Klinisk retningslinje

Farmakologisk behandling af unipolar depression

DMPG - Depression

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Version 1.0

Fagligt godkendt
04.06.2026 (DMPG – Depression)

Administrativt godkendt
15.06.2026 (SundK Retningslinjefunktionen)

Planlagt opdatering
01.05.2029

Indeksering
DMPG, Depression, Farmakologisk behandling

Indhold

1. Nyt siden sidst (ændringslog) 4

2. Anbefalinger (centrale budskaber) 4

Generelle behandlingsprincipper 4
Præparatskift og kombinationsbehandling 4
Særlige forhold: Gravide og ammende 5
Særlige forhold: Børn og unge (<18 år) 5
Særlige forhold: Ældre 5

3. Introduktion 6

Formål 7
Patientgruppe 7
Målgruppe for brug af retningslinjen 7

4. Evidensgrundlag 8

Generelle behandlingsprincipper 8
Præparatskift og kombinationsbehandling 19
Særlige forhold: Gravide og ammende 24
Særlige forhold: Børn og unge (<18 år) 25
Særlige forhold: Ældre 31

5. Referencer 35

6. Metode 42

Litteratursøgning 42
Litteraturgennemgang 42
Sundhedsøkonomiske konsekvenser 43
Formulering af anbefalinger 43
Afvikling af unødvendige behandlinger og procedurer 43
Interessentinvolvering 43
Høring 43
Godkendelse 43
Behov for yderligere forskning 43
Forfattere og habilitet 44
Plan for opdatering 44
Version af retningslinjeskabelon 44

7. Monitorering 45

8. Bilag 46

9. Om denne kliniske retningslinje 53

1. Nyt siden sidst (ændringslog)

Første version af retningslinjen Maj 2026.

2. Anbefalinger (centrale budskaber)

Anbefalingernes styrke er graderet efter Oxford Levels of Evidence. En A-anbefaling bygger på evidens af høj kvalitet og udtrykker høj sikkerhed i anbefalingen. En D-anbefaling bygger på evidens af lav kvalitet og udtrykker lav sikkerhed i anbefalingen.

Generelle behandlingsprincipper

1. Behandling med et antidepressivum bør overvejes hos patienter med en unipolar, depressiv episode af moderat grad. Hvis episoden er af svær grad, skal antidepressiv medicin tilbydes (A)

2. Valg af præparat bør foretages under hensyntagen til patientens tidligere erfaring med antidepressiva, symptomprofil samt psykiske og somatiske komorbiditeter (A)

3. Ved psykotisk depression bør anvendes en kombination af et antidepressivum og et antipsykotikum i en dosis, der giver antipsykotisk effekt (A)

4. Der bør følges en individualiseret algoritme, hvor beslutning om dosisjustering, præparatskift eller kombinationsbehandling foretages ud fra effekt og bivirkninger, første gang efter 2 uger og herefter hver 2.-4. uge indtil remission. Effekten skal monitoreres ved brug af HAM-D6 ved hvert trin (A) (se figur 1)

5. Ved remission bør behandlingen med det anvendte antidepressivum fortsættes ved den dosis, hvor remission er opnået. Seponering af antidepressiva bør overvejes efter 6-9 måneder i remission, dog senere ved tilstedeværelse af særlige risikofaktorer for recidiv (A)

6. Udtrapning af antidepressiva bør justeres til den individuelle patient, og kan for de fleste foretages over uger til måneder (A)

Præparatskift og kombinationsbehandling

7. Præparatskift bør overvejes ved utilstrækkelig effekt og/eller uacceptable bivirkninger af et antidepressivum (B). Overvej primært skift til en anden førstelinjebehandling (SSRI, SNRI, NaSSA, vortioxetin eller agomelatin). Overvej sekundært skift til TCA (andenlinjebehandling), og tertiært til MAO-hæmmer (tredjelinjebehandling)

8. Der anbefales kombinationsbehandling med aripiprazol* (A), lithium* (A), quetiapin (A) eller mirtazapin (B) (alle andenlinjebehandlinger). Overvej sekundært esketamin (A), olanzapin* (B), pramipexol* (B), centralstimulerende lægemidler* (B), eller levothyroxin* (B) (alle tredjelinjebehandlinger). Lamotrigin anbefales ikke (overvejende negativ evidens) (B)

   * Er ikke godkendt af EMA på denne indikation. Behandlingen er derfor off-label.

Særlige forhold: Gravide og ammende

9. Ved start af farmakologisk behandling af depression under graviditet, post-partum og under amning anbefales sertralin som førstevalg (A)

10. Anvendelse af psykofarmaka under graviditet og amning bør altid konfereres med speciallæge i psykiatri med særlig viden eller ved vurdering i specialiserede klinikker. Stillingtagen til fordele og ulemper ved psykofarmakologisk behandling bør foretages på individuel basis i henhold til særskilte retningslinjer (D)

Særlige forhold: Børn og unge (<18 år)

11. Fluoxetin bør anvendes ved behov for medicinsk behandling af moderat-til-svær depression hos børn og unge, og opstart af medicinsk behandling kræver relevante baseline målinger og hyppig monitorering af symptomer og eventuelle bivirkninger (A)

12. Justering, skift, augmentering, vedligeholdelsesbehandling og seponering af antidepressiva samt behandling af komorbide symptomer kræver særlig opmærksomhed hos børn og unge (D)

13. Der er en generel anbefaling imod anvendelse af venlafaxin, paroxetin og TCA til behandling af depression hos børn og unge (A)

Særlige forhold: Ældre

14. Ved indikation for medicinsk behandling af moderat-til-svær depression hos ældre (>65 år) patienter overvejes sertralin som førstevalg. Har patienten tidligere været i behandling med et andet præparat med god effekt bør dette tages med i vurderingen (A)

15. Overvej lavere startdosis af valgte præparat med hurtig første opfølgning og herefter 4-6 uger mellem vurderinger af effekt med henblik på eventuel dosisjustering eller præparatskift (D)

3. Introduktion

Unipolar depression (herefter depression) hører til blandt de mest omkostningstunge og hyppigt forekommende psykiske lidelser. Denne retningslinje vedrører farmakologisk behandling af depression, herunder hos særlige grupper (gravide og ammende, børn og unge, ældre). Psykoterapi, psykoedukation, sociale interventioner og andre ikke-farmakologiske interventioner behandles i andre retningslinjer. Retningslinjen vedrører alle patienter med depression, der behandles i hospitalspsykiatrien (både i voksen- og børne- og ungdomspsykiatrien) samt i psykiatrisk og børne- og ungdomspsykiatrisk speciallægepraksis. Definitionen af moderat og svær depression følger ICD-10. Retningslinjen hviler på en metodisk gennemgang og kvalitetsvurdering af aktuelle internationale guidelines, samt - hvor det har været relevant - systematiske reviews, metaanalyser og primærlitteratur på området.

Den seneste overordnede nationale retningslinje for farmakologisk behandling af depression blev udgivet for mere end ti år siden (1). Siden er tilkommet ny evidens om effekten af antidepressiva, nye præparater, seponeringssymptomer, algoritmestyret behandling, psykometri og kombinationsbehandling. Samlet set er udarbejdelsen af en ny og opdateret national retningslinje for farmakologisk behandling af depression klinisk relevant.

Retningslinjen rummer i alt 15 anbefalinger, der omfatter generelle behandlingsprincipper, præparatskift og kombinationsbehandling, samt behandling i særlige kliniske situationer (f.eks. psykotisk depression) og behandling af særlige grupper, som nævnt ovenfor. I bilag 1 forefindes søgestrategien og i bilag 2 gennemgås overordnede farmakokinetiske og farmakodynamiske forhold for antidepressiva. I denne retningslinje betyder kombinationsbehandling både a) kombination af flere antidepressiva og b) tillæg af et lægemiddel, som ikke er defineret som et antidepressivt præparat. De præparater, der er taget i betragtning i denne retningslinje, omfatter således både alle lægemidler godkendt til behandling af depression, men derudover også lægemidler hvor der er fundet evidens for de kan bidrage til en øget antidepressiv effekt, men som ikke har denne indikation i produktresumeet (2). Tillæg af disse præparater til et antidepressivum er derfor at betragte som off-label brug og forholdsregler i forhold til dette er beskrevet under anbefaling 8. Retningslinjen omfatter ikke naturlægemidler eller andre former for alternativ behandling af depression. Endelig skal det præciseres, at retningslinjen ikke omfatter patienter med bipolar sindslidelse i depressiv fase.

Særlige opmærksomhedspunkter

Angående behandlingen af gravide og ammende er der udelukkende taget stilling til førstevalgsbehandling hos denne gruppe. Det skyldes, at der foreligger en klinisk retningslinje fra Dansk Psykiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Dansk Pædiatrisk Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi fra 2022, der i detaljer gennemgår psykofarmakologisk behandling af gravide og ammende, herunder mere komplekse kliniske situationer og anvendelse af ECT til denne gruppe. Der er desuden en ny opdatering vedrørende lægemiddelanbefalinger til denne gruppe (2026).

Der gøres opmærksom på, at afsnittet “Generelle behandlingsprincipper”, ikke gælder børn og unge medmindre andet direkte er anført. For information om behandling af børn og unge henvises til afsnittet “Særlige forhold: Børn og unge (<18 år)”.

Endelig gøres der opmærksom på, at anbefalingerne under “Særlige forhold: Ældre” gælder for ikke-demente ældre. Ved depression hos ældre med demens henvises til Sundhedsstyrelsens tidligere nationale kliniske retningslinje og anbefaling. I retningslinjen defineres ældre personer over 65 år, men individuelle forhold og den generelle sundhedstilstand kan medføre, at grænsen i kliniske situationer bør individualiseres.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret farmakologisk behandling af unipolar depression af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Retningslinjen dækker alle patienter med unipolar depression med ovennævnte undtagelser.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i psykiatrien, herunder læger i hospitalspsykiatrien og privat praktiserende speciallæger i psykiatri. Andre faggrupper, der arbejder i psykiatrien og som har berøring med farmakologisk behandling af depression, herunder f.eks. specialpsykologer i psykiatri, sygeplejersker og farmaceuter, vil også kunne finde inspiration i retningslinjen. Retningslinjen dækker ikke almen praksis, men det forventes, at retningslinjen vil kunne udgøre inspiration til udarbejdelse af retningslinjer for dette område, idet behandlingsprincipperne vidtgående er de samme.

4. Evidensgrundlag

Generelle behandlingsprincipper

1. Behandling med et antidepressivum bør overvejes hos patienter med en unipolar, depressiv episode af moderat grad. Hvis episoden er af svær grad, skal antidepressiv medicin tilbydes (A)

2. Valg af præparat bør foretages under hensyntagen til patientens tidligere erfaring med antidepressiva, symptomprofil samt psykiske og somatiske komorbiditeter (A)

3. Ved psykotisk depression bør anvendes en kombination af et antidepressivum og et antipsykotikum i en dosis, der giver antipsykotisk effekt (A)

4. Der bør følges en individualiseret algoritme, hvor beslutning om dosisjustering, præparatskift eller kombinationsbehandling foretages ud fra effekt og bivirkninger, første gang efter 2 uger og herefter hver 2.-4. uge indtil remission. Effekten skal monitoreres ved brug af HAM-D6 ved hvert trin (A) (se figur 1)

5. Ved remission bør behandlingen med det anvendte antidepressivum fortsættes ved den dosis, hvor remission er opnået. Seponering af antidepressiva bør overvejes efter 6-9 måneder i remission, dog senere ved tilstedeværelse af særlige risikofaktorer for recidiv (A)

6. Udtrapning af antidepressiva bør justeres til den individuelle patient, og kan for de fleste foretages over uger til måneder (A)

Ad anbefaling 1

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er i overensstemmelse med flere, internationale guidelines (3-7). Af disse er det retningslinjen fra CANMAT (4) der er den nyeste (2024) og som inkluderer den senest opdaterede systematiske litteratursøgning. Denne retningslinje er af høj kvalitet og pålidelig (AGREE-score: 77,1%). Retningslinjen er baseret på en række meta-analyser, der har undersøgt effekten af antidepressiva ved moderat-til-svær depression. Den mest omfattende meta-analyse til dato blev publiceret i 2018 og inkluderede 522 RCT-studier, hvoraf 304 var placebo-kontrollerede (8) [1a]. Alle studierne var dobbelt-blindede. Meta-analysen viste overordnet, at behandling med antidepressiva havde en lille-til-moderat effekt (Standardized Mean Difference/SMD 0,30, 95 % CI 0,26 – 0,34) på depressionssymptomer sammenlignet med placebo efter 4 til 12 ugers behandling. Patientpopulationen i studierne havde let overvægt af kvinder (62,3 %) med moderat-til-svær depression ved baseline (gennemsnitlig Hamilton Depression Rating Scale[HDRS]17-score på 25,7). Meta-analyser, der korrigerer for publikationsbias, finder ligeledes signifikante effektstørrelser, der dog er en anelse mindre (SMD 0,24; 95 % CI 0,18 – 0,30) (9) [1a]. Meta-analyser af individ-niveau data fra RCT-studier med samlet set >70,000 deltagere indikerer, at effekten af antidepressiva generelt er større ved sværere sygdomsgrad (i overensstemmelse med tidligere analyser, se f.eks. (10)) samt at et mindretal (ca. 15 %) af patienter lader til at have et særligt stort respons (11) [1a]. Derudover indikerer analyser, at effekten (SMD) af antidepressiva er større, når der måles på depressive kernesymptomer (ved brug af f.eks. HAM-D6) fremfor på bredere skalaer (f.eks. HAM-D17), der omfatter mere uspecifikke ledsagesymptomer og potentielt registrerer medikamentelle bivirkninger (12) [1a].

Meta-analyser indikerer, at kombination af antidepressiva og non-farmakologisk behandling, f.eks. psykoterapi og psykosociale interventioner, har større effekt end hver type intervention som

monoterapi, og kombination med f.eks. psykoterapi og psykosociale interventioner bør derfor tilbydes, når det er muligt (13) [1a].

En nylig meta-analyse underbygger, at antidepressiva har effekt hos patienter med komorbid depression og en primær somatisk lidelse (f.eks. efter blodprop eller kræft) og at sikkerhedsprofilen ved behandlingen også for denne patientgruppe er acceptabel (14) [1a]. Behandling med antidepressiva bør derfor tilbydes til denne patientgruppe på samme vilkår som hos andre patienter.

Patientværdier og –præferencer

Det vurderes at patienter med en sygdomsgrad svarende til moderat eller svær depression, defineret ud fra ICD-10, vil være interesserede i at få tilbudt behandling med antidepressiva ud fra den forventede effekt baseret på det foreliggende evidensgrundlag.

Valg om start af medicin træffes sammen med patienten på baggrund af patientens præferencer, mål og forbehold. Patienten informeres om, at effekten af antidepressiva varierer fra person til person og oftest er moderat, og at bedring typisk ses efter uger. Andre behandlingsformer, f.eks. psykoterapi og psykosociale interventioner, præsenteres. Patienten informeres om, at der kan opleves initial forværring i symptomer, inkl. angstsymptomer og suicidaltanker, ved start af behandlingen og patienten informeres om de hyppigste og mest alvorlige bivirkninger (se tabel 2). Patienten opfordres til at læse produktresumeet. Patienten informeres om, at en andel kan opleve symptomer i forbindelse med udtrapning af medicinen.

Hvis en patient ikke ønsker eller vil vente med medikamentel behandling, bør patienten tilbydes anden, relevant behandling herunder bør der bl.a. være opmærksomhed på behandling med f.eks. psykoterapi og på psykosociale interventioner.

Rationale

Depression er en psykisk lidelse associeret med betydeligt reduceret funktionsevne, livskvalitet og øget selvmordsrisiko. Det er derfor vigtigt, at patienter med depression modtager evidens-baseret og effektiv behandling.

Jævnfør den foreliggende evidens er effekten af antidepressiva på kernesymptomerne ved depression velunderbygget for behandling af uger-til-måneders varighed. Antidepressiva har – som al anden behandling – bivirkninger, ligesom udtrapning af antidepressiva kan være forbundet med seponeringssymptomer hos en andel af patienter (se nedenfor).

Samlet vurderes, at effekten af antidepressiva opvejer bivirkninger for patienter med moderat depression og særligt for patienter med svær depression. Medicinsk behandling kan gennemføres uden større økonomiske eller tidsmæssige omkostninger for patienten.

Praktiske overvejelser

Forud for start af farmakologisk behandling af depression er det vigtigt at sikre korrekt diagnostik. Se DMPG-vejledningen "Udredning for depression hos børn, unge og voksne" for vejledning herom.

Det anbefales at tage EKG og blodtryk før start med antidepressiva efter gældende vejledning fra Dansk Psykiatrisk Selskab/Dansk Cardiologisk Selskab (15) samt produktresumeerne. Ifølge vejledningen er EKG ikke nødvendig ved behandling med agomelatin og vortioxetin. Det samme gælder bupropion, som ikke er associeret med kardiovaskulær toksicitet, såfremt det gives til somatisk raske patienter. EKG kan udskydes for duloxetin, mianserin, mirtazapin og sertralin i fravær af kardiologiske risikofaktorer

Forværring i depressive symptomer i startfasen af behandlingen bør monitoreres, og særlig opmærksomhed kræves for personer under 25 år, hvor en meta-analyse af data fra 372 RCT-studier finder en mindre øgning i risikoen for selvmordstanker og -adfærd, men ikke for selvmord (16). Det skal understreges at der ikke er fundet øget risiko for selvmord ved brug af antidepressiva i nogen aldersgruppe.

