  
Kim Boesen  
Peter C. Gøtzsche

Nordic Cochrane Centre



## Referencer

1. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018 doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7 [published Online First: 2018/02/27]
2. Boesen K, Paludan-Müller AS, Munkholm K. Network meta-analysis, antidepressants and misleading bias assessments. *The Lancet (accepted for publication)* 2018;392
3. Munkholm K, Paludan-Müller AS, Boesen K. Considering the flaws in the evidence base of antidepressants for depression: A reanalysis of a network meta-analysis. *Submitted* 2018
4. Kirsch I, Moncrieff J. Clinical trials and the response rate illusion. *Contemp Clin Trials* 2007;28(4):348-51. doi: 10.1016/j.cct.2006.10.012 [published Online First: 2006/12/22]
5. Altman DG, Royston P. The cost of dichotomising continuous variables. *BMJ* 2006;332(7549):1080. doi: 10.1136/bmj.332.7549.1080 [published Online First: 2006/05/06]
6. Eiring O, Landmark BF, Aas E, et al. What matters to patients? A systematic review of preferences for medication-associated outcomes in mental disorders. *BMJ Open* 2015;5(4):e007848. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007848 [published Online First: 2015/04/10]
7. Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC psychiatry* 2017;17(1):58. doi: 10.1186/s12888-016-1173-2 [published Online First: 2017/02/10]
8. Arroll B, Elley CR, Fishman T, et al. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(3):CD007954. doi: 10.1002/14651858.CD007954 [published Online First: 2009/07/10]
9. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010;303(1):47-53. doi: 10.1001/jama.2009.1943 [published Online First: 2010/01/07]
10. Furukawa TA, Maruo K, Noma H, et al. Initial severity of major depression and efficacy of new generation antidepressants: individual participant data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2018 doi: 10.1111/acps.12886 [published Online First: 2018/04/04]
11. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5(2):e45. doi: 10.1371/journal.pmed.0050045 [published Online First: 2008/02/29]
12. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358(3):252-60. doi: 10.1056/NEJMs065779 [published Online First: 2008/01/18]
13. Moncrieff J, Kirsch I. Empirically derived criteria cast doubt on the clinical significance of antidepressant-placebo differences. *Contemp Clin Trials* 2015;43:60-2. doi: 10.1016/j.cct.2015.05.005 [published Online First: 2015/05/17]
14. Sharma T. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin - norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) on suicidality, violence, and quality of life (PhD Thesis). Available from: [http://nordic.cochrane.org/sites/nordic.cochrane.org/files/public/uploads/tarang\\_sharma\\_phd.pdf](http://nordic.cochrane.org/sites/nordic.cochrane.org/files/public/uploads/tarang_sharma_phd.pdf). University of Copenhagen, 2018.
15. Cipriani A, Higgins JP, Geddes JR, et al. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159(2):130-7. doi: 10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00008 [published Online First: 2013/07/17]

16. Faltinsen EG, Storebø OJ, Jakobsen JC, et al. Network meta-analysis: the highest level of medical evidence? *BMJ Evidence-Based Medicine* 2018;23(2):56-59. doi: 10.1136/bmjebm-2017-110887
17. Sim K, Lau WK, Sim J, et al. 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) doi: 10.1093/ijnp/pyv076 [published Online First: 2015/07/15]
18. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for farmakologisk behandling af bipolar lidelse - supplerende vedligeholdelsesbehandling efter depression. 1. udgave ed, 2014.
19. Lepine JP, Caillard V, Bisserbe JC, et al. A randomized, placebo-controlled trial of sertraline for prophylactic treatment of highly recurrent major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161(5):836-42. doi: 10.1176/appi.ajp.161.5.836 [published Online First: 2004/05/04]
20. Fava GA, Gatti A, Belaise C, et al. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: A systematic review. *Psychother Psychosom* 2015;84(2):72-81. doi: 10.1159/000370338 [published Online First: 2015/02/28]

Sundhedsstyrelsen

**Opgang** B  
**Telefon** 38 66 50 00  
**Direkte** 38 66 60 56  
**Web** regionh@regionh.dk

Journal-nr.: 18035956  
Ref.: ABAR0067

Dato: 4. september 2018

## **Region Hovedstadens høringssvar vedr. udkast til baggrundsnotat for farmakologisk behandling af unipolar depression blandt voksne**

Region Hovedstaden modtog den 24. juli 2018 høring over et udkast til baggrundsnotatet for farmakologisk behandling af unipolar depression hos voksne, som indgår i Den Nationale Rekommandationsliste (NRL), fra IRF i Sundhedsstyrelsen. Høringssvaret er udarbejdet på baggrund af bidrag fra Den Regionale Lægemiddelkomité og Sundhedsfaglig Råd for Psykiatri.