Farmakologisk behandling bør suppleres med andre, relevante tiltag. Disse tiltag kan inkludere psykoterapeutiske tiltag, sociale indsatser, kronoterapetiske behandlinger (herunder lysbehandling og søvnregulering), ECT og andre neurostimulationsmetoder, samt indlæggelse. Disse er ikke dækket af denne retningslinje, men bør tilbydes efter gældende vejledninger og god klinisk praksis under hensyntagen til sværhedsgraden af den depressive episode.

I særlige tilfælde (f.eks. længerevarende sygdom uden respons på andre, relevante tiltag) kan behandling med antidepressiva forsøgsvis tilbydes til patienter med mildere sygdomsgrad eller dystymi efter grundig dialog med patienten om fordele og ulemper.

Ad anbefaling 2

Litteratur og evidensgennemgang

Den mest omfattende meta-analyse af effekten af antidepressiva indikerer, at nogle antidepressiva synes lidt mere effektive eller bedre tolererede end andre, men forskellene er små og med begrænset klinisk relevans (8) [1a]. Undersøgelsen viser ligeledes ingen klar fordel ved én klasse af medicin (SSRI, SNRI eller TCA). Valg af præparat bør derfor, som angivet, baseres på andre faktorer end effektforskelle.

I dansk sammenhæng har der været tradition for at anvende TCA som førstevalg ved svære og psykotiske depressioner, bl.a. baseret på RCT-studier udført i Danmark (17, 18) [1b]. Meta-analyser har imidlertid ikke kunnet påvise en større effekt af TCA sammenlignet med nyere, antidepressive præparater. Dog er det fortsat usikkert, om TCA er bedre i den sygeste patientgruppe (f.eks. indlagte patienter), der typisk ikke indgår i større omfang i meta-analyser (19, 20) [1a]. I ovennævnte metaanalyse var et TCA (amitriptylin) det mest effektive antidepressive præparat mens et andet (clomipramin) var blandt de mindst effektive (8). Et nyligt dansk registerstudie peger dog på, at risikoen for *treatment failure* (defineret som præparatskift) hos patienter med svær depression var lavere for TCA end for SSRI/SNRI (21) [2b]. Dette skal ses i forhold til, at TCA generelt har flere og alvorligere bivirkninger end SSRI- og SNRI-præparater (19). Spørgsmålet om TCAs rolle som akut førstevalgsbehandling ved svære og psykotiske depressioner må således anses for uafklaret. Internationale guidelines angiver gennemgående TCA som anden-linje behandling ved akut depression (3-7).

Der er begrænset evidens for anvendelse af specifikke antidepressiva ved specifikke symptomprofiler eller komorbiditeter. I internationale guidelines (4) nævnes f.eks. escitalopram og paroxetin ved komorbid angst (22, 23) [1a], vortioxetin ved kognitive vanskeligheder (24) [1a] og mirtazapin ved komorbid insomni (25) [1b] ligesom agomelatin har vist en søvnforbedrende effekt i forhold til venlafaxin (26). Generelt er evidensen dog sparsom, ofte baseret på analyser af sekundære effektmål, og ikke udtømmende med hensyn til hvilke præparater, der er afprøvet ved en given komorbiditet.

Buproprion anvendes i mange lande som antidepressivum og er omfattet af internationale guidelines, men er ikke godkendt som antidepressivum i Danmark og derfor ikke nævnt. Buproprion kan være et rationelt valg, f.eks. hos patienter der tidligere har haft effekt af præparatet eller ved behov for behandling med præparater, med mindre risiko for QTc-forlængelse.

Patientværdier og –præferencer

Det vurderes at patienter vil være interesseret i et individualiseret behandlingstilbud, der tager hensyn til den enkelte patients egne ønsker og erfaringer fra tidligere behandling.

Præparatvalg foretages i fællesskab mellem patient og behandler. Der lægges vægt på patientens tidligere erfaringer og de bivirkninger som patienten ønsker at undgå (f.eks. seksuel dysfunktion, sedation, vægt), komorbiditet og praktiske forhold (doseringsfrekvens). Da flere førstevalg har sammenlignelig effekt og acceptabilitet, bør patientens præferencer prioriteres højt.

Rationale

Som angivet er der ikke overbevisende evidens for, at ét specifikt præparat bør være førstevalg ved behandling af depression på baggrund af bedre effekt eller tolerabilitet. Internationale guidelines sidestiller en række antidepressiva og anbefaler ikke ét præparat entydigt.

Praktiske overvejelser

Har en patient tidligere været behandlet med et antidepressiva med god effekt og tolerans, bør man som udgangspunkt genoptage behandlingen med dette præparat ved fornyet sygdomsaktivitet.

Tabel 1 opsummerer hvilke præparater, der bør vælges som første-, anden- og tredjelinjebehandlinger inklusive strategier for kombinationsbehandling. Det anbefales generelt, at præparater af klasserne TCA og MAO-I ikke anvendes som førstelinjebehandling, da bivirkninger er hyppigere og mere alvorlige end ved de angivne førstelinje-præparater. Præparater med lav risiko for seponeringssymptomer bør om muligt foretrækkes frem for præparater med større risiko. Der har i dansk kontekst ikke været tradition for at behandle med agomelatin, trods at dette præparat i flere meta-analyser viser god effekt og har en fordelagtig bivirkningsprofil sammenlignet med andre præparater.

Tabel 2 opsummerer typiske bivirkninger ved de forskellige klasser af antidepressiva og nogle præparater til kombinationsbehandling. For en mere udtømmende beskrivelse af bivirkninger og interaktioner for enkelte præparater henvises til produktresumeet samt pro.medicin.dk.

Bivirkninger – herunder påvirkning af fysiologiske parametre som blodtryk, vægt og kolesterol – varierer markant mellem præparater (27). Ved uacceptable bivirkninger bør skift af præparat altid overvejes i samråd med patienten. Der bør tages hensyn til klassespecifikke bivirkninger ved skift til et andet antidepressivum (eksempelvis antikolinerge bivirkninger ved TCA og seksuelle bivirkninger ved SSRI).

Et nyligt RCT-studie har vist, at digitale beslutningsstøtteværktøjer – der integrerer forskningsdata, patientpræferencer og klinisk vurdering i valget af antidepressiva – kan forbedre behandlingsefterlevelse og øge behandlingseffekten. Flere klinisk afprøvede værktøjer er allerede tilgængelige (se f.eks. https://www.psymatik.com/), og antallet forventes at stige i de kommende år (28).

Tabel 1 - Første-, anden-, og tredjelinebehandlinger af moderat til svær depression

Præparat	Klasse
Førstelinjebehandlinger	
Escitalopram, Citalopram, Sertralin (1) Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin (2)	SSRI
Duloxetin (1) Venlafaxin (2)	SNRI
Mirtazapin (1) Mianserin (2)	NaSSA
Vortioxetin	Serotoninmodulator
Agomelatin	Melatoninreceptoragonist og serotonin-5HT2c-receptorantagonist
Andenlinjebehandlinger	
Nortriptylin (1) Amitriptylin, Clomipramin (2) Imipramin, Dosulepin (3)	TCA
Kombinationsbehandling med aripiprazol* Kombinationsbehandling med quetiapin	Atypisk antipsykotikum
Kombinationsbehandling med lithium*	Lithium
Kombinationsbehandling med mirtazapin	NaSSA
Tredjelinjebehandlinger	
Isocarboxazid	MAO-inhibitor
Kombinationsbehandling med esketamin[1] (sammen med SSRI eller SNRI)	Glutamatmodulator
Kombinationsbehandling med olanzapin*	Atypisk antipsykotikum
Kombinationsbehandling med pramipexol*	Dopaminagonist
Kombinationsbehandling med methylphenidat*	Centralstimulantia
Kombinationsbehandling med levothyroxin*	Thyroideahormon

Denne tabel gælder kun for voksne. Inden for hver behandlingslinje er præparaterne opdelt i farmakologiske klasser. Hvis der er mere end et præparat i en klasse er, hvor det har været muligt, i parentes angivet en vejledende rangering, der er baseret på en samlet vurdering af bivirkningsprofil, monitoreringskrav, interaktionspotentiale og pris. Det endelige valg af klasse og præparat skal altid være baseret på en konkret vurdering af den enkelte patients symptomprofil, tidligere behandlingsforsøg, etc., som beskrevet under anbefaling 2.
Som udgangspunkt bør startes med et præparat, der er angivet som førstelinjebehandling. Ved behov for præparatskift kan skiftes til anden præparatklasse fra første- eller andenlinjebehandling, eller opstartes kombinationsbehandling. Først efter minimum to behandlingsforsøg bør tredjelinjebehandling overvejes. Se desuden anbefaling 4 samt 7. Benzodiazepiner er ikke nævnt, men har en generel og vigtig plads i behandling af angst og søvnforstyrrelser i den akutte fase ligesom brugen af z-stoffer er vigtige for at sikre søvnen.
1 Se separat vejledning for brug af esketamin, inklusiv ved akut indikation grundet selvmordsrisiko. (https://www.dmpg.dk/dmpgerne/dmpg-depression/behandling-af-unipolar-depression-med-esketamin/).
* Er ikke godkendt af EMA til behandling af depression. Behandlingen er derfor off-label.

Tabel 2 - Hyppige klasse-specifikke bivirkninger

Klasse	Bivirkninger	Øvrige kommentarer
SSRI	Gastrointestinelle symptomer Seksuelle bivirkninger (i mindre grad ved fluoxetin) Søvnforstyrrelser Øget blødningstendens Hyponatriæmi Forlænget QT (særligt citalopram og escitalopram) Emotionel affladning Vægtøgning	Fokus på elektrolytforstyrrelser særligt hos ældre. Seponeringssymptomer forekommer hyppigere ved paroxetin end andre SSRI-præparater
SNRI	Gastrointestinelle symptomer Seksuelle bivirkninger Søvnforstyrrelser Svedtendens Emotionel affladning Forlænget QT (særligt venlafaxin)	Fokus på metabolske bivirkninger og vægt. Seponeringssymptomer forekommer hyppigere ved venlafaxin og duloxetin end andre antidepressiva.
NaSSA	Vægtøgning Sedation	Fokus på metabolske bivirkninger og vægt
Agomelatin*	Leverpåvirkning	Levertal bør monitoreres efter 3, 6, 12 og 24 uger. Ingen seksuelle bivirkninger.
Vortioxetin*	Gastrointestinelle symptomer	Generelt færre seksuelle bivirkninger end SSRI/SNRI
TCA	Arytmier/forlænget QT Antikolinerge bivirkninger Ortostatisk hypotension Øget puls Høj dødelighed ved overdosering Vægtøgning Seksuelle bivirkninger	Fokus på metabolske bivirkninger og vægt særligt ved amitriptylin.
MAO-hæmmere	Agitation Blodtrykksstigning	Fokus på metabolske bivirkninger og vægt. Mange klinisk relevant interaktioner med anden medicin og fødemidler.
Esketamin*	Dissociation Blodtrykksstigning	

* Se separat DMPG vejledning for brug af esketamin for behandlingsresistent depression og akut øget selvmordsrisiko, herunder håndtering af bivirkninger, sikkerhed og misbrugpotentiale.

Ad anbefaling 3

Litteratur og evidensgennemgang

Internationale guidelines anbefaler at der tillægges et antipsykotikum til den antidepressive behandling ved psykotisk depression (3-7). Af disse er det retningslinje (5) der er den nyeste (2015) og som inkluderer den nyeste opdaterede systematiske litteratursøgning. Forfattergruppen vurderer, at denne retningslinje er af høj kvalitet og pålidelig.

Anbefalingen baserer sig på en meta-analyse af RCT-studier, der viste relevant effekt af kombinationsbehandling med antidepressiva og atypiske antipsykotika. Evidensen nedgraderes dog, da der er tale om få, mindre studier (29) [1b]. Et større RCT viser endvidere, at fortsat behandling efter remission med antidepressiva og antipsykotika i kombination mindsker risiko for tilbagefald (30) [1b].

Patientværdier og –præferencer

Det vurderes, at patienter med psykotisk depression vil være interesserede i en behandling der er specifikt rettet mod denne særligt alvorlige og potentielt farlige tilstand. Ved psykotisk depression gennemgås valgmuligheder og forventede forløb med patient og evt. pårørende. Information skal gives efter samme principper som hos andre patienter. Patienten skal inddrages og give informeret samtykke til behandling trods en mulig forringet sygdomsindsigt på det pågældende tidspunkt (dog med mulighed for at foranstalte tvangsbehandling i særlige tilfælde jf. gældende lovgivning). Farmakologisk behandling kan være et attraktivt alternativ for patienter, der ikke ønsker ECT, og forventet effekt og bivirkninger ved både farmakologisk behandling og ECT bør gennemgås med patienten.

Rationale

Psykotisk depression er en særligt alvorlig tilstand forbundet med høj risiko for selvmord og andre negative kliniske udfald. Den øgede risiko for bivirkninger ved kombinationsbehandling med antidepressiva og antipsykotikum vurderes derfor at opvejes ved den potentielt livredende effekt af adækvat behandling

Praktiske overvejelser

Patienter med psykotisk depression bør ofte indlægges. Den farmakologiske behandling er en kombination af et antidepressivum og et atypisk antipsykotikum givet i en antipsykotisk dosis; denne dosis er typisk højere end i tilfælde hvor et antipsykotikum bruges som kombinationsbehandling ved ikke-psykotisk depression. Imidlertid bør ECT overvejes som førstevalgsbehandling, især ved sværere, akutte tilfælde, og specielt ved selvmordsfare og i tilfælde af utilstrækkelig effekt af den farmakologiske kombinationsbehandling. I tilfælde, hvor ECT anvendes som førstevalgsbehandling, bør farmakologisk behandling indledes mod slutningen af ECT-serien, idet det ikke er hensigtsmæssigt at starte ny behandling under ECT-serien (se gældende ECT-vejledning fra Dansk Psykiatrisk Selskab). Efter remission er opnået bør den farmakologiske behandling fortsættes i mindst 12 måneder med henblik på forebyggelse af recidiv.

Ad anbefaling 4

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er baseret på internationale retningslinjer, der fremhæver betydningen af faste tidspunkter for struktureret vurdering af symptomer og stillingtagen til dosisændring, præparatskift eller kombinationsbehandling, der skal sikre fremdrift i behandlingen (3-7, 31). Af disse er det retningslinje (6) der er mest fyldestgørende og som inkluderer den nyeste opdaterede systematiske litteratursøgning om emnet.

Såfremt der ikke er respons på monoterapi i relevante dosering indenfor de første 4 uger, er der lille sandsynlighed for behandlingsrespons efter 8 til 12 uger (4). Fortsat behandling med samme præparat uden yderligere tiltag er derfor af begrænset værdi. Derfor bør der allerede efter 4 uger laves plan for behandlingsændring, f.eks. i form af præparat skift eller augmentering.

Der er evidens for, at en algoritmestyret tilgang til behandlingen øger chancen for remission med cirka 25% og at tid til remission reduceres (32) [1b]. Der er desuden evidens for, at en algoritmestyret tilgang er mere omkostningseffektiv end behandling uden algoritme, uanset hvilken algoritme der anvendes (33) [2b].

Anbefalingen vedr. brug af psykometriske værktøjer (”measurement-based care”) er baseret på internationale retningslinjer samt en meta-analyse, der viser effekt på remissions-rate og sværhedsgrad af depression sammenlignet med standard behandling (34) [1a].

Den hyppigst anvendte skala til vurdering af sværhedsgraden af depression i Danmark er Hamilton Depression Rating Scale i 17-item udgaven (HAM-D_{17}). Flere items i HAM-D_{17} kan imidlertid påvirkes af bivirkninger til medicin, ligesom andre faktorer såsom søvnkvalitet, somatisk sygdom og angst kan spille en stor rolle for enkelte items og dermed for den samlede score. Det anbefales derfor at anvende HAM-D_6 item udgaven som effektmål, da den i flere studier er vist at være mere sensitiv for behandlingsrespons ved depression end HAM-D_{17} udgaven (35) [2a]. Dette udelukker ikke at man kan gennemføre den fulde HAM-D_{17} for at registrere et bredere udvalg af symptomer, idet HAM-D_6 scoren er indeholdt i HAM-D_{17}. Ved evaluering af behandlingseffekten bør det generelle kliniske indtryk samt en vurdering af patientens funktionsevne yderligere inddrages.

Patientværdier og –præferencer

Behandlingsalgoritmen bør gennemgås sammen med patienten, inkl. faste beslutningspunkter og hvilke valgmuligheder der foreligger (fx dosisjustering, skift, kombinationsbehandling). Mål for behandling (symptomer og funktion) formuleres sammen med patienten og følges ved interview med HAM-D6 skalaen. Ved utilstrækkelig effekt aftales næste skridt.

Det vurderes, at patienterne vil have interesse i at den medicinske behandling er målrettet og struktureret for at sikre fremdrift i behandlingen og også for at mindske risikoen for, at en behandling videreføres uændret på trods af et utilstrækkeligt respons.

Rationale

Udover den ovenfor citerede evidens for fordelene ved anvendelse af algoritmebaseret behandling, har et nyligt dansk registerstudie peget på, at behandling med antidepressiva typisk har været givet i mere end 10 måneder op til et skift af det antidepressive præparat (21) [2b]. Der er således stærke holdepunkter for, at der i den nuværende kliniske praksis ventes for længe, før der træffes beslutning om at ændre på en ikke tilstrækkeligt effektiv behandling. Anvendelsen af individualiserede og strukturerede algoritmer er en måde at sikre en bedre fremdrift i behandlingen.

Bivirkninger bør vurderes systematisk, f.eks. ved brug af UKU-SSRI. Det er altid behandlingsmålet at opnå remission (HAM-D_6<5).