Region Hovedstaden hilser det tilsendte baggrundsnotat vedr. farmakologisk behandling af unipolar depression hos voksne velkommen. Indholdet harmonerer dog ikke med anbefalinger fra RADS/MR og flere opslag på Promedicin.dk. Desuden må flere punkter vedr. bivirkninger og doser afklares. Uddybning fremgår af nedenstående.

Alle tre SSRI præparater, sertralin, escitalopram og citalopram rekommanderes, ligesom det beskrives, at QTc-forlængelse ikke kan udelukkes for nogen af dem. Det synes at være uheldigt i forhold til diskrepans mellem for eksempel RADS vejledningen for unipolar depression hos voksne (hvor alene sertralin anføres som førstevalg), ligesom specialistgruppens vurdering i forhold til risiko for QTc-forlængende potentiale afviger fra vejledningen fra 2011 (opdateret april 2018)) udarbejdet af DCS og SPS, hvor alene escitalopram og citalopram beskrives at kunne medføre QTc-forlængelse.

Der bør sikres overensstemmelse med de anbefalinger, der udgår fra RADS/MR hhv. videnskabelige selskaber – som minimum bør praktiserende læger informeres om, hvorledes de skal forholde sig i forhold til førstevalgspræparat hhv. hvornår der skal tages EKG - herunder om de bør ændre adfærd i forhold til dette.

Herudover bemærkes det, at alene udvalgte bivirkninger beskrives. Det bør beskrives hvorfor man netop har udvalgt de beskrevne bivirkninger og for eksempel ikke øvrige hyppige og relevante bivirkninger.

I skemaer over de vurderede lægemidler på side 5, 15, 16, stemmer nogle af de angivne maxdoser i 'sædvanlige dosisintervaller', ikke overens med de godkendte produktresumeeer. Hvad er baggrunden for de valgte intervaller?

Det drejer sig om følgende, ny dosis fra produktresuméet er understreget:

Sertralin: 50 mg (50 mg - 200 mg)

Fluoxetin: 20 mg (20 mg - 60 mg)

Paroxetin: 20 mg (20 mg - 50 mg)

Fluvoxamin: 100 mg (100 mg - 300 mg)

Venlafaxin: 75 mg (75 mg - 375 mg)

Yderligere synes i afsnittene "relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler" der at mangle konsistens i forhold til flere opslag på Promedicin.dk

Endeligt savnes der en vurdering af, om nogle lægemidler er rekommanderet for særlige undertyper af depression. Baggrunden for dette er nuværende klinisk praksis samt lægemidlernes forskellige virkningsmekanismer og markedsføring. Der savnes i særdeleshed en vurdering om Vortioxetin er særlig rekommanderet for depression med kognitiv dysfunktion og Agomelatin for depression med søvforstyrrelser?

Med venlig hilsen

Asmah Barzak

Farmaceut

Enhed for Kvalitet og Patientsikkerhed

Sundhedsstyrelsen, IRF



Region Midtjylland har modtaget Sundhedsstyrelsen høringsmateriale vedr. farmakologisk behandling af unipolar depression blandt voksne.

Dato 31-08-2018

Regionen har sendt høringsmaterialet til relevante dele af organisationen. Der er modtaget høringsbemærkninger fra Klinisk Farmakologisk Afdeling, de regionale lægemiddelkonsulenter og Specialerådet for psykiatri.

Sagsbehandler Ann Dalgaard Johnsen

Ann.Johnsen@stab.rm.dk

Tel. +4578412061

Sagsnr. 1-31-72-62-16

Regionen har følgende bemærkninger til høringsmaterialet.

Side 1

Der er en tendens til, at jo nyere lægemiddelet er, jo mindre dokumentation er der for bivirkninger som bl.a. QT-forlængelse, og jo nemmere er det for lægemidlet at blive rekommanderet. For eksempel er rekommandationen af vortioxetin efter specialistgruppens kliniske erfaring og vurdering, og i rekommandationen er der ikke nævnt risici for interaktioner, som ved flere andre lægemiddelstoffer, hvor der er medtaget i bemærkningerne f.eks. ved mirtazapin og agomelatin.

Der er ikke helt konsistens i brugen af arytmirisiko fra vejledningen udarbejdet af Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Psykiatrisk Selskab.

Rekommandationen af citalopram kan ikke tiltrædes. Dette hænger sammen med at citalopram i kraft af den kemiske lighed med escitalopram, med meget stor sikkerhed kan siges ikke at bibringe noget tillægsværdi i forhold til behandling med escitalopram, men til gengæld med en ikke uvæsentlig sandsynlighed fører til flere bivirkninger. I det prisniveau for de to lægemidler nu er i samme niveau, bør escitalopram foretrækkes ved nye ordinationer.