Før skift af præparat eller kombinationsbehandling bør det altid overvejes, om der foreligger andre diagnoser, om depressionsdiagnosen er korrekt, om der er behandlingsadhærens og om der er psykiske, sociale, somatiske (f.eks. søvnapnø og nedsat stofskifte), eller andre faktorer, der vedligeholder depressionen.

Dosering

Doseringen af antidepressiva bør holdes indenfor de anbefalede intervaller for dosis og/eller plasmakoncentration for det enkelte præparat som angivet i produktresumeet og på pro.medicin.dk, idet der sjældent er rationale for at gå udover disse. Se bilag 2 for overvejelser vedr. farmakogenetisk testning.

Evidensen vedr. optimal dosering af antidepressiva tyder på, at man ofte bør overveje skift af præparat eller kombinationsbehandling i stedet for blot at øge dosis til maksimalt niveau. Det anbefales derfor, at dosis som udgangspunkt kun øges én gang, hvorefter der kan forsøges præparatskifte(r) og derefter kombinationsbehandling ved manglende respons. En nylig, omfattende metaanalyse indikerede, at SSRI-doser svarende til 20-40 mg fluoxetin ækvivalenter var associeret med den højeste chance for respons. Der var markant risiko for bivirkninger over disse doser (36) [1a]. Særligt for sertralin skal det således bemærkes, at den optimale måldosis for depression formentlig er mellem 50-100 mg, og et randomiseret studie viser, at 200 mg giver ringere effekt end 100 mg målt på HDS-17 (37) [1a]. Dette skyldes, at HAM-D_{17} også måler bivirkninger, idet der ved anvendelse af HAM-D_6 ikke er forskel i effekt, men kun forskel i bivirkninger. For venlafaxin gælder det, at doser under 225 mg som udgangspunkt ikke fører til dual action (serotonerg + noradrenerg effekt).

Praktiske overvejelser

Det er vigtigt at algoritmen individualiseres til den enkelte patient, og at tidsintervaller og præparatvalg justeres i samarbejde med patienten. Strategier for valg af præparater er omtalt i anbefaling 2, mens strategier for præparatskifte og kombinationsbehandling er omtalt i anbefaling 7 og 8. Behandlingseffekt måles ved HAM-D_6 Hos indlagte kan kombinationsbehandling og akut stabilisering med benzodiazepiner med fordel igangsættes hurtigere.

	Ændring i $HDRS_6$ fra baseline			
	<20%	**20-50%**	**>50%**	**Remission**
Uge 2	Øg dosis	Øg dosis	Afvent yderligere respons	Fortsæt behandling som vedligeholdelse
Uge 4	Skift til AD fra anden klasse	Overvej skift til AD fra anden klasse eller kombinationsbehandling	Øg dosis	Fortsæt behandling som vedligeholdelse
Uge 6		Skift til AD fra anden klasse	Overvej kombinationsbehandling	Fortsæt behandling som vedligeholdelse
Uge 8			Overvej kombinationsbehandling	Fortsæt behandling som vedligeholdelse
Uge 12			Overvej skift til AD fra anden klasse eller kombinationsbehandling	Fortsæt behandling som vedligeholdelse

Figur 1 - Algoritme for justering, præparatskifte og kombinationsbehandling

Standardalgoritme for farmakologisk behandling af depression med et antidepressivum (AD), modificeret fra (32, 33). Ved skift til AD fra anden klasse startes algoritmen forfra. De enkelte valg af AD og kombinationsbehandling samt tidsintervallet kan varieres ud fra individuelle hensyn. Behandlingsstart bør ske med mindste potentielt effektive dosis og dosisøgning ske under hensyntagen til bivirkninger og dosishensyn for det givne præparat (se bemærkning ovenfor). Bemærk at mest effektive dosis ikke nødvendigvis er maksimal dosis. Det er altid behandlingsmålet at opnå remission (HAM-D_6<5). De nøjagtige intervaller kan individualiseres, så der går 1-4 uger mellem beslutningstrinnene, ud fra et klinisk skøn. Ved vedligeholdelsesbehandling fortsættes med det/de præparat(er) og dosis/doser som patienten har responderet på. Det bemærkes at anvendelsen af benzodiazepiner er undtaget fra disse regler, da de oftest tillægges i starten af behandlingen, justeres løbende og bruges i kortere tid.

Ad anbefaling 5

Litteratur og evidensgennemgang

Betydningen af vedligeholdelsesbehandling betones i samtlige internationale guidelines (3-7). En meta-analyse af 34 RCT-studier med >9,000 deltagere konkluderede, at vedligeholdelsesbehandling i 6 måneder efter remission mindsker sandsynligheden for tilbagefald (38) [1a]. En anden meta-analyse underbygger desuden, at der selv efter 6 måneder i remission er ca. 50 % øget risiko for tilbagefald ved seponering sammenlignet med fortsættelse af behandlingen (39) [1a]. En ny metaanalyse med 24 studier finder at både fortsættelse med uændret, reduceret dosis, øget dosis, og skift til andet antidepressivum beskytter mod tilbagefald (40) [1a]. Selvom der er risiko for, at tilbagefald forveksles med seponeringssymptomer i de nævnte analyser, bekræfter et RCT-studie, der kontrollerede for denne fejlkilde, fundene i de nævnte meta-analyser (41) [1b]. Det vurderes desuden, at forekomsten af svære seponeringssymptomer er så relativt lille, at dette ikke alene kan forklare de større forskelle i tilbagefald mellem vedligeholdelses- og seponerings-grupperne (se anbefaling 6).

Patientværdier og –præferencer

Tilbagefald af depression er en alvorlig hændelse for patienten, som kan understøtte den depressive tankegang om, at man aldrig kan få det bedre eller blive helt rask. Det vurderes, at patienter i betydelig grad vil være interesserede i at få tilbudt relevant vedligeholdelsesbehandling på baggrund af fyldestgørende information om effekt og bivirkninger. Beslutningen om at fortsætte behandling efter remission tages sammen med patienten ud fra patientens præferencer og individuelle recidivrisiko. Sammen bør udarbejdes en forebyggelsesplan (med fokus på psykologiske tiltag, søvn, livsstil, tidlige advarselstegn o.lign.).

Beslutning om seponering af medicin bør foretages sammen med patienten og efter fyldestgørende information om forventede positive og negative effekter. Hvis en patient er i remission og ønsker at seponere sin medicin, bør der gives relevant vejledning, herunder planlægning af opfølgende besøg, for at øge sandsynligheden for en sikker nedtrapning.

Rationale

Flere RCT-studier og meta-analyser underbygger, at vedligeholdelsesbehandling med antidepressiva reducerer risikoen for recidiv sammenlignet med behandling med placebo, både på kort og længere sigt.

Praktiske overvejelser (valgfrit)

Evidensen for vedligeholdelsesbehandling er primært baseret på patientpopulationer, der i dansk sammenhæng vil blive behandlet i almen praksis. For patienter behandlet i psykiatrien, der oftest har større sygdomsbyrde og kompleksitet, vil vedligeholdelse i længere tid end 6 måneder oftest være relevant, selv efter en enkeltstående depressiv episode uden særlige risikofaktorer.

Særlige risikofaktorer for recidiv indbefatter tilstedeværelsen af residuale symptomer – særligt i form af anhedoni og kognitive symptomer – samt søvnproblemer og seksuelt eller fysisk misbrug i barndommen (4). Desuden bør sværhedsgraden af depressionen, psykotiske symptomer og patientens sociale situation (f.eks. perioder med særlige belastninger) overvejes. Tidligere depressive episoder er i sig selv en risikofaktor for recidiv, men bemærk, at patienter med enkeltepisode kan have andre individuelle risikofaktorer eller præferencer, der bør føre til 12 måneders vedligeholdelsesbehandling.

Det kan være god klinisk praksis at foresætte behandling med antidepressiva udover 12 måneder efter et konkret, klinisk skøn. Der findes ikke sikker evidens for hvor stor en del af patientgruppen, der vil have gavn af flerårig eller livslang behandling. Vurderingen vil være baseret på det individuelle

respons og bivirkninger, sværhedsgraden af de tidligere depressive episoder, samt øvrige livsomstændigheder, f.eks. forventet resterende livslængde.

Ad anbefaling 6

Litteratur og evidensgennemgang

Internationale retningslinjer anbefaler et pragmatisk tiltag til udtrapning, hvor forskellige udtrapningshastigheder bruges, alt afhængig af patientens symptombillede under udtrapningen (3, 4, 42). Af disse kilder er det retningslinje (42) som er den nyeste (2024) og som inkluderer den nyest opdaterede systematiske litteratursøgning.

Videnskabeligt vanskeliggøres forskning i seponeringssymptomer af, at disse kan forveksles med tilbagefald til depression, ligesom mange skalaer til vurdering af seponerings-symptomer (f.eks. Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms (DESS)) indeholder en lang række symptomer, der ikke er specifikke for seponering af antidepressiv medicin. Ethvert estimat af andelen af patienter, som oplever seponeringssymptomer, vil altså være behæftet med en vis grad af usikkerhed.

Forskellige studier har estimeret en varierende andel af patienter, der oplever seponerings-symptomer. Den mest opdaterede og omfattende meta-analyse på området (der både inddrog RCT-studier og observationelle studier, samlet set dækkende >20,000 patienter) estimerer dog, at ca. 30 % af patienterne i antidepressiv behandling oplever minimum ét symptom ifbm. seponering mod ca. 15 % af patienterne, der seponerer placebo (43) [1a]. Forekomsten af svære seponeringssymptomer estimeres til ca. 3 % af patienterne i antidepressiv behandling. Analyserne inddrog primært studier, hvor deltagerne blev behandlet i en kortere periode. Det er således ikke fuldt afklaret, om længere behandlingsvarighed indebærer øget risiko for seponeringssymptomer.

En anden, nylig meta-analyse estimerer, at patienter, der stopper antidepressiv medicin, i gennemsnit oplever ét symptom mere på DESS end patienter, der stopper placebo (44) [1a]. De hyppigste symptomer var svimmelhed, kvalme og lettere angst-symptomer. Forfatterne konkluderede at seponeringssymptomerne for de fleste patienter var under et klinisk betydende niveau.

Der er i udarbejdelsen af retningslinjen ikke identificeret høj-kvalitetsstudier, der sammenligner forskellige strategier for udtrapning af antidepressiva.

Patientværdier og –præferencer

Det vurderes, at patienter vil være interesserede i retvisende information om risikoen for seponeringssymptomer og strategier for at undgå eller mildne dem. Udtrapning planlægges sammen med patienten og tilpasses individuelt, herunder tempo, trinstørrelse og støtte. Der informeres om udtrapningssymptomer versus mulige nye, depressive episoder. Det er god praksis, at patienten får en skriftlig plan med kontaktveje og aftalt opfølgning i forbindelse med udtrapningen.

Rationale

Estimater fra meta-analyser tyder på, at man skal have opmærksomhed på, at patienterne kan udvikle seponeringssymptomer og oplyse dem herom, selvom mange patienter ikke vil opleve klinisk signifikante symptomer i forbindelse med udtrapning af antidepressiv medicin. Pludseligt medicinophør er forbundet med større grad af ophørssymptomer ligesom der er en vis evidens for at ophørssymptomer ses mere hos yngre, hos kvinder, ved bivirkninger ved start af behandling, ved høje doser, og ved lang behandlingstid. De fleste patienter kan udtrappe deres antidepressive medicin over uger til måneder. Nogle patienter vil dog opleve ubehagelige og længerevarende seponeringssymptomer og have brug for langsommere udtrapning. Udtrapningen bør justeres i

samarbejde med patienten, der kan tilbydes en gradvis nedtrapning over længere tid og med langsommere dosis-justeringer.

Praktiske overvejelser

Henssler et al. (43) [1a], fandt at antidepressiva forbundet med en særlig høj risiko for seponeringssymptomer var venlafaxin og escitalopram, mens sværhedsgraden af symptomer var højere for paroxetin og venlafaxin (43) [1a]. I en nylig undersøgelse baseret på indrapporterede bivirkningsdata var paroxetine, duloxetin, venlafaxine og desvenlafaxin forbundet med den højeste risiko for seponeringssymptomer (45) [1a].

For de fleste patienter bør initialt forsøges udtrapning af antidepressiva ved halvering af dosis hver anden uge og seponering fra lavest mulige dosis tilgængelig i konventionel præparatformulering (42).

I nedtrapningen er det vigtigt at skelne seponeringssymptomer fra recidiv af depression og ved sidstnævnte skal farmakologisk behandling søges genoptaget. Seponerings-symptomer opstår oftest kort tid (dage) efter dosisreduktion eller seponering og de forsvinder hurtigt ved tilbagevenden til tidligere dosis. Recidiv af depression observeres oftest efter uger/måneder. Der findes redskaber, der forsøger at adskille seponerings-symptomer fra recidiv af depression (f.eks. Discriminatory Antidepressant Withdrawal Symptoms Scale (DAWSS)) (46) og disse kan med fordel bruges.

For patienter, der oplever ubehagelige og længerevarende seponerings-symptomer bør udtrapningen ske langsommere. Patienter kan særligt opleve udfordringer i forbindelse med den sidste del af udtrapningen og den endelige seponering. Se eksempelvis britiske retningslinjer for forslag til nedtrapnings-skemaer (47). Som alternativ kan patienten skiftes til 20 mg fluoxetin (grundet dennes lange halveringstid) i én uge for herefter at forsøge seponering.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Anvendelse af en algoritmestyret behandling (anbefaling 4) baseret på valide psykometriske skalaer og faste intervaller vil formentlig kræve organisatoriske ændringer på visse afdelinger, både ambulant og i sengeafsnit. Det vurderes at dette modvejes af en potentielt kortere sygdomsvarighed for den enkelte patient, en højere chance for at opnå remission, samt sparede udgifter i sundhedsvæsenet.

Skønnes implementeringen af anbefaling 1-6 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☐ Ja ☒ Ved ikke ☐

Ved ja, angiv da anbefalingens nr.: 4

Præparatskift og kombinationsbehandling

7. Præparatskift bør overvejes ved utilstrækkelig effekt og/eller uacceptable bivirkninger af et antidepressivum (B). Overvej primært skift til en anden førstelinjebehandling (SSRI, SNRI, NaSSA, vortioxetin eller agomelatin). Overvej sekundært skift til TCA (andenlinjebehandling), og tertiært til MAO-hæmmer (tredjelinjebehandling)

8. Der anbefales kombinationsbehandling med aripiprazol* (A), lithium* (A), quetiapin (A) eller mirtazapin (B) (alle andenlinjebehandlinger). Overvej sekundært esketamin (A), olanzapin* (B), pramipexol* (B), centralstimulerende lægemidler* (B), eller levothyroxin* (B) (alle tredjelinjebehandlinger). Lamotrigin anbefales ikke (overvejende negativ evidens) (B)

   * Er ikke godkendt af EMA på denne indikation. Behandlingen er derfor off-label.

Ad anbefaling 7

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen baserer sig på de inkluderede guidelines og et RCT som tilsammen giver en svag positiv anbefaling for præparatskift inden for klasser eller mellem klasser ved utilstrækkelig effekt (3-7) og (48) [1a]. Skift anbefales også ved bivirkninger af det først forsøgte antidepressivum. Af disse er det retningslinje (3) der er den, der bedst omfatter emnet og som inkluderer den nyest opdaterede systematiske litteratursøgning.

Evidensen for skift er enten beskeden positiv eller svagt negativ i de forskellige guidelines. En guideline anbefaler skift fra SSRI til venlafaxin ved manglende effekt, og finder lidt højere remissionsrater både ved skift mellem klasser end indenfor klasser fra et SSRI-præparat (5). En metaanalyse af 8 RCT-studier, der undersøgte skift mellem nogle få præparater, viste dog ingen fordel ved skift sammenlignet med at fortsætte det oprindelige antidepressivum (49) [1a]. Et stort RCT (N=840) dokumenterede, at et tidligt skift fra escitalopram til duloxetin sammenlignet med et senere skift medførte, at en højere andel opnåede remission (50) [1b]. Generelt er dette område kun undersøgt med direkte sammenligninger for ret få præparater. Anbefalingerne beror, trods den uklare evidens, også på et farmakologisk rationale, samt ønske om at prioritere monoterapi frem for kombinationsbehandling for at minimere bivirkninger. Ved skift indenfor samme linje kan det prioriteres at skifte til et præparat med en anden farmakologisk virkningsmekanisme. Samlet set kan præparatskift derfor overvejes, hvis der ikke har været nogen forbedring i score på en symptomvurderingsskala som HAM-D_6 (5) og hvis der er generende eller dosisbegrænsende bivirkninger.

Der er rationale og erfaring for skift til tricykliske antidepressiva (TCA'er) og til irreversible monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) ved manglende eller utilstrækkelig respons på behandling med henholdsvis førstelinje-og andenlinje behandling (4, 51) [1b], (52) [1a], (53).

TCA'er og MAO-hæmmere kan således overvejes som terapeutiske muligheder, når henholdsvis førstelinje- og andenlinjebehandlinger ikke er effektive, med omhyggelig overvågning for bivirkninger og fokus på risikoen for lægemiddel og fødemiddelinteraktioner ved MAO-hæmmere. Blandt de tre TCA’s anvendt i Danmark er nortriptylin det hyppigst anvendte pga. den største noradrenerge effekt som kan adskille det farmakologisk fra serotonerge præparater som ikke havde effekt.

Der anbefales almindeligvis beskeden initialdosis af nortriptylin (50 mg) med plasmakoncentrationsmåling ca. 5 døgn efter startdosis og efter hver dosisøgning og evt. gentage målingen ved mistanke om langsomme omsættere (slow-metabolisers). Mistanke om slow metabolizers får man ved relativ høj plasmakoncentration og/eller svære bivirkninger. Hvis man pga. relativ høj plasmakoncentration efter 5 døgn reducerer dosis, bør man gentage målingen 10 døgn herefter (10 døgn, da halveringstiden typisk er fordoblet ved langsomme omsættere). Dosis kan øges i overensstemmelse med referenceintervallet.

Patientværdier og –præferencer

Det vurderes, at patienter, som ikke har effekt og/eller bivirkninger til deres nuværende antidepressivum, vil være interesserede i at skifte præparat med henblik på at optimere den antidepressive behandling, som ville kunne øge respons- og remissionsrater. Præparatskift bør foregå i samråd med patienten, og der bør tages hensyn til bivirkninger

Rationale

Før skift af præparat bør det altid overvejes, om der er andre diagnoser, om depressionsdiagnosen er korrekt, om der er behandlingsadhærens og om der er psykiske, sociale, somatiske (feks. søvnapnø og nedsat stofskifte) eller andre faktorer der vedligeholder depressionen.

Praktiske overvejelser

Generelt anbefales monoterapi, og derfor bør forsøges skift af antidepressivum før kombinationsbehandling. Man kan med rimelighed prøve to førstelinje præparater, før man skifter til TCA eller går til kombinationsbehandling.

Ad anbefaling 8

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er i overensstemmelse med flere, internationale guidelines som finder evidens for at tilføje et augmenterende lægemiddel når der har været en utilstrækkelig effekt af et eller flere antidepressiva, som er tolereret godt (3-7). Tilføjelse af et augmenterende præparat kan evt. målrette specifikke restsymptomer eller mindske bivirkninger fra det første antidepressivum. Af disse er det retningslinje (5) der er den, der bedst omfatter emnet og som inkluderer den nyest opdaterede systematiske litteratursøgning.

Disse guidelines er baseret på en række metaanalyser og RCT'er, der har undersøgt effekten af augmenterende lægemidler. Litium, aripiprazol og quetiapin er blandt mest undersøgte.
Den mest omfattende metaanalyse til dato, omfattende patienter som ikke havde haft effekt af ét eller flere antidepressiva i tilstrækkelig dosis, blev publiceret i 2022 og inkluderede 65 RCT-studier (N=12415) med 19 augmentationsmidler, som sammenlignede kombinationsbehandling med ét aktivt lægemiddel med et andet eller med placebo i et behandlingsforløb på op til 24 uger (54) [1a]. Metaanalysen viste signifikante respons- og remissionsrater sammenlignet med placebo for flere lægemidler. Således fandt man at triiodthyronin, nortriptylin, aripiprazol, brexpiprazol, quetiapin, lithium, modafinil, olanzapin, cariprazin og lisdexamfetamin var bedre end placebo. Tilsvarende resultater blev fundet for antipsykotika i en nyere netværks meta-regressions analyse (55) [1a].

Der er ingen direkte sammenligninger mellem de atypiske antipsykotika. Forskelle i bivirkninger og andre virkninger kan være nyttige til at vælge den mest passende løsning på individuel basis. For eksempel har aripiprazol mere aktiverende virkninger, hvorimod quetiapin har mere beroligende og angstdæmpende virkninger, og disse profiler kan være bedre egnet til individuelle patienter (5).

Quetiapin og litium er ofte første valg til kombinationsbehandling med et antidepressivum i de fleste kliniske retningslinjer. Dog har kun få studier sammenlignet dem direkte, og ingen i mere end 8 uger. Et nylig RCT-studie har fundet, at quetiapin er moderat mere effektivt end lithium til at reducere depressive symptomer over 12 måneder og at quetiapin formentlig er mere omkostningseffektiv end lithium (56) [1b].

Typisk anvendes lavere doser af atypiske antipsykotika til augmenterende antidepressiv behandling end når de anvendes til behandling af psykotiske tilstande (4, 5), f.eks. quetiapin i intervallet 150 til 300 mg, aripiprazol 3.25 til 15 mg. Der henvises endvidere til produktresumeet.

Selv ved lav dosis indebærer quetiapin-og olanzapin behandling en risiko for metaboliske bivirkninger som vægtøgning, glukose- og lipidforstyrrelser, hvorfor systematisk monitorering med BMI, taljeomfang, blodtryk, faste plasma-glukose eller HbA1c, faste lipidprofil bør udføres regelmæssigt.

Dette understreger også, at man kun skal kombinere med disse antipsykotika ved manglende effekt af den akutte behandling (57, 58).

Det er af klinisk betydning at vide at kombinationen af et SSRI eller et SNRI med mirtazapin er vist at være bedre end andre kombinationer med mirtazapin (59). For mirtazapin anbefales dosis fra 7.5 til 45 mg.

Kombinationer af antidepressiva kan derudover bruges til at bedre søvn eller mindske seksuelle bivirkninger som f.eks. tillæg af lav dosis mirtazapin 7.5-15 mg eller agomelatin 25-50 mg.

Samlet kan alle andre kombinationer frarådes.

Litium måldosis anbefales omkring 24 mmol pr. dag, med lavere initialdosis, bestemt ud fra plasmaniveauer af litium, hvor det ønskede plasmakoncentrationsniveau er 0,4-0,8 mmol/ l. Der er ingen gode studier af det bedste plasmainterval (60) [5]. Der henvises til promedicin.dk med hensyn til forprøver og monitorering.

Et open label RCT-studie (N=676) har sammenlignet effekt af esketamin næsespray med quetiapin og har fundet, at esketamin næsespray plus et SSRI eller SNRI var bedre end quetiapin med forlænget frigivelse plus en SSRI eller SNRI hos patienter med behandlingsresistent depression med hensyn til remission i uge 8 (61) [1b].

Lamotrigin anvendes oftere til behandling af bipolar depression end unipolar depression. Den nyeste meta-analyse af 24 RCT-studier for unipolær og bipolar depression, med inkludering i analyse af tre upublicerede studier, fandt, at lamotrigin ikke var bedre end placebo i monoterapi eller som supplerende behandling til unipolar depression. Der er ingen vedligeholdelsesstudier for lamotrigin ved unipolar depression (62) [1a]. En tidligere metaanalyse af otte RCT-studier fandt højere responsrater med supplerende lamotrigin til unipolar depression, sammenlignet med monoterapi med antidepressiva (63) [1a]. Samlet set må der således siges at være en overvejende negativ evidens for lamotrigin som kombinationsbehandling.

Methylphenidat og andre stimulantia er blevet undersøgt til behandling af depression med blandede resultater. Selvom studier tyder på, at nogle psykostimulantia – især methylphenidat –er veltolererede og viser en vis effekt på depression, såvel på træthed og søvnighed, er evidensstyrken lav og en netværksmetaanalyse viste blandede effektresultater (64) [1a].

Stofskiftehormoner er blevet undersøgt som kombinationsbehandling til antidepressiv behandling og var inkluderet i en netværksmetaanalyse, der evaluerede augmenterende strategier. Selvom triiodothyronin havde evidens for effekt, var de inkluderede RCT'er fra før 2003, havde små prøvestørrelser og involverede kun kombinationsbehandling til TCA'er (54) [1a]. Spørgsmålet om triiodthyronins rolle som kombinationsbehandling for antidepressiv effekt må således anses for usikker. I praksis bruges levothyroxin, som omdannes til triiodthyronin, da det er lettere at dosere.

Pramipexol er en dopaminagonist der brugt som kombinationsbehandling har vist sig at have en både akut og langsigtet antidepressiv effekt i en metaanalyse af behandling af unipolar og bipolar depression (5). Resultaterne af et nyt stort studie med pramipexol brugt som kombinationsbehandling, viste at det kan være et nyttigt præparat til patienter med svær depressiv lidelse, hvis sygdomsepisoder er karakteriseret ved lang varighed og manglende respons på standard behandlinger, men der blev rapporteret en del bivirkninger i form af kvalme, hovedpine og søvnforstyrrelser eller somnolens (65). Pramipexol kan anvendes i doser på op til 2.5 mg (5).

Mianserin har ikke vist effekt som tillæg til sertralin (37) [1b].

Det skal anføres at dosis af augmenterende præparater ikke er undersøgt i velgennemførte studier for vedligeholdelsesbehandling.

Patientværdier og –præferencer

Behandling af depression er ineffektiv for op mod 30 % patienter selv efter flere behandlinger (66). Det vurderes, at patienter vil være interesseret i en optimering af antidepressiv behandling, som ville øge respons- og remissionsrater. Valg af augmenterende præparat bør foregå i samråd med patienten, og der bør tages hensyn til bivirkninger.

Rationale

Persisterende depressive symptomer er forbundet med dårlig prognose, betydeligt reduceret funktion, livskvalitet og øget selvmordsrisiko. Det er derfor vigtigt, at patienter med depression modtager effektiv behandling. Flere RCT-studier og metaanalyser underbygger, at kombinationsbehandling til antidepressiva ved utilstrækkelig effekt signifikant øger respons- og remissionsrater sammenlignet med behandling med placebo. Den øgede risiko for bivirkninger ved kombinationsbehandling vurderes derfor at opvejes ved den potentielle effekt af adækvat behandling.

Praktiske overvejelser

Generelt bør man kun anvende kombinationsbehandling med et præparat ad gangen for at undgå polyfarmaci med for mange interaktioner og bivirkninger. Rækkefølgen i tilfælde af mere end ét kombinationsbehandlingsforsøg bestemmes ud fra inddragelse af individuelle kliniske relevante faktorer, herunder somatisk komorbiditet. Ved kombinationsbehandling bør behandling fastholdes i mindst 6-9 måneder i de doser, der gav effekt. På samme måde som ved præparatskift bør det ved kombinationsbehandling altid overvejes, om der er betydende komorbide tilstande, om depressionsdiagnosen er korrekt, om der er behandlingsadhærens og om der er psykiske, sociale, somatiske (f.eks. søvnapnø og nedsat stofskifte) eller andre faktorer der vedligeholder depressionen.

Esketamin administreret som næsespray er netop (november 2025) anbefalet til behandlingsresistent depression og er i forvejen anbefalet til behandling af akut selvmordsrisiko. Se kriterier for anvendelse på Medicinrådets hjemmeside. Der henvises til gældende særskilte vejledninger i anvendelsen af esketamin (opdateres 2026) (DMPG og Medicinrådet).

Vedrørende kombinationsbehandling med levothyroxin foreslås samarbejde med endokrinolog angående dosis og bivirkninger og blodprøvekontrol.

Cariprazin og brexpiprazol har en vis evidens som augmentering ved unipolar depression, men anvendes ikke aktuelt i Danmark.

Kombinationsbehandling med aripiprazol, lithium, olanzapin, pramipexol, centralstimulerende lægemidler og levothyroxin vil være off-label, både for børn, unge og voksne, da disse præparater ikke er godkendt til behandling af depression. Brugen af off-label præparater kræver grundig information til patienten om forventet effekt og bivirkninger, samt journalføring af patientens informerede samtykke til off-label behandling. Det anbefales at monitorere bivirkninger ved baseline samt løbende efter klinisk skøn. Effekten af behandlingen bør evalueres og seponeres hvis der ikke er effekt.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 7-8 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Særlige forhold: Gravide og ammende

9. Ved start af farmakologisk behandling af depression under graviditet, post-partum og under amning anbefales sertralin som førstevalg (A)

10. Anvendelse af psykofarmaka under graviditet og amning bør altid konfereres med speciallæge i psykiatri med særlig viden eller ved vurdering i specialiserede klinikker. Stillingtagen til fordele og ulemper ved psykofarmakologisk behandling bør foretages på individuel basis i henhold til særskilte retningslinjer (D)

Ad anbefaling 9-10

Litteratur og evidensgennemgang

Der henvises til en nylig klinisk retningslinje (2022) udarbejdet af Dansk Psykiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Dansk Pædiatrisk Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi, der i detaljer gennemgår psykofarmakologisk behandling af gravide og ammende (67). Overordnet viser gennemgangen at anvendelse SSRI under graviditet og amning er sikker, og at sertralin med fordel kan anvendes som førstevalg, idet præparatet sikkert kan videreføres under amning. Anbefalingen om kontakt til specialiserede klinikker er anført i specialeplanen for psykiatri (68) .

Anbefalingen er derudover baseret på internationale retningslinjer (69), hvori sertralin betragtes som sikkert for mor og barn, samt enkelte RCT-studier, hvor sertralin har vist effekt specifikt ved post-partum depression (70, 71) [1b]. Meta-analyser har overordnet set bekræftet effekten af antidepressiva ved post-partum depression af moderat-til-svær grad (72) [1a] og nyere retningslinjer anbefaler farmakologisk behandling (73). Hvis der er tale om psykotisk post-partum depression skal denne behandles som hos andre patienter jf. anbefaling 3.

Patientværdier og –præferencer

Depression i den perinatale periode og under amning er hyppig, og det må antages at være væsentligt for patienterne at kunne modtage evidensbaseret og sikker behandling uden forsinkelse.

Rationale

Anbefalingen om sertralin som førstevalg til gravide og ammende bygger på en samlet vurdering af effekt, sikkerhed og klinisk erfaring fra store observationsstudier og registerdata, som samlet set ikke har påvist en væsentlig øget risiko for alvorlige misdannelser sammenlignet med andre SSRI-præparater. Særligt er der lagt vægt på dokumentation for lav overgang til modermælk og fravær af klinisk betydende bivirkninger hos det ammede barn, hvilket adskiller sertralin positivt fra flere andre præparater i samme klasse.

Patientpræferencer, individuel vurdering, tværfagligt samarbejde og informeret fælles beslutningstagning tillægges stor vægt, idet risikoen for recidiv ved behandlingsophør – herunder forværring af moderens psykiske tilstand med potentielle konsekvenser for både graviditet og barn – i mange tilfælde vurderes at overstige den beskedne og sjældne risiko for neonatale komplikationer. Dette gælder særligt for kvinder med tidligere svær eller recidiverende depression, hvor fortsat behandling ofte vurderes indiceret.

Samlet set afspejler anbefalingerne en afvejning mellem dokumenteret behandlingseffekt, kendte og sjældne risici, patientens sygdomshistorik og præferencer samt et ønske om at undgå unødige behandlingsskift i en sårbar periode, i overensstemmelse med den nationale kliniske retningslinje.

Praktiske overvejelser

Påbegyndelse og videreførsel af antidepressiva hos gravide og ammende skal vurderes i forhold til de potentielle skadevirkninger på foster og barn, herunder de skadevirkninger som ubehandlet depression under graviditet og amning kan indebære. Valg af behandling indebærer altid individuel afvejning af fordele, ulemper og risici hos den enkelte patient, hvor sikkerhedsdata, tidligere respons på medicin og aktuelle samt tidligere sværhedsgrad af depression indgår som centrale elementer (67).

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 9-10 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Særlige forhold: Børn og unge (<18 år)

11. Fluoxetin bør anvendes ved behov for medicinsk behandling af moderat-til-svær depression hos børn og unge, og opstart af medicinsk behandling kræver relevante baseline målinger og hyppig monitorering af symptomer og eventuelle bivirkninger (A)

12. Justering, skift, augmentering, vedligeholdelsesbehandling og seponering af antidepressiva samt behandling af komorbide symptomer kræver særlig opmærksomhed hos børn og unge (D)

13. Der er en generel anbefaling imod anvendelse af venlafaxin, paroxetin og TCA til behandling af depression hos børn og unge (A)

Ad anbefaling 11

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er i overensstemmelse med flere internationale guidelines (74-76). Disse er baseret på en række meta-analyser, der har undersøgt effekten af antidepressiva (alene eller i kombination med KAT) ved moderat-til-svær depression hos børn og unge.

Det mest omfattende systematiske review med netværksmeta-analyse til dato blev publiceret i 2020 og inkluderede 71 placebo-kontrollerede eller head-to head RCT-studier (77) [1a]. Den opdaterede meta-analyse viste overordnet at kun fluoxetin plus kognitiv adfærdsterapi (KAT) (Standardized Mean Difference/SMD 0,73 95% CI 0,07-1,39) og fluoxetin alene (SMD 0,51 95% CI 0,18-0,84) var signifikant mere effektiv end tabletplacebo og psykologiske kontrolsettings. Fluoxetin plus KAT var signifikant mere effektiv end KAT alene (SMD 0,78 95% CI 0,01-1,55) eller psykodynamisk terapi (SMD 1,14 95% CI 0,08-2,20) men ikke mere effektiv end fluoxetin alene (SMD 0,22 95% CI -0,42-0,86). Ingen medicinsk behandling alene var mere effektiv end psykoterapi alene. Man fandt at studier hvor deltagerne havde højere sværhedsgrad af deres depression viste større behandlingseffekter. Ift acceptabilitet viste sig nefazodon og fluoxetin associeret med færre dropouts end sertralin, imipramin og desimipramin. De inkluderede studier blev publiceret mellem 1986 og 2018 og omfattede akutbehandling af i gennemsnit otte uger for 9510 patienter med aldersmedian 14,0 år og 57,2 % kvindeligt køn. Den gennemsnitlige sværhedsgrad ved baseline var 58,2 (SD 10,1) på Children´s Depression Rating Scale-Revised, 23,3 (SD 8,8) på Children´s Depression Inventory eller 24,7 (SD 11,4) på Beck Depression Inventory. Evidensgraden (CINeMA) for størstedelen af resultaterne blev vurderet lav til meget lav. Farmaceutiske firmaer sponsorerede 33,8% af studierne - det er værd at bemærke at det amerikanske lægemiddelagentur FDA i 2001 krævede alle studiers rådata udleveret

ifm. mistanken om SSRIs påvirkning af selvmordsadfærd og selvmordstanker hos børn og unge – disse studier er inkluderet i metaanalysen (16).