Der udtrykkes undren over notatets vage formuleringer vedrørende QT-forlængelse af SSRI (side 13). Der synes ikke at være baggrund for at ændre den vurdering der foreligger fra Dansk Cardiologisk Selskab af, at sertralin er at betragte som et stof med en gunstig cardiell risikoprofil. Der findes således heller ikke baggrund for at

ændre den aktuelle praksis, hvor der ikke nødvendigvis gennemføres elektrokardiografisk undersøgelse i forbindelse med ordination af sertralin.

Der udtrykkes tvivl om, hvorvidt venlafaxin bør være et rekommanderet stof til anvendelse i almen praksis. Baggrunden herfor er en ringere cardiell risikoprofil, en uhensigtsmæssig kort halveringstid samt en større forekomst af svære seponerings-symptomer sammenlignet med de øvrige monoaminerge genoptagshæmmere, som har vist en tilsvarende klinisk effekt.

Det er relevant at gøre opmærksom på problemet med hyponatriæmi særligt ved SSRI og SNRI. Der er en del ældre, der har det problem, og da de er konfuse i forvejen bliver det ikke bedre ved at de tillige får hyponatriæmi. Ifølge et nyligt registerstudie [1] er mianserin det eneste antidepressiva, der IKKE er associeret med hyponatriæmi. Det kunne evt. tilføjes på side 21 under "relevante præferencer".

"Mirtazapin og mianserin har søvninducerende effekt, hvilket kan udnyttes terapeutisk ved insomni knyttet til depression (s. 21)." Det anbefales, at der tilknyttes en reference. Hvor god er evidensen for den søvninducerende effekt af stofferne, og er der forskel på de to[2]?

#### *Referencer*

[1] Antidepressants and the risk of hyponatremia: a Danish register-based population study, *BMJ Open* 6(5):e011200 · May 2016b

[2] Atkin et al. *Pharmacol Rev* 70:197–245, April 2018.

<https://doi.org/10.1124/pr.117.014381>

Venlig hilsen

Ann Dalgaard Johnsen

Regional lægemiddelkonsulent, farmaceut



NOTAT

## Hørings svar fra Region Nordjylland vedr. farmakologisk behandling af unipolar depression blandt voksne – Den Nationale Rekommandationsliste

Region Nordjylland har følgende kommentarer til høringen:

På side 3 i høringsversionen under overskriften: "Om baggrundsnotat vedrørende antidepressiva til medicinsk behandlingskrævende unipolar depression", står der følgende:

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 specialisopgave.

Dette bør rettes til:

I henhold til Sundhedsstyrelsens "Vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler" er igangsættelse af behandling med antidepressive lægemidler hos unge voksne under 25 år, **der lider af en unipolar depression**, en specialisopgave

Dette er vigtigt for at tydeliggøre, at det drejer sig om behandling af depression og at det således ikke gælder for behandling af personer under 25 år der lider af OCD eller angst. Her kan den praktiserende læge godt behandle med antidepressiva uden, at patienterne skal ses af en psykiater.

Til IRF i Sundhedsstyrelsen  
Att. Søren Troels Christensen

## Region Sjællands hørings svar vedr. Den Nationale Rekommandationsliste – Antidepressiva til unipolar depression

Dato: 07. september 2018

### KU Kvalitet

Alléen 15  
4180 Sorø  
Tlf.: 70155000  
jvw@regionsjaelland.dk

E-mail: jvw@regionsjaelland.dk

Region Sjælland har med interesse læst Sundhedsstyrelsens Nationale Rekommandationsliste vedr. antidepressiva til behandling af unipolar depression hos voksne, og regionen er enig i behovet for en national rekommandationsliste på området.

Region Sjælland bemærker følgende ved rekommandationslisten:

- Der bør indledningsvis være en 'Emneafgrænsning' med tilsvarende overskrifter som i NRL '*Farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter*'.
- Data i tabel 1, 2 og 3 kan med fordel placeres i bilag. Af tabellerne bør i stedet fremgå specialistgruppens vurdering af de enkelte sammenligninger, således at det ikke er op til læseren at vurdere de eksakte værdier.
- I fremsendte vejledning er setralin, escitalopram og citalopram (s. 15) alle 'rekommanderet'. Dette afviger fra RADS anbefalingerne i '*Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af unipolar depression*' (2015), hvor sertralin anbefales som 1. valg, mens escitalopram og citalopram anbefales som 2. valg.
- Det er tvetydigt, om de enkelte antidepressiva er angivet i prioriteret rækkefølge i relation til anbefalingerne for SSRI (tabel s. 15) og SNRI (tabel s. 19). Hvis der er tale om prioriteret rækkefølge, bør dette angives. Hvis ikke, kan lægemidler med fordel angives i alfabetisk rækkefølge.
- Da NRL ikke kan anvendes til sammenligning af lægemiddelgrupperne imellem, altså ikke er en behandlingsvejledning, kan kommentarerne i tabellen s. 21 for mirtazapin give anledning til undren. Disse kommentarer angiver umiddelbart, hvornår mirtazapin kan overvejes i forhold til andre antidepressiva.