Internationale guidelines (7, 74, 75, 78) peger på behovet for sufficiente baseline-målinger og tæt opfølgning af behandlingsforløbet med monitorering af effekt og bivirkninger mhp. tilpasning af behandlingstiltagene (se anbefaling 10).

Patientværdier og –præferencer

Depressive episoder i barn- og ungdommen medfører lidelse, funktionstab, nedsat livskvalitet og øget risiko for selvmord for den enkelte patient. Desuden kan de påvirke den unges generelle udvikling negativt og øge risikoen for psykisk lidelse og andre negative konsekvenser senere i livet. Endelig er de ofte forbundet med bekymringer og belastninger i hele familien. Derfor er det særligt vigtigt i denne aldersgruppe med adgang til og gennemførelse af virksom, sikker, struktureret og kontrolleret behandling af depression.

Når medicinsk behandling overvejes, har den unge oftest som led i stepped-care-tilgangen været forsøgt behandlet med tilpasning af psykosociale rammer, nonspecifikke anbefalinger vedr. livsførelse og specifik psykoterapi gennem nogen tid. Den unge og familien knytter ofte store forhåbninger til den medicinske behandling. Da vidensgrundlaget herunder vedr. indvirkningen af antidepressiv medicin på den udviklende hjerne er sparsom, er det samtidigt vigtigt at håndhæve forsigtighedsprincippet.

Det er vigtigt at informere den unge og forældremyndighedsindehaveren grundigt ved beslutninger om opstart, monitorering, justering, skift, augmentering, varighed og afslutning af den medicinske behandling for at give et realistisk billede af vidensgrundlaget ift virkning, bivirkninger, risici og håndtering af disse. Det er vigtigt at drøfte den unges personlige præferencer og stillingtagen for dermed at opnå et validt informeret samtykke. Det er vigtigt at informere om den mulige initiale forværring af symptomer, herunder agitation og fremkomst eller forværring af tilskyndelse til selvskade eller selvmordsrelateret adfærd – samt hvordan disse skal håndteres. Ved opfølgning på den medicinske behandling bør den unges erfaringer og familiens observationer tillægges vægt og være med til at danne grundlag for videre beslutninger. Børn og unge kan være bekymrede for nødvendigheden af blodprøver ved opstart og opfølgning af den medicinske behandling. Oftest vil det være muligt at skabe forståelse for dette ved grundig oplysning om rationalet og passende tilrettelæggelse af prøvetagningen. Den unge og familien vil profitere af kontinuitet i behandlerrelationen vedr. den medicinske behandling.

Det er vigtigt at der fortsat er nonfarmakologiske behandlingstiltag, identifikation og om muligt reduktion af komplicerende faktorer (herunder personlige og familiære belastninger og traumer), håndtering af komorbiditet og psykosocial støtte til den unge og familien sideløbende med den medicinske behandling.

Rationale

Før påbegyndelse af behandling med antidepressiva til børn og unge med depression bør man have afprøvet sufficient evidensbaseret psykoterapeutisk behandling. Hvis der er behov for farmakologisk behandling ved moderat-til-svær depressiv episode er fluoxetin det eneste antidepressivum med dokumenteret effekt og god tolerabilitet hos børn og unge.

Jævnfør den beskrevne evidens er effekten af antidepressiva på kernesymptomerne ved depression velunderbygget for behandling af uger-til-måneders varighed. Antidepressiva har – som al anden behandling – bivirkninger, ligesom udtrapning af antidepressiva kan give udfordringer for et mindretal af patienter.

Samlet vurderes, at effekten af antidepressiva opvejer bivirkningerne for patienter i denne aldersgruppe med moderat depression og særligt for dem med svær depression. Medicinsk behandling kan gennemføres uden større økonomiske eller tidsmæssige omkostninger for patienten.

Praktiske overvejelser

Forud for start af farmakologisk behandling af depression hos børn og unge er det vigtigt at sikre korrekt diagnostik. Se DMPG-vejledningen "Udredning for depression hos børn, unge og voksne" for vejledning herom.

Litteraturen peger entydigt på, at nonfarmakologiske tiltag, såsom psykoedukation og aflastning, er de første skridt i behandlingen af depression hos børn og unge (5, 78-80). Ved lette grader af depression vil disse tiltag oftest være tilstrækkelig behandling (80, 81).

For at kunne vurdere behandlingseffekt, er det nødvendigt at sikre grundige baseline målinger af den depressive tilstand, den relaterede funktionshæmning og somatiske værdier.

Påbegyndelse af medicinsk behandling

Før påbegyndelse af farmakologisk behandling bør man have afprøvet sufficient evidensbaseret psykoterapeutisk behandling. Kognitiv adfærdsterapi (KAT) og interpersonel psykoterapi (IPT) er dokumenteret effektivt til behandling af depression hos børn og unge (5, 74, 78-81). Hvis der ikke er begyndende effekt efter 4-8 ugers relevant psykoterapeutisk behandling for moderat depression eller 2-3 uger for svær depression, bør man påbegynde farmakologisk behandling.

Hvis barnet/den unge ikke forventes at kunne profitere af psykoterapeutisk intervention, bør man overveje umiddelbar opstart af medicinsk behandling. Dette kunne skyldes svær depressiv kognitiv hæmning, grundmorbus som fx autisme spektrumforstyrrelse, udtalt funktionshæmning, eller gentagne moderat-svære depressive episoder (5).

Fluoxetin er det eneste antidepressivum godkendt i Danmark med indikationen depression til individer i alderen 8-17 år. I de tilfælde hvor der opstartes farmakologisk behandling, bør man overveje samtidig evidensbaseret psykoterapeutisk behandling (7, 74, 75, 78).

Opstart af medicinsk behandling af depression hos 17-årige bør som udgangspunkt følge anbefalingerne for børn og unge. Man bør dog altid vurdere den enkelte patients somatiske tilstand og eventuel familiær disposition hos individer tæt på det fyldte 18 år. Desuden bør man tage højde for eventuel behandling med anden medicin, idet fluoxetin er en potent hæmmer at det lægemiddelmetaboliserende enzym CYP2D6, som er involveret i omsætningen af talrige psykofarmaka. Ved tillæg af anden medicin bør dette inddrages i overvejelserne om præparatvalg (fx skift til et SSRI med mindre interaktionspotentiale, så som sertralin) og bivirkningsmonitorering. Se i øvrigt bilag 2.

Der er ikke evidens for at afvige fra anbefalingen om fluoxetin som første-linje behandling hos børn og unge med komorbid angst, OCD eller andre lidelser. Heller ikke når depression opstår sekundært til en anden psykisk lidelse, hvilket oftest er tilfældet.

Baseline målinger

Før opstart af medicinsk behandling skal der udføres somatisk undersøgelse inkl. objektive målinger af fysiske parametre (se anbefaling 14-17 i DMPG-retningslinjen “Udredning af depression hos børn, unge og voksne”, 2025 (82)). Flere studier tyder på, at antidepressiva ikke øger risikoen væsentligt for QT-forlængelse blandt børn og unge (83, 84). ‘Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka version 2’ fra 2023 anbefales det dog - ud fra et forsigtighedsprincip - at tage ekg på alle børn og unge inden opstart af antidepressiva, for at have en baseline beskrivelse af den kardielle status (15). Det anbefales desuden at tage ekg igen, når dosis øges med 50% eller mere. Det er dog vigtigt at

understrege, at dette gælder, når der er opnået initial terapeutisk targetdosis, og man ønsker yderligere øgning ≥50%. Det betyder ikke, at der skal tages løbende EKG under en optrapningsfase.

Det er i øvrigt værd at bemærke, at evidensen i stigende grad tyder på, at kliniske faktorer så som høj alder, køn og hjertesygdom formentlig spiller en større rolle for QT-forlængelse hos patienter med psykisk lidelse end psykofarmakas numeriske QT-forlængende effekt (85).

Monitorering

Monitorering skal ske med regelmæssige intervaller og fokusere på effekt i form af symptomreduktion og forbedring af funktionsevne (4, 7, 75, 81, 86-88). Til monitorering af effekt af behandlingen anvendes ud over klinisk vurdering validerede strukturerede selv- og forældre-rapporterede rating scales, fx Mood and Feelings Questionnaire (MFQ). MFQ er valideret til børn og unge i alderen 6-17 år og udfyldes kontinuerligt (fx ved hver fremmødekontrol) af barnet/den unge og forældre (89). HAM-D_{17} kan også anvendes til vurdering af behandlingseffekt hos unge, men den er ikke valideret til individer under 18 år (90). Til vurdering af funktionsevne kan man anvende Children's Global Assessment Scale (C-GAS) (91) eller Global Assessment of Function (GAF) (92). Se i øvrigt den kliniske retningslinje for udredning af depression (93).

Monitoreringen af eventuelle bivirkninger skal ligeledes være systematisk og her kan SSRI-UKU Appendix 9 fra Den blå bog - Rating scales for affektive lidelser (94) anvendes. Desuden skal der foretages objektive målinger af fysiske parametre, herunder blodprøver, når patienten har opnået vedligeholdelsesdosis (4, 7, 75, 81, 86-88).

Man skal være særligt opmærksom for risikoen for forværring af depressive symptomer og suicidale impulser i forbindelse med opstart og øgning af antidepressiva til børn og unge. Denne bivirkning førte i starten af dette årtusinde til 'black box warnings' fra de amerikanske og europæiske lægemiddelagenturer. Den mulige fremkomst eller forværring af selvmordstanker eller selvmordsadfærd synes at være forbundet med agitation eller reduceret depressiv hæmning, og derfor skal der være særlig opmærksomhed på forebyggelse, opsporing og håndtering af dette ved opstart og dosisændring ved hyppige opfølgende kontakter (77). Det er vigtigt at understrege, at der i litteraturen ikke er fundet en øget forekomst af selvmord i forbindelse med påbegyndelse af antidepressiva. Nye metodologisk velgennemførte studier finder netop en reduceret risiko for suicidal adfærd efter opstart af SSRI sammenlignet med perioden før opstart (95).

Ad anbefaling 12

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på internationale guidelines (3, 7) som i varierende grad tager stilling til justering, skift, augmentering, vedligeholdelsesbehandling og seponering af medicinsk behandling for depression hos børn og unge samt behandling af komorbide symptomer. Der foreligger kun sparsom evidens fra forskningslitteraturen vedrørende disse aspekter af behandlingen. Nogle gange skal der derfor ekstrapoleres fra studier foretaget i voksenpopulationer.

Dog foreligger der enkelte randomiserede kontrollerede studier vedrørende enkeltelementer i ovenstående anbefalinger i børne- og ungepopulationer. Disse studier er identificeret via specifikke ad hoc søgninger.

Patientværdier og –præferencer

Børn, unge og deres forældre vil have interesse i en målrettet og struktureret behandlingsstrategi, som sikrer fremdrift i behandlingen (inkl. vedligeholdelsesbehandling for at undgå tilbagefald) og mindsker risikoen for, at en behandling videreføres uændret på trods af et utilstrækkeligt respons eller

uacceptable bivirkninger. Unge og deres forældremyndighedsindehavere bør informeres grundigt om det sparsomme evidensgrundlag vedr. justering, skift og augmentering af antidepressiv behandling og behandlingen af komorbide symptomer. I forbindelse med forslag/beslutning om augmenterende behandling for psykotiske symptomer må forsigtighedsprincippet særligt tages i betragtning ift den unges beslutningskapacitet.

Rationale

Et nyligt dansk registerstudie peger på, at behandling med antidepressiva hos voksne typisk har været givet i mere end 10 måneder op til et skift af antidepressiva (21). Der er således stærke holdepunkter for, at der i den nuværende kliniske praksis ventes for længe, før der træffes beslutning om at ændre på en ikke tilstrækkeligt effektiv behandling hos voksne. Det samme problem gør sig gældende for børn og unge, der har væsentligt længere depressive episoder end voksne (96, 97). Derfor er behovet for at monitorere effekt og ændre strategi, når denne er insufficient, endnu større for denne aldersgruppe.

Praktiske overvejelser

Justering

Beslutninger om ændring i den medicinske behandling skal ske under hensyntagen til de monitorerede symptomer og inkludere overvejelser vedrørende korrekt diagnostik og adhærens (78). Ligesom hos voksne (anbefaling 4) bør man følge en standardiseret optrapningsplan samtidig med tæt monitorering af depressive symptomer og funktionsniveau. Internationale retningslinjer på voksenområdet understreger betydningen af faste tidspunkter for struktureret vurdering af effekt af behandlingen og samtidig stillingtagen til dosisændring, augmentering eller præparatskift (3-7, 31). Der findes ikke tilsvarende undersøgelser på børn og unge, men det vurderes rimeligt at ekstrapolere den viden fra voksne og anvende tilgangen også hos børn og unge for at sikre fremdrift i behandlingen.

Det anbefales derfor, at optitrering af fluoxetin behandling foregår efter nedenstående plan under kontinuerlig observation af effekt og justering i forhold til eventuelle bivirkninger:

Tabel 3 - Forslag til optrapning og udtrapning af fluoxetin hos børn og unge

Opstart	10 mg. x 1 dgl. i 1 uge
1. kontrol efter 1 uge + øgning	Øges til 20 mg x 1 dgl. i 2-3 uger
2. kontrol efter 2-3 uger + evt. øgning	Øges evt. til 30 mg x 1 dgl. (off-label dosering)
Max dosis	30 mg
Udtrapning	Reduktion på 10 mg med 2-3 ugers interval

Barnets/den unges depressive symptomer og funktionsniveau bør monitoreres med klinisk evaluering og udfyldelse af MFQ inden øgning til næste dosis niveau. Ved unge kan Hamilton også anvendes.

Der er begrænset evidens for yderligere effekt af dosisøgning >20mg fluoxetin hos børn og unge (36, 79, 81, 98). De fleste børn og unge opnår nogen effekt indenfor 4 uger, og der bør være tydelig effekt indenfor 2 måneder (78). Hvis dette ikke er tilfældet, bør diagnosen revurderes. Hvis man fortsat vurderer, at der er tale om en moderat-svær depressiv episode (se nedenfor) kan man undtagelsesvis overveje at overskride den maksimale anbefalede dosis af fluoxetin på 20 mg til 30 mg dagligt. I denne situation bør der observeres tæt for effekt og bivirkninger. Dette kan være relevant, da

anvendelsen af alternative præparater til behandling af depression hos børn og unge har en dokumenteret lavere effekt og sværere bivirkningsprofil. Der foreligger ikke formaliserede safety data, men flere mindre kliniske studier, hvor en dosiseskalering op til 60 mg synes at være veltolereret (99). Alternativt skal der ske et medicinskift (se nedenfor). Der er ikke p.t. tilstrækkelig viden om, hvorvidt dosis af antidepressiva bør justeres ift. kropsvægt hos børn og unge (100).

Vedligeholdelsesbehandling

Effektiv farmakologisk behandling fra akutfasen opretholdes i vedligeholdelsesfasen (7, 74). Behandlingen skal vare mindst seks måneder efter symptomremission (4, 7, 75, 88), og flere kilder anbefaler vedligeholdelsesbehandling i op til 12 måneder (76). Længere behandlingsvarighed (12-18 måneder) anbefales hvis den depressive episode er recidiv af depressionsproblematik indenfor to år, og bør også overvejes ved svær depression (evt. med psykotiske symptomer) eller langsomt behandlingsrespons (74, 79). Det er vigtigt, at vedligeholdelsesfasen først regnes fra det tidspunkt, hvor den depressive tilstand er remitteret.

Seponering

For at undgå bivirkninger ved ophør af antidepressiva (seponeringssyndrom) bør medicinen udtrappes gradvist trin over flere uger i en stabil periode (4, 7, 74, 75, 87). Risikoen for seponeringssyndrom er mindre (og sjælden) ved behandling med fluoxetin sammenlignet med andre antidepressiva grundet fluoxetins lange halveringstid.

Behandling af komorbide symptomer

Tillæg af antipsykotisk behandling i form af atypiske antipsykotika kan være relevant ved svære psykotiske symptomer som et led i en depressiv grundproblematik (svær depression med psykotiske symptomer) (78, 79). Antipsykotika kan dog aldrig stå alene og skal udelukkende anvendes som tillægsbehandling. Der tilstræbes lavest nødvendig dosis, kort behandlingsvarighed og relevant monitorering jf. Sundhedsstyrelsens retningslinjer. Man skal være opmærksom på CYP2D6-hæmning ved fluoxetin som bør medføre reducerede doser af risperidon og aripiprazol (101-103). Der henvises til bilag 2 vedrørende plasmamonitorering ved tillæg af et CYP2D6 substrat til fluoxetin.

Søvnproblemer der ledsager depression og ikke responderer på nonfarmakologiske søvnhygiejniske tiltag kan behandles kortvarigt (fx 30 dage) med melatonin præparater (74, 78). Ofte vil iværksættelse af farmakologisk behandling på den depressive grundproblematik i sig selv lindre søvnproblemerne.

Medicinskift

Ved skift mellem SSRI-præparater såsom sertralin, citalopram eller escitalopram (79) er krydstitrering generelt ikke nødvendigt, men ved skift fra fluoxetin til et andet SSRI anbefales at nedtrappe fluoxetin før det nye præparat startes på grund af fluoxetins lange halveringstid (7, 74) . Sertralin og fluvoxamin er de eneste SSRI-præparater (udover fluoxetin), der er godkendt til individer under 18 år i Danmark – begge med indikationen OCD. Hvis der er utilstrækkelig effekt af fluoxetin, kontraindikationer eller uacceptable bivirkninger, peger den sparsomme litteratur på sertralin eller alternativt escitalopram som mulige andetvalgs-præparater (75, 78, 104). Begge præparater vil dog være off-label behandling, men de har tilfredsstillende tolerabilitet, og sertralin er førstevalg til behandling af depression fra 18 år. Escitalopram har været godkendt til behandling af depression hos unge fra 12 år af FDA siden 2009, men er ikke godkendt til børn og unge i Danmark.

Der er begrænset evidens for brug af SNRI til børn og unge med depression (104), En netværks-meta analyse (104) og et systematisk review og metaanalyse (98) peger på, at duloxetin vil være det bedste valg ift effekt og bivirkningsprofil, hvis det vurderes relevant at afprøve SNRI pga. manglende effekt af SSRI. Dette er dog off-label behandling. Evidensen for kombinationsbehandling med litium er begrænset hos børn og unge.

Ad anbefaling 13

Litteratur og evidensgennemgang

Paroxetin, venlafaxin og TCA frarådes til behandling af depression hos børn og unge, da det ikke er dokumenteret mere effektivt end placebo og har en høj bivirkningsrisiko (4, 79, 105). Særligt er risikoen for selvmordstanker (78) og selvmordsadfærd øget for venlafaxin sammenlignet andre antidepressiva, og det er forbundet med lav adhærens (77).

Patientværdier og –præferencer

Børn og unge skal ikke udsættes for uvirksom behandling som ydermere er forbundet med forhøjet risiko for bivirkninger inklusive øget suicidalrisiko.

Rationale

Litteraturen beskriver entydigt, at paroxetin, venlafaxin og TCA ikke er effektive eller sikre behandlingsvalg for børn og unge med depression.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 11-13 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Særlige forhold: Ældre

14. Ved indikation for medicinsk behandling af moderat-til-svær depression hos ældre (>65 år) patienter overvejes sertralin som førstevalg. Har patienten tidligere været i behandling med et andet præparat med god effekt bør dette tages med i vurderingen (A)

15. Overvej lavere startdosis af valgte præparat med hurtig første opfølgning og herefter 4-6 uger mellem vurderinger af effekt med henblik på eventuel dosisjustering eller præparatskift (D)

Ad anbefaling 14

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på tidligere refererede internationale guidelines (6-10) samt canadiske guideline, som fokuserer specielt på ældre patienter med depression (106).

Hovedparten af de internationale guidelines har ikke specifikke anbefalinger til præparatvalg hos ældre patienter udover, at de anfører, at der skal tages ekstra hensyn til potentielle alvorlige bivirkninger, som antikolinerge effekter og hyponatriæmi, der bør guide valget af præparat. TCA og Paroxetin fremhæves her ofte med særlig høj risiko for antikolinerge effekter. Guidelinen fra World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) anbefaler generelt SSRI som første valg (9), mens den canadiske guideline anbefaler sertralin eller duloxetin, men anfører for duloxetin risikoen for potentiel alvorlige bivirkninger hos ældre (106). Samme guideline anfører desuden, at fluoxetin og paroxetin ikke kan anbefales, henholdsvis på grund af halveringstid og udtalt antikolinerg effekt.

Behandlingseffekt

Et Cochrane-review baseret på 17 studier fandt, at SSRI, TCA og MAOI var mere effektive end placebo ved handling af depression hos ældre (107) [1a]. Et andet Cochrane-review rapporterede ingen væsentlige forskelle i antidepressiv effekt mellem forskellige antidepressive præparater, men generelt større risiko for behandlingsophør for TCA sammenlignet med SSRI, uanset årsag til ophør (108) [1a]. Det skal bemærkes at agomelatin og vortioxetin ikke var inkluderet i reviewet. Agomelatin er undersøgt i et placebokontrolleret studie med 222 patienter over 65 år, som viste antidepressiv effekt over 8 ugers behandling (109) [1c]. Vortioxetin har vist effekt på niveau med sertralin over 6 ugers behandling i et mindre dobbeltblindet studie baseret på 50 deltagere, der var 60 år eller ældre (110) [1c]. I et ikke-blindet eller placebokontrolleret studie med 130 deltagere er rapporteret effekt efter 6 måneders behandling (111) [1c]. Et systematisk review og metaanalyse baseret på 51 RCT-studier fandt, at såvel TCA, SSRI og andre antidepressiva hver for sig var mere effektive end placebo med hensyn til respons, men ikke med hensyn til remission (112) [1a]. Kun når alle antidepressiva blev slået sammen var der signifikant resultat for remission. Metaanalyse af 3 studier af SSRI-præparater (fluoxetin, escitalopram, citalopram) hos ældre med depression fandt imidlertid ingen signifikant forskel i effekt mellem SSRI og placebo, hverken vedrørende respons og remission efter 8 ugers behandling (113) [1b] (evidensniveau reduceret på baggrund af lille materiale). Dog viste samme studie, at duloxetin var signifikant bedre end placebo, både med hensyn til respons og remission. En metaregression, baseret på 34 RCT-studier, som undersøgte betydningen af socio-demografiske faktorer og klinisk træk ved depression fandt, at mænd, især ved længere sygdomslængde, havde lavere responsrate for alle klasser af antidepressiva, men generelt højere responsrate med større sværhedsgrad af depression (114) [1a].

Bivirkninger

Et systematisk review og metaanalyse af bivirkninger hos ældre (over 65 år) fandt generelt øget risiko for bivirkninger som kvalme, sedation, svimmelhed, mundtørhed, øget svedtendens og diare eller forstoppelse, men intet sikkert mønster blandt de forskellige klasser af antidepressiva eller inden for samme klasse (115) [1a]. Et kohortestudie med 60.746 ældre patienter i almen praksis diagnosticeret med depression viste, at alle antidepressiva er forbundet med øget risiko for bivirkninger og utilsigtede hændelser (116) [2c]. SSRI'er var forbundet med højest risiko for fald (HR=1,66, 95 % CI 1,58 til 1,73) og hyponatriæmi (HR=1,52, 95 % CI 1,33 til 1,75) sammenlignet med når antidepressiva ikke blev anvendt. Mens andre antidepressiva (fx duloxetin, mirtazepin, reboxetin og venlafaxin) var forbundet med højest generel risiko for død (HR = 1,66, 95 % CI 1,56 til 1,77), selvmordsforsøg/selvskade (HR = 5,16, 95 % CI 3,90 til 6,83), slagtilfælde/transitorisk iskæmisk anfald (HR = 1,37, 95 % CI 1,22 til 1,55), fraktur (HR = 1,63, 95 % CI 1,45 til 1,83) og epilepsi/anfald (HR = 2,24, 95 % CI 1,60 til 3,15). Et systematisk review og metaanalyse med 714 deltagere (over 60 år) af vortioxetin fandt ingen væsentlige forskelle i bivirkninger overfor SSRI (117) [1a]. Alle estimaterne er fra observationelle studier, og kausal sammenhæng mellem antidepressiva og de negative udfald kan derfor ikke påvises entydigt, men skal ses som et vigtigt opmærksomhedspunkt ved behandling.

Hyponatriæmi forekommer hos cirka 8% blandt 55+ årige i baggrundsbefolkningen (118) og risikoen stiger med stigende alder (119). Antidepressiva er en risikofaktor for hyponatriæmi og derfor bør man være (ekstra) opmærksom på denne bivirkning hos ældre. Bemærkelsesværdigt er rapporteret at paroxetin og sertralin ikke var associeret med øget risiko for hyponatriæmi (116), et fund som genfindes i AMSP studiet, hvor incidensen af hyponatriæmi var lavest for paroxetin og sertralin (120). Endelig er risikoen for interaktioner med anden medicin, fx thiazid-diuretika og NSAID-præparater, samt sygdomme som diabetes, kardiovaskulære lidelser, leversygdomme og cancer alle faktorer som øger risikoen for hyponatriæmi, for en oversigt henvises til (121).

Visse antidepressiva er associeret med QT-forlængelse. Se kommentarer i generelle anbefalinger ovenfor.

Et forholdsvis nyt systematisk review og metaanalyse fandt at antidepressiva samlet set øger risikoen for fald blandt 60+ årige (OR = 1,57, 95% CI 1,43 – 1,74) (122). Data tillod ikke analyser på forskellige klasser eller på præparatniveau. Sammenhængen mellem antidepressiva og fald er multifaktoriel og kan skyldes en eller flere ovennævnte bivirkninger, som fx svimmelhed, sedation, hyponatriæmi samt ortostatisk hypotension (mest udtalt for TCA), ekstrapyramidale symptomer, delir eller synsforstyrrelser (123).

Patientværdier og –præferencer

Specielt 4 temaer har betydning for behandlingen af ældre og som behandlere bør have fokus på: frygt for at blive afhængig af medicin, modstand mod at erkende depressive symptomer som en sygdom, bekymring for at antidepressiv medicin kan forhindre følelsen af naturlig tristhed og tidligere erfaringer med behandling, herunder bivirkninger og relationen til professionelle behandlere (7, 8).

Behandling vælges i fællesskab med fokus på patientens mål og tolerance over for medicin. Bivirkninger drøftes åbent, og sammen med patienten planlægges relevant monitorering. Valg af præparat og dosis afstemmes med patientens præferencer for funktion og livskvalitet.

Rationale

Antallet af metaanalyser er væsentlig færre og bygger generelt på færre RCT'er med færre deltagere sammenlignet med metaanalyser for yngre voksne. Resultaterne viser sandsynlighed for effekt, stigende med større sværhedsgrad af depression. Samlet set vurderes sertralin at have mindst risiko for alvorlige bivirkninger.

Praktiske overvejelser

"Late-life depression" (LLD) inkluderer både ældre, der har haft depression tidligere i livet og ældre som debuterer med en depressiv episode.

Definitionen på "at være ældre" er ikke klart defineret. Ofte er 65+ år valgt, ikke mindst i RCT-studier (hvor alder over 65 ofte er et eksklusionskriterie), men 60+ år ses også anvendt. Disse aldersgrænser er arbitrære og ældre i nærværende sammenhæng skal forstås biologisk og ikke kronologisk. Vurdering af om en patient er "ældre" er individuel og ofte svær.

Psykopatologien ved depression hos ældre adskiller sig på flere punkter fra den øvrige befolkning, herunder mere udtalt påvirkning af kognitiv funktion, samt eretisk eller agiteret fremtræden. Der henvises til DMPG retningslinjen for udredning af depression for en nærmere gennemgang.

Endelig gælder det, at den ældre population har større risiko for somatiske sygdomme, dermed i medicinsk behandling, ofte med flere præparater, samt nedsat sensorium. En individuel vurdering vedrørende relevant somatisk udredning bør altid forudgå en depressionsdiagnose hos ældre, ligesom en vurdering af mulige interaktioner med anden igangværende medicinsk behandling.

Ad anbefaling 15

Litteratur og evidensgennemgang

Startdosis

Guidelinen fra WFSBP fremhæver, at startdosis typisk vil være lavere sammenlignet med yngre voksne og med behov for optitrering af dosis (6). Anbefalingen er en klinisk konsensus blandt forfatterne. Den canadiske guideline om ældre anbefaler opfølgning efter 1-2 uger efter

behandlingsstart (106) . WFSBP og guidelinen fra British Association for Psychopharmacology anfører begge, at tid til effekt af behandling kan være længere sammenlignet med yngre voksne (5, 6).

Opfølgning

Tid til opfølgning og vurdering af behandlingseffekt med henblik på dosisøgning eller præparatskift er undersøgt i mindre grad end for yngre voksne. Ældre litteratur har rapporteret 6-12 ugers opfølgning, men sandsynligheden for behandlingssucces falder, hvis der ikke er (begyndende) respons indenfor 4 uger (124, 125) [4].

Som ved yngre voksne er der evidens for algoritmestyret behandling øger sandsynligheden for remission (32, 126, 127) [1b].

Patientværdier og –præferencer

Det vurderes, at patienter vægter risikoen for bivirkninger højt og derfor er interesseret i forsigtig start af behandlingen med aftale om hurtig opfølgning og justering eller præparatskift.

Rationale

Der findes ingen gode undersøgelser af hverken optimal startdosis i forhold til bivirkningsrisiko eller til opfølgningsinterval. Derfor bygger anbefalingen her, ligesom hos de internationale guidelines, på klinisk konsensus og erfaring med behandling af ældre.

Praktiske overvejelser

Der sker naturligt fysiologiske forandringer med alderen, se bilag 2, ligesom der er øget risiko for komorbiditet og dermed medicinsk behandling for disse. Man bør derfor, udover de enkelte præparaters bivirkningsprofil, tage ændringer i absorption, fordelingsvolumen, nyrefunktion, interaktioner med eventuel anden medicinsk behandling med i betragtning når behandling med antidepressiv medicin findes indiceret. Dette kan typisk gøres ved at starte med mindre dosis, fx halv dosis, og initialt følge patienten tæt, fx en uge efter start af behandling med fokus på bivirkninger. Her kan man vurdere om medicinen tåles og om dosis kan øges, eller der skal ses an lidt længere før dosisøgning eller om der skal skift til andet præparat. Tåles det valgte præparat kan senere opfølgninger være med lidt længere interval, ud fra erfaringen om at effekten kan sætte ind efter længere tid sammenlignet med yngre voksne.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 14-15 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

5. Referencer

1. Fagudvalget for medicinsk behandling af unipolar depression. Medicinsk behandling af unipolar depression hos voksne. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS; 2015.
2. European Medicines Agency. Clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression - Scientific guideline 2025 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression-scientific-guideline.
3. NICE. Depression in adults: treatment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 2022.
4. Lam RW, Kennedy SH, Adams C, Bahji A, Beaulieu S, Bhat V, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023 : Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes. Canadian Journal of Psychiatry Revue Canadienne De Psychiatrie. 2024;69(9):641-87.
5. Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacol. 2015;29(5):459-525.
6. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. World J Biol Psychiatry. 2013;14(5):334-85.
7. Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. Aust N Z J Psychiatry. 2021;55(1):7-117.
8. 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 (London, England). 2018;391(10128):1357-66.
9. Turner EH, Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, de Vries YA. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy: Updated comparisons and meta-analyses of newer versus older trials. PLoS medicine. 2022;19(1):e1003886.
10. Hieronymus F, Lisinski A, Nilsson S, Eriksson E. Influence of baseline severity on the effects of SSRIs in depression: an item-based, patient-level post-hoc analysis. The Lancet Psychiatry. 2019;6(9):745-52.
11. Stone MB, Yaseen ZS, Miller BJ, Richardville K, Kalaria SN, Kirsch I. Response to acute monotherapy for major depressive disorder in randomized, placebo controlled trials submitted to the US Food and Drug Administration: individual participant data analysis. 2022.
12. Hieronymus F, Emilsson JF, Nilsson S, Eriksson E. Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression. Molecular Psychiatry. 2016;21(4):523-30.
13. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA). 2014;13(1):56-67.
14. Köhler-Forsberg O, Stiglbauer V, Brasanac J, Chae WR, Wagener F, Zimbalski K, et al. Efficacy and Safety of Antidepressants in Patients With Comorbid Depression and Medical Diseases: An Umbrella Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Psychiatry. 2023;80(12):1196-207.
15. Thomsen JH, Fink-Jensen A, Videbech P, Nielsen J, Pagsberg AK, Jürgens G, et al. Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka, version 2. København K: Dansk Cardiologisk Selskab, Dansk Psykiatrisk Selskab, Dansk Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi; 2023.

16. 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 (Clinical research ed). 2009;339:b2880.
17. Danish University Antidepressant Group. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. Psychopharmacology (Berl). 1986;90(1):131-8.
18. Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. Journal of Affective Disorders. 1990;18(4):289-99.
19. Undurraga J, Baldessarini RJ. Direct comparison of tricyclic and serotonin-reuptake inhibitor antidepressants in randomized head-to-head trials in acute major depression: Systematic review and meta-analysis. Journal of Psychopharmacology (Oxford, England). 2017;31(9):1184-9.
20. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. Journal of Affective Disorders. 2000;58(1):19-36.
21. Jorgensen A, Larsen EN, Sloth MMB, Kessing LV, Osler M. Prescription patterns in unipolar depression: A nationwide Danish register-based study of 113,175 individuals followed for 10 years. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2024;149(2):88-97.
22. Chawla N, Anothaisintawee T, Charoenrungrueangchai K, Thaipisuttikul P, McKay GJ, Attia J, et al. Drug treatment for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ (Clinical research ed). 2022;376:e066084.
23. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet (London, England). 2019;393(10173):768-77.
24. Huang IC, Chang T-S, Chen C, Sung J-Y. Effect of Vortioxetine on Cognitive Impairment in Patients With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Int J Neuropsychopharmacol. 2022;25(12):969-78.
25. Radhakishun FS, van den Bos J, van der Heijden BC, Roes KC, O'Hanlon JF. Mirtazapine effects on alertness and sleep in patients as recorded by interactive telecommunication during treatment with different dosing regimens. J Clin Psychopharmacol. 2000;20(5):531-7.
26. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. J Clin Psychiatry. 2007;68(11):1723-32.
27. Pillinger T, Arumuham A, McCutcheon RA, D'Ambrosio E, Basdanis G, Branco M, et al. The effects of antidepressants on cardiometabolic and other physiological parameters: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet. 2025;406(10515):2063-77.
28. Asmal L, Kredo T. Balancing complexity and accessibility with the Psymatik Treatment Optimizer. The Lancet Psychiatry. 2023;10(11):821-3.
29. Oliva V, Possidente C, De Prisco M, Fico G, Anmella G, Hidalgo-Mazzei D, et al. Pharmacological treatments for psychotic depression: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet Psychiatry. 2024;11(3):210-20.
30. Flint AJ, Meyers BS, Rothschild AJ, Whyte EM, Alexopoulos GS, Rudorfer MV, et al. Effect of Continuing Olanzapine vs Placebo on Relapse Among Patients With Psychotic Depression in Remission: The STOP-PD II Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(7):622-31.
31. Simon GE, Moise N, Mohr DC. Management of Depression in Adults: A Review. JAMA. 2024;332(2):141-52.
32. Adli M, Wiethoff K, Baghai TC, Fisher R, Seemuller F, Laakmann G, et al. How Effective Is Algorithm-Guided Treatment for Depressed Inpatients? Results from the Randomized Controlled Multicenter German Algorithm Project 3 Trial. Int J Neuropsychopharmacol. 2017;20(9):721-30.
33. Bauer M, Rush AJ, Ricken R, Pilhatsch M, Adli M. Algorithms For Treatment of Major Depressive Disorder: Efficacy and Cost-Effectiveness. Pharmacopsychiatry. 2019;52(3):117-25.
34. Zhu M, Hong RH, Yang T, Yang X, Wang X, Liu J, et al. The Efficacy of Measurement-Based Care for Depressive Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. The Journal of Clinical Psychiatry. 2021;82(5):21r14034.