- Der bør i tabellerne s. 21 og s. 23 være kommentarer for henholdsvis mianserin og reboxetin, særligt med baggrund i at de ikke rekommanderes.
- Der ønskes en pixi-version, hvor relevante budskaber i henhold til de enkelte lægemidler angives.

Venlig hilsen

Jeanette Vallin Worm-Hansen  
*Cand.pharm.*

## Høring om Den Nationale Rekommandationsliste – baggrundsnotat for farmakologisk behandling af unipolar depression hos voksne

Til IRF

Hermed fremsendes bemærkninger til udkast til baggrundsnotat for farmakologisk behandling af unipolar depression hos voksne fra Psykiatrien i Region Syddanmark. Høringsvaret er forfattet af Psykiatriens Medicinrådgivning.

Vi er overordnet enig i de konklusioner og betragtninger der findes i høringsmaterialet, men har følgende bemærkninger:

- Vedr. QT-forlængelse:

I afsnittet om SSRI-præparater, sektionen om QTc-forlængelse, er det anført, at der findes data for QTc-forlængelse som følge af sertralin, escitalopram og citalopram, men ikke for de øvrige SSRI. Herefter er det anført, at "det er specialistgruppens vurdering, at QTc-forlængelse ikke kan udelukkes for nogen af lægemiddelstofferne sertralin, escitalopram, citalopram, paroxetin, fluoxetin og fluvoxamin". På denne baggrund konkluderes det, at "SSRI må ikke anvendes hos patienter med kendt QT-intervalforlængelse eller medfødt langt QT-syndrom" og "SSRI bør ikke kombineres med samtidig anvendelse af lægemidler, der er kendt for at forlænge QT-intervallet idet risikoen for QT-forlængelse forhøjes". Forfatterne angiver desuden, at denne holdning afviger fra vejledningen fra 2011 fra Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Psykiatrisk Selskab.

Ovenstående konklusion er unødvendigt restriktiv og vil medføre, at alment praktiserende læger får begrænset deres udvalg af lægemidler til en gruppe patienter. Da der ikke foreligger data til at underbygge denne vurdering, bør den ændres, idet der bør tilstræbes en balance mellem en rimelig forsigtighed og samtidig anvendelighed af lægemidlerne. Det forekommer rimeligt at anføre behovet for forsigtighed ved brug af SSRI-præparater med kendt tendens til QTc-forlængelse, men der bør kunne skelnes mellem sertralin, hvor der er tale om en meget lille forlængelse på 3 ms og citalopram med en forlængelse på over 10 ms. De SSRI-præparater, hvor der ikke foreligger data til at underbygge mistanke om QTc-forlængelse, bør slet ikke nævnes i denne sammenhæng.

Dette skal især ses i lyset af, at i de efterfølgende afsnit i udkastet, omhandlende lægemidler med andre virkningsmekanismer, er manglende data for QTc-forlængelse ikke brugt som begrundelse for at undlade brugen til patienter med langt QTc, sine steder end ikke som en forsigtighedsregel ved kombination med andre QTc-forlængende lægemidler. Dette er fagligt inkonsekvent.

- Praktiske implikationer for almen praksis:

Høringsmaterialet lægger op til væsentlige ændringer ift. den hidtidige tilgang til risikoen for QT-forlængelse. Vi oplever ofte, at almen praksis er meget optagede af, hvordan, hvor ofte og for hvilke præparater at der skal tages EKG og vurderes på QT-intervallet. I den forbindelse kunne det være relevant, hvis der parallelt med NRL for antidepressiva blev udgivet en lille guide med praktiske implikationer for praksis ift. igangsætning, opfølgning og bivirkningsmonitorering ved behandling med antidepressiva.

I er velkomne til at kontakte os for yderligere dialog og input.

På vegne af Psykiatriens Medicinrådgivning

Maija Bruun Haastrup og Merete Willemoes Nielsen

**Merete Willemoes Nielsen**

Farmaceut

E-mail: [Merete.Willemoes.Nielsen@rsyd.dk](mailto:Merete.Willemoes.Nielsen@rsyd.dk)

Direkte: 2479 7967

**Psykiatrien i  
Region Syddanmark**