35. Timmerby N, Andersen JH, Søndergaard S, Østergaard SD, Bech P. A Systematic Review of the Clinimetric Properties of the 6-Item Version of the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D6). Psychother Psychosom. 2017;86(3):141-9.
36. Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, Leucht S, Egger M, Salanti G. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. The Lancet Psychiatry. 2019;6(7):601-9.
37. Licht RW, Qvitzau S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. Psychopharmacology (Berl). 2002;161(2):143-51.
38. Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, Okuya M, Hatano M, Matsuda Y, et al. Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis. Molecular Psychiatry. 2023;28(1):402-9.
39. Kato M, Hori H, Inoue T, Iga J, Iwata M, Inagaki T, et al. Discontinuation of antidepressants after remission with antidepressant medication in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. Molecular Psychiatry. 2021;26(1):118-33.
40. Pan Z, Zhang H, Li B, Huang Z, Hu Y, Chen J, et al. Strategies for antidepressant medications in the maintenance phase: A systematic review and network Meta-analysis. J Affect Disord. 2025;387:119460.
41. Lépine JP, Caillard V, Bisserbe JC, Troy S, Hotton JM, Boyer P. A randomized, placebo-controlled trial of sertraline for prophylactic treatment of highly recurrent major depressive disorder. Am J Psychiatry. 2004;161(5):836-42.
42. Horowitz M, Taylor DM. The Maudsley deprescribing guidelines : antidepressants, benzodiazepines, gabapentinoids and z-drugs. Chichester: Wiley-Blackwell; 2024.
43. Henssler J, Schmidt Y, Schmidt U, Schwarzer G, Bschor T, Baethge C. Incidence of antidepressant discontinuation symptoms: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Psychiatry. 2024;11(7):526-35.
44. Kalfas M, Tsapekos D, Butler M, McCutcheon RA, Pillinger T, Strawbridge R, et al. Incidence and Nature of Antidepressant Discontinuation Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA psychiatry. 2025;82(9):896-904.
45. Gastaldon C, Schoretsanitis G, Arzenton E, Raschi E, Papola D, Ostuzzi G, et al. Withdrawal Syndrome Following Discontinuation of 28 Antidepressants: Pharmacovigilance Analysis of 31,688 Reports from the WHO Spontaneous Reporting Database. Drug Saf. 2022;45(12):1539-49.
46. Moncrieff J, Read J, Horowitz MA. The nature and impact of antidepressant withdrawal symptoms and proposal of the Discriminatory Antidepressant Withdrawal Symptoms Scale (DAWSS). Journal of Affective Disorders Reports. 2024;16:100765.
47. Royal College of Psychiatrists. Stopping antidepressants: Royal College of Psychiatrists; 2024 [Available from: https://www.rcpsych.ac.uk/mental-health/treatments-and-wellbeing/stopping-antidepressants
48. Bschor T, Bauer M, Adli M. Chronic and treatment resistant depression: diagnosis and stepwise therapy. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(45):766-75; quiz 75.
49. Bschor T, Kern H, Henssler J, Baethge C. Switching the Antidepressant After Nonresponse in Adults With Major Depression: A Systematic Literature Search and Meta-Analysis. The Journal of Clinical Psychiatry. 2018;79(1):16r10749.
50. Romera I, Pérez V, Menchón JM, Schacht A, Papen R, Neuhauser D, et al. Early switch strategy in patients with major depressive disorder: a double-blind, randomized study. J Clin Psychopharmacol. 2012;32(4):479-86.
51. Navarro V, Boulahfa I, Obach A, Jerez D, Diaz-Ricart M, Gastó C, et al. Switching to Imipramine Versus Add-on Mirtazapine in Venlafaxine-Resistant Major Depression: A 10-Week Randomized Open Study. J Clin Psychopharmacol. 2019;39(1):63-6.
52. Giménez-Palomo A, Chamdal AK, Gottlieb N, Lotfaliany M, Jokinen T, Bastawy EM, et al. Efficacy and tolerability of monoamine oxidase inhibitors for the treatment of depressive episodes in mood disorders: A systematic review and network meta-analysis. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2024;150(6):500-15.
53. Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, Kamp JS, Blansjaar BA, Kramer HJ, et al. Treatment strategy in depression. II. MAO inhibitors in depression resistant to cyclic antidepressants: two

controlled crossover studies with tranylcypromine versus L-5-hydroxytryptophan and nomifensine. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1988;78(6):676-83.
54. Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, Kumar R, Resendez MG, Prokop LJ, et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. Journal of Affective Disorders. 2022;302:385-400.
55. Bai B, Li Y, Chen X, Huang J, Chen Q, Du X, et al. The augmentative efficacy of second-generation anti-psychotics (SGA) to anti-depressants in treating treatment-resistant depression: a network meta-regression analysis. BMC psychiatry. 2025;25(1):338.
56. Cleare AJ, Kerr-Gaffney J, Goldsmith K, Zenasni Z, Yaziji N, Jin H, et al. Clinical and cost-effectiveness of lithium versus quetiapine augmentation for treatment-resistant depression: a pragmatic, open-label, parallel-group, randomised controlled superiority trial in the UK. The Lancet Psychiatry. 2025;12(4):276-88.
57. Sonim P, Ferreira RM, Lourenco I, Fernandes L, Ferreira AR. Metabolic Adverse Effects of Low-Dose Quetiapine: A Systematic Review and Meta-Analysis. Acta Psychiatr Scand. 2025;152(5):328-40.
58. Sabe M, Pallis K, Solmi M, Crippa A, Sentissi O, Kaiser S. Comparative Effects of 11 Antipsychotics on Weight Gain and Metabolic Function in Patients With Acute Schizophrenia: A Dose-Response Meta-Analysis. J Clin Psychiatry. 2023;84(2).
59. Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients With Acute Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA psychiatry. 2022;79(4):300-12.
60. Hovgesen SV, Licht RWW, Straszek SPV, Christensen A-E, Vinberg M, Videbech P, et al. Lithium versus cariprazine in the acute phase treatment for depressive episodes in patients with bipolar disorder: a protocol for a pragmatic open, randomised multicentre study - the 9th trial of the Danish University Antidepressant Group, DUAG-9. BMJ open. 2025;15(8):e102406.
61. Reif A, Bitter I, Buyze J, Cebulla K, Frey R, Fu DJ, et al. Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression. N Engl J Med. 2023;389(14):1298-309.
62. Arnone D ÖL, Mosa M, MacDonald B, Oldershaw J, Qassem T, Young AH. Efficacy of Lamotrigine in the Treatment of Unipolar and Bipolar Depression: Meta-Analysis of Acute and Maintenance Randomised Controlled Trials. ResearchGate. 2025.
63. Goh KK, Chen C-H, Chiu Y-H, Lu M-L. Lamotrigine augmentation in treatment-resistant unipolar depression: A comprehensive meta-analysis of efficacy and safety. Journal of Psychopharmacology (Oxford, England). 2019;33(6):700-13.
64. Bahji A, Mesbah-Oskui L. Comparative efficacy and safety of stimulant-type medications for depression: A systematic review and network meta-analysis. Journal of Affective Disorders. 2021;292:416-23.
65. Browning M, Cowen PJ, Galal U, Baldwin A, Cleare AJ, Evans J, et al. Pramipexole augmentation for the acute phase of treatment-resistant, unipolar depression: a placebo-controlled, double-blind, randomised trial in the UK. The Lancet Psychiatry. 2025;12(8):579-89.
66. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Demyttenaere K, Goldberg JF, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. World Psychiatry. 2023;22(3):394-412.
67. Larsen ER, Videbech P, Haastrup MB, Damkier P, Viuff A-C, Pedersen LH. Anvendelse af psykofarmaka ved graviditet og amning: kliniske retningslinjer.: Dansk Psykiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Dansk Pædiatrisk Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi; 2022. Available from: https://www.dpsnet.dk/wp-content/uploads/2022/06/Psykofarmakologisk-behandling-under-graviditet-og-amning.pdf.
68. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om behandling med psykofarmaka af voksne med psykiske lidelser og adfærdsforstyrrelser 2025 [Available from: https://www.sst.dk/vidensbase/ansvarlig-medicinering/vejledninger-paa-laegemiddelomraadet/vejledning-om-behandling-med-psykofarmaka-af-voksne-med-psykiske-lidelser-og-adfaerdsforstyrrelser
69. Miller ES MT, Moore Simas TA, Hoffman MC, Byatt N, Roussos-Ross K. Treatment and Management of Mental Health Conditions During Pregnancy and Postpartum: ACOG Clinical Practice Guideline No. 5. Obstetrics & Gynecology. 2023;141(6):1262-88.

70. Hantsoo L, Ward-O'Brien D, Czarkowski KA, Gueorguieva R, Price LH, Epperson CN. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of sertraline for postpartum depression. Psychopharmacology (Berl). 2014;231(5):939-48.
71. O'Hara MW, Pearlstein T, Stuart S, Long JD, Mills JA, Zlotnick C. A placebo controlled treatment trial of sertraline and interpersonal psychotherapy for postpartum depression. Journal of Affective Disorders. 2019;245:524-32.
72. Brown JVE, Wilson CA, Ayre K, Robertson L, South E, Molyneaux E, et al. Antidepressant treatment for postnatal depression. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021;2(2):CD013560.
73. Radoš SN, Ganho-Ávila A, Rodriguez-Muñoz MF, Bina R, Kittel-Schneider S, Lambregtse-van den Berg MP, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for prevention, screening and treatment of peripartum depression. The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science. 2025;227(5):1-12.
74. Walter HJ, Abright AR, Bukstein OG, Diamond J, Keable H, Ripperger-Suhler J, et al. Clinical Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Major and Persistent Depressive Disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2023;62(5):479-502.
75. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in children and young people: identification and management. 2019.
76. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom: Stöd för styrning och ledning 2021. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2021-4-7339.pdf.
77. Zhou X, Teng T, Zhang Y, Del Giovane C, Furukawa TA, Weisz JR, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet Psychiatry. 2020;7(7):581-601.
78. Jarbin H, Zetterqvist M, Henriksson LH, Hallerbäck MU, Kantzer A-K. Kliniska riktlinjer för utredning och behandling av depression. In: ungdomspsykiatri. Stockholm: Svenska föreningen för barn- och ungdomspsykiatri; 2024.
79. National Institute for Health Care Excellence. Depression in children and young people: identification and management. 2019.
80. Grøholt B, Sund AM. Depressive lidelser. Norsk barne- og ungdomspsykiatrisk forening; 2019.
81. Cheung AH, Zuckerbrot RA, Jensen PS, Laraque D, Stein REK. Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): Part II. Treatment and Ongoing Management. Pediatrics. 2018;141(3).
82. Aake Packness, Anders Jørgensen, Claus Rendtorff, Christine Spielberg Beyer, Christoffer Cramer Lundsgaard, Hans Mørch Jensen, et al. Udredning af depression - hos børn, unge og voksne. 2025.
83. Uchida M, Spencer AE, Biederman J, Castro VM, Kenworthy T, Chan J, et al. A Systematic Evaluation of the QTc Interval and Antidepressants in Youth: An Electronic Health Record Study. J Dev Behav Pediatr. 2015;36(6):434-9.
84. Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG, Zangani C, Croatto G, Monaco F, et al. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. World Psychiatry. 2020;19(2):214-32.
85. Christensen J, Jürgens-Lahnstein JH, Iljazi A, Andersen SE, Dahl M, Jürgens G. Assessing the Risk of QT Prolongation in a Psychiatric Inpatient Cohort: A Retrospective Cross-Sectional Study. Pharmaceuticals (Basel). 2024;17(10).
86. The National Centre of Excellence in Youth Mental Health. Treating depression in young people: Guidance, resources and tools for assessment and management. 2017.
87. Grover S, Avasthi A. Clinical Practice Guidelines for the management of depression in children and adolescents. Indian J Psychiatry. 2019;61(Suppl 2):226-40.
88. Kaiser Permanente. Adult and adolescent depression screening, diagnosis, and treatment guideline. 2024.

89. Eg J, Bilenberg N, Costello EJ, Wesselhoeft R. Self- and parent-reported depressive symptoms rated by the mood and feelings questionnaire. Psychiatry Res. 2018;268:419-25.
90. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol. 1967;6(4):278-96.
91. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, et al. A children's global assessment scale (CGAS). Arch Gen Psychiatry. 1983;40(11):1228-31.
92. Aas IHM. Guidelines for rating Global Assessment of Functioning (GAF). Annals of General Psychiatry. 2011;10(1):2.
93. DMPG Depression. Udredning for depression hos børn, unge og voksne. 2025.
94. Bech P, Licht RW, Stage KB, Abildgaard W, Bech-Andersen G, Søndergaard S, et al. Appendiks 9: UKUs bivirkningsskala for Serotonin-Specifikke Reuptake Inhibitorer (SSRI). Rating scales for affektive lidelser: Psykiatrisk Forskningsenhed, Psykiatrisk Sygehus Hillerød; 2005. p. 121.
95. Lagerberg T, Fazel S, Sjölander A, Hellner C, Lichtenstein P, Chang Z. Selective serotonin reuptake inhibitors and suicidal behaviour: a population-based cohort study. Neuropsychopharmacology. 2022;47(4):817-23.
96. Kovacs M, Obrosky S, George C. The course of major depressive disorder from childhood to young adulthood: Recovery and recurrence in a longitudinal observational study. J Affect Disord. 2016;203:374-81.
97. Kiviruusu O, Strandholm T, Karlsson L, Marttunen M. Outcome of depressive mood disorder among adolescent outpatients in an eight-year follow-up. J Affect Disord. 2020;266:520-7.
98. Zhang Y, Gao Y, Li X, Zou Y, Ye Y, Zou Z. Antidepressant treatment of depression in children and adolescents: a systematic review and dose-response meta-analysis. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2025;34(7):1979-90.
99. Geller DA, Hoog SL, Heiligenstein JH, Ricardi RK, Tamura R, Kluszynski S, et al. Fluoxetine treatment for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a placebo-controlled clinical trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2001;40(7):773-9.
100. Izsak J, Kimland EE, Martikainen J, Dahlén E, Kindblom JM. Dosing of antidepressants in relation to body weight in children and adolescents with overweight. Int J Obes (Lond). 2025;49(3):527-31.
101. Zhang C, Jiang L, Hu K, Zhang YJ, Han J, Chen J, et al. Drug-drug interaction and initial dosage optimization of aripiprazole in patients with schizophrenia based on population pharmacokinetics. Front Psychiatry. 2024;15:1377268.
102. Lægemiddelstyrelsen. Interaktionsdatabasen.dk [Available from: https://interaktionsdatabasen.dk/.
103. legemiddeldata Efda. Legemiddelinteraksjoner for norske klinikere [Available from: https://interaksjoner.no/.
104. Hetrick SE, McKenzie JE, Bailey AP, Sharma V, Moller CI, Badcock PB, et al. New generation antidepressants for depression in children and adolescents: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2021;5(5):Cd013674.
105. American Psychiatric Association. APA CLINICAL PRACTICE GUIDELINE for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts. 2019.
106. Conn D, Amdam L, Blumberger DM, Frank C, Grief C, Madan R, et al. Canadian guidelines on prevention, assessment, and treatment of depression among older adults. 2021 Guideline Update. 2021.
107. Wilson K, Mottram P, Sivanranthan A, Nightingale A. Antidepressant versus placebo for depressed elderly. Cochrane Database Syst Rev. 2001;2001(2):Cd000561.
108. Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. Cochrane Database Syst Rev. 2006;2006(1):Cd003491.
109. Heun R, Ahokas A, Boyer P, Giménez-Montesinos N, Pontes-Soares F, Olivier V. The efficacy of agomelatine in elderly patients with recurrent major depressive disorder: a placebo-controlled study. J Clin Psychiatry. 2013;74(6):587-94.
110. Borhannejad F, Shariati B, Naderi S, Shalbafan M, Mortezaei A, Sahebolzamani E, et al. Comparison of vortioxetine and sertraline for treatment of major depressive disorder in elderly patients: A double-blind randomized trial. J Clin Pharm Ther. 2020;45(4):804-11.

111. Di Nicola M, Adair M, Rieckmann A, Christensen M C. Effectiveness of vortioxetine in elderly patients with major depressive disorder in real-world clinical practice: Results from the RELIEVE study. Journal of Psychopharmacology (Oxford, England). 2024;38(7):615-23.
112. Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Efficacy of treatment in older depressed patients: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. Journal of Affective Disorders. 2012;141(2-3):103-15.
113. Tham A, Jonsson U, Andersson G, Söderlund A, Allard P, Bertilsson G. Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder - A systematic review and a meta-analysis. Journal of Affective Disorders. 2016;205:1-12.
114. Calati R, Salvina Signorelli M, Balestri M, Marsano A, De Ronchi D, Aguglia E, et al. Antidepressants in elderly: metaregression of double-blind, randomized clinical trials. Journal of Affective Disorders. 2013;147(1-3):1-8.
115. Krause M, Gutsmiedl K, Bighelli I, Schneider-Thoma J, Chaimani A, Leucht S. Efficacy and tolerability of pharmacological and non-pharmacological interventions in older patients with major depressive disorder: A systematic review, pairwise and network meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol. 2019;29(9):1003-22.
116. Coupland CaC, Dhiman P, Barton G, Morriss R, Arthur A, Sach T, et al. A study of the safety and harms of antidepressant drugs for older people: a cohort study using a large primary care database. Health Technol Assess. 2011;15(28):1-202, iii-iv.
117. Rodrigues Alessi M, Barroso D, Cerchi Barbosa E, Sehgal K, Vieira GH, Junior IAM, et al. Safety and tolerability of vortioxetine versus serotonin reuptake inhibitors in late life depression: A systematic review and meta-analysis. Asian Journal of Psychiatry. 2025;106:104409.
118. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. Am J Med. 2013;126(3):256-63.
119. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. Clin Chim Acta. 2003;337(1-2):169-72.
120. Letmaier M, Painold A, Holl AK, Vergin H, Engel R, Konstantinidis A, et al. Hyponatraemia during psychopharmacological treatment: results of a drug surveillance programme. Int J Neuropsychopharmacol. 2012;15(6):739-48.
121. Filippatos TD, Makri A, Elisaf MS, Liamis G. Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. Clin Interv Aging. 2017;12:1957-65.
122. Seppala LJ, van de Glind EMM, Daams JG, Ploegmakers KJ, de Vries M, Wermelink AMAT, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis: III. Others. J Am Med Dir Assoc. 2018;19(4):372.e1-.e8.
123. van Poelgeest EP, Pronk AC, Rhebergen D, van der Velde N. Depression, antidepressants and fall risk: therapeutic dilemmas-a clinical review. Eur Geriatr Med. 2021;12(3):585-96.
124. Baldwin RC, Anderson D, Black S, Evans S, Jones R, Wilson K, et al. Guideline for the management of late-life depression in primary care. Int J Geriatr Psychiatry. 2003;18(9):829-38.
125. Bottino CM, Barcelos-Ferreira R, Ribeiz SR. Treatment of depression in older adults. Curr Psychiatry Rep. 2012;14(4):289-97.
126. Mulsant BH, Alexopoulos GS, Reynolds CF, 3rd, Katz IR, Abrams R, Oslin D, et al. Pharmacological treatment of depression in older primary care patients: the PROSPECT algorithm. Int J Geriatr Psychiatry. 2001;16(6):585-92.
127. Steffens DC, McQuoid DR, Krishnan KR. The Duke Somatic Treatment Algorithm for Geriatric Depression (STAGED) approach. Psychopharmacol Bull. 2002;36(2):58-68.

6. Metode

Litteratursøgning

Evidensgrundlaget for denne kliniske retningslinje er primært adapteret fra internationale og nationale evidensbaserede retningslinjer, hvor litteratursøgningen blev gennemført i perioden 1. februar til 28. februar 2025.

Den systematiske søgning blev foretaget i følgende kilder: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), British Association for Phsychopharmacology (BAP), Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS), Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), Maudsleys Prescribing Guidelines, Maudsleys Deprescribing Guidelines samt Pubmed. Derudover blev der udført supplerende ad hoc-søgninger i forfatternes faglige netværk. Søgeprotokollen kan rekvireres hos Retningslinjefunktionen i SundK.

Retningslinjer publiceret i perioden 2015 til 1. februar 2025 blev inkluderet, forudsat at de opfyldte følgende inklusionskriterier: en AGREE II-score på over 70 % i domænet Rigour of Development, omhandlende børn, unge og voksne med depression, samt publicering på dansk, svensk, norsk, tysk eller engelsk. Ti retningslinjer blev ekskluderet på baggrund af følgende kriterier: duplikation, specifikke somatiske populationer (fx udelukkende kræftpatienter), forkert intervention samt forkert publikationstype.

Hvis en organisation havde udgivet flere versioner af samme retningslinje i den angivne periode, blev kun den nyeste version inkluderet.

Litteraturgennemgang

Forfattergruppen har anvendt online-programmet Covidence til at understøtte systematisk udvælgelse og gennemgang af litteratur. Alle publikationer er derfor vurderet af minimum to personer uafhængigt af hinanden, hvorefter der er opnået konsensus om de endeligt inkluderede retningslinjer.

Alle evidensvurderinger er foretaget af Retningslinjefunktionen ved hjælp af validerede instrumenter, af en metodekonsulent. Evidensbaserede retningslinjer er vurderet med AGREE II domæne 3.

I vægtningen af inddraget evidens fra tidligere publicerede retningslinjer har forfattergruppen lagt vægt på kvaliteten vurderet ved AGREE II domæne 3.

Flere anbefalinger i denne retningslinje er adapteret fra de ovennævnte internationale retningslinjer, særligt Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Disse anbefalinger er blevet grundigt vurderet af forfattergruppen med henblik på overførbarhed til en dansk kontekst – herunder relevans, evidensgrundlag og klinisk praksis. Der er foretaget en selvstændig vurdering af den bagvedliggende evidens med fokus på data fra større, velgennemførte meta-analyser.

Det beskrives ved hvert afsnit, hvilke specifikke retningslinjer, der danner evidensgrundlag for den pågældende anbefaling.

Alle kvalitetsvurderinger for inkluderede retningslinjer rekvireres ved retningslinjesekretariatet ved Sundhedsvæsenets kvalitetsinsitut.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser

Forfattergruppen vurderer, at anbefaling 4: ”*Der bør følges en individualiseret algoritme, hvor beslutning om dosisjustering, augmentering eller præparatskift foretages ud fra effekt og bivirkninger, første gang efter 2 uger og herefter hver 2.-4. uge indtil remission. Effekten skal monitoreres ved brug af HAM-D6 ved hvert trin (A)*” potentielt kan foranledige en øget sundhedsøkonomisk omkostning. Disse omkostninger vil dog forventeligt opvejes af bedre remissionsrater og dermed sammenlagt færre kontakter med sundhedsvæsenet for patienterne. De sundhedsøkonomiske overvejelser er drøftet og vurderet i samarbejde med en sundhedsøkonom fra Retningslinjefunktionen i SundK. På den baggrund er det vurderet, at anbefalingerne ikke nødvendiggør udarbejdelse af en særskilt sundhedsøkonomisk analyse.

Formulering af anbefalinger

Udkast til anbefalingerne er formuleret af medlemmer af forfattergruppen med særligt kendskab til de relevante områder, hhv. generelle behandlingsprincipper (TBR og AJ), gravide og ammende (AJ), augmentering og skift af præparat (KM, RL og OJ), børn og unge (RW og TS), patientpræferencer (MR) og farmakologi (GJ). Alle anbefalinger er godkendt ved konsensus af alle forfattergruppens medlemmer.

Afvikling af unødvendige behandlinger og procedurer

Er angivet under de relevante anbefalinger.

Interessentinvolvering

En patientrepræsentant (MR) har været direkte involveret i udarbejdelsen af denne kliniske retningslinje.

Høring

Retningslinjen har været i intern høring ved DMPG for Depression og efterfølgende været på DMPG’s hjemmeside i fire uger, til ekstern høring. Anbefalingen blev revideret i forhold til indkomne forslag efter konsensus i forfattergruppen. Herefter blev retningslinjen godkendt.

Godkendelse

Faglig godkendelse

Retningslinjens faglige indhold samt høringssvar blev drøftet DMPG for depression d. 04.06.2026. Der er faglig konsensus om anbefalingerne i indeværende retningslinje.

Administrativ godkendelse

Retningslinjen er administrativt godkendt d. 11.06.2026

Behov for yderligere forskning

Der er ved udarbejdelsen af retningslinjen identificeret flere områder, hvor der aktuelt er behov for yderligere forskning. Der er kommenteret på dette i de respektive anbefalinger. Dette inkluderer blandt andet yderligere evidens indenfor særlige grupper, såsom børn, unge og ældre, samt behov for velgennemførte, kliniske forsøg, der tester forskellige strategier for udtrapning af antidepressiva.

Forfattere og habilitet

- Anders Jørgensen, speciallæge i psykiatri, klinisk forskningslektor og overlæge, Region Hovedstaden (forperson)
- Klaus Martiny, speciallæge i psykiatri, professor og overlæge, Region Hovedstaden (forperson)
- Troels Boldt Rømer, læge, ph.d.-studerende, Region Hovedstaden
- Rasmus W. Licht, speciallæge i psykiatri, professor og overlæge, Region Nordjylland
- Odeta Jankuviené, speciallæge i psykiatri, overlæge, Region Nordjylland
- Rikke Wesselhøft, speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri, forskningslektor og ledende overlæge, Region Syddanmark
- Thorsten Schumann, speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri, klinisk lektor og overlæge, Region Syddanmark
- Kjeld Andersen, speciallæge i psykiatri, professor og overlæge, Region Syddanmark
- Gesche Jürgens, speciallæge i klinisk farmakologi, professor og overlæge, Region Sjælland
- Morten Ronnenberg, generalsekretær, Depressionsforeningen
- Stavros Papaioannou, speciallæge i psykiatri, cheflæge, Hejmdal Privathospital

For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: Liste over personer der modtager økonomisk støtte eller har tilknytning til virksomheder

Stavros Papaioannou oplyser at have modtaget honorar som medlem af et advisory board (Janssen-Cilag A/S) samt dækning af rejseudgifter og deltagelse i kongres (MEDICE Nordic Denmark ApS). Odeta Jankuviené oplyser at have modtaget honorar som oplægsholder og medlem af et advisory board (Janssen-Cilag A/S). Formandsskabet vurderer ikke at disse forhold udgør en konflikt i forhold til deltagelse i udarbejdelsen af denne retningslinje. Ingen af de øvrige forfattere har oplyst interessekonflikter med relevans for retningslinjen.

Plan for opdatering

Retningslinjen vil opdateres om 3 år (2029). Opdateringen foretages af en forfattergruppe udpeget af DMPG for Depression. Forfattergruppen overvåger løbende behandlingsområdet og vil foretage revision af retningslinjen, såfremt ny skelsættende forskning foranlediger det.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 1.0 af SundK retningslinjeskabelonen.

7. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra Depressions-databasen i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke procesmål og resultater, der monitoreres i databasen.

8. Bilag

Bilag 1. Søgeprotokol inkl. dokumentation af søgningen i form af søgehistorik fra alle databaser.

Emne: Guidelines omhandlende farmakologisk behandling af depression

Titel (på retningslinje)	Farmakologisk behandling af depression
DMCG	Depression
Kontakt med metodespecialist	Ja – Kamilla Horn Diedrichsen
Senest udfyldt	14/02/2025

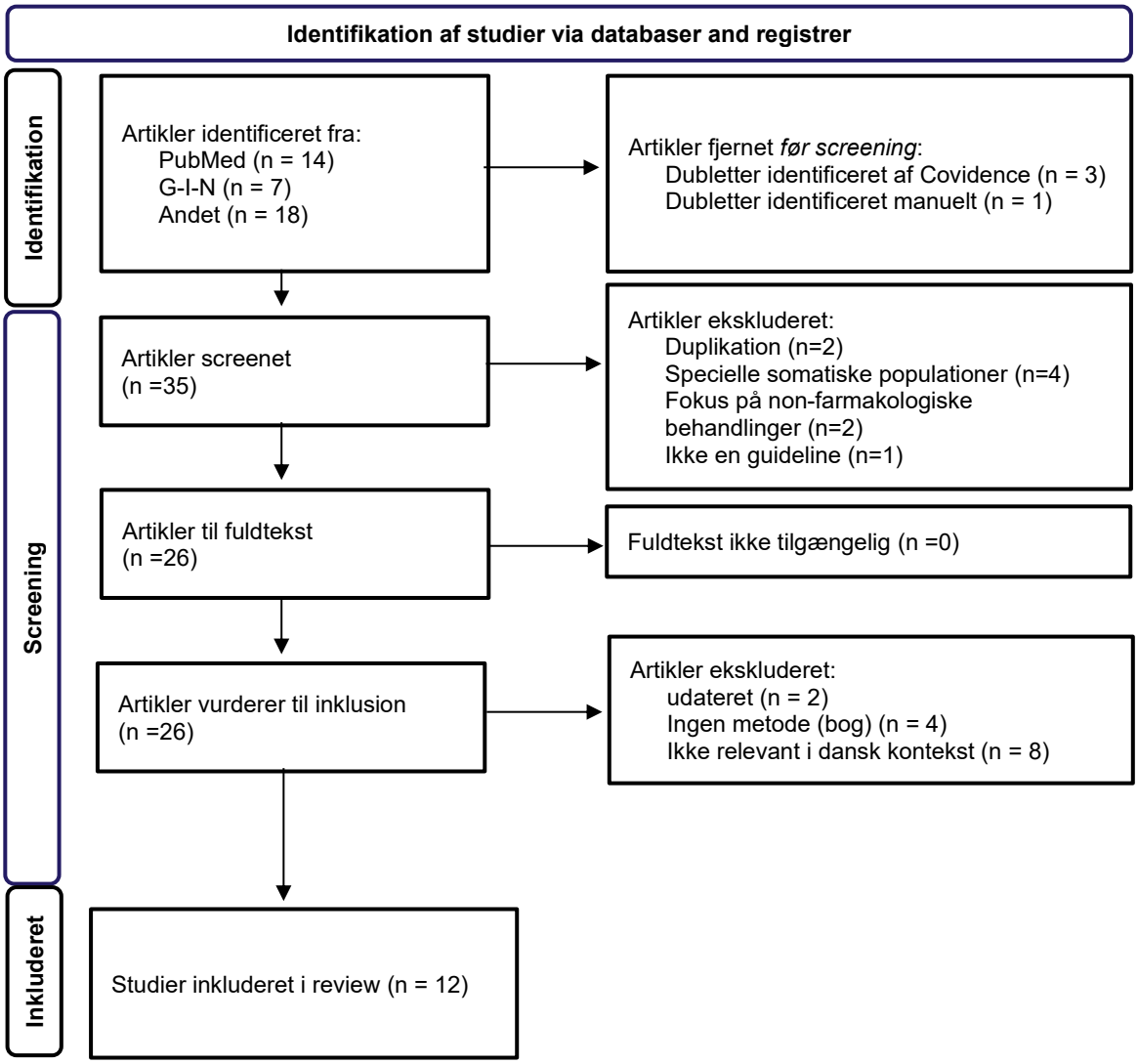
Afgrænsning af emne	
Baggrund	Nyeste evidens for behandling af unipolar depression med lægemidler
Inklusions- og eksklusionskriterier	Publikationsdato (periode): fra 2015 – til 2025 Sprog: Dansk, engelsk, tysk, svensk, norsk Publikationstype(-r): Guidelines Eksklusion. Depression som følge af hjertekarsygdom eller anden sygdom?

Emneord	Populationen	Intervention	Sammenlignings intervention	Outcomes
Engelsk Alle tænkelige søgeord bør indsættes.	Depression OR “Depressive episode” OR “Affective disorder” OR “Major Depressive Disorder” OR “Primary Depressive Disorder” OR “Recurrent Depressive Disorder” OR MDD	“Pharmacological treatment” OR Medication OR “Pharmacologic intervention” OR “Pharmaceutical intervention”	Ikke relevant ved guidelines søgning	Ikke relevant ved guidelines søgning

	OR “Major depression” OR “Clinical depression” OR “Unipolar depression”			

Søgning efter guidelines

Databaser (Guidelines)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen	Hits
G-I-N International http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library	18-02-2025	Kamilla	7
NICE (UK) www.nice.org.uk	18-02-2025	Kamilla	2 (3)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html	18-02-2025	Kamilla	0
Ad Hoc	11-02-2025	Thorsten	6
RADS	18-02-2025	Kamilla	1
CANMAT	18-02-2025	Kamilla	1
BAP	18-02-2025	Kamilla	1
Maudsley	18-02-2025	Kamilla	2
Pubmed	18-02-2025	Kamilla	14
Ad Hoc 2	14-04-2024	Forfattergruppen	5


Identifikation af studier via databaser and registrer
Identifikation
Artikler identificeret fra:
PubMed (n = 14)
G-I-N (n = 7)
Andet (n = 18)
Artikler fjernet *før screening*:
Dubletter identificeret af Covidence (n = 3)
Dubletter identificeret manuelt (n = 1)
Screening
Artikler screenet
(n =35)
Artikler ekskluderet:
Duplikation (n=2)
Specielle somatiske populationer (n=4)
Fokus på non-farmakologiske behandlinger (n=2)
Ikke en guideline (n=1)
Artikler til fuldtekst
(n =26)
Fuldtekst ikke tilgængelig (n =0)
Artikler vurderer til inklusion
(n =26)
Artikler ekskluderet:
udateret (n = 2)
Ingen metode (bog) (n = 4)
Ikke relevant i dansk kontekst (n = 8)
Inkluderet
Studier inkluderet i review (n = 12)

Bilag 2. Farmakologi

Antidepressive – farmakologiske overvejelser

Antidepressiva udgør en bred gruppe lægemidler, som anvendes til behandling af depression, angst- og visse smertetilstande. Mest anvendt er selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI), serotonin-noradrenalin-genoptagshæmmere (SNRI), noradrenerg og specifik serotonerg antidepressiva (NaSSA) og tricykliske antidepressiva (TCA). Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) anvendes grundet høj bivirkningsfrekvens og interaktionsrisiko kun ved terapiresistens i forhold til øvrige behandlinger. I de senere år er vortioxetin (2013) og agomelatin (2009) blevet introduceret. Valget af præparat afhænger af patientens sygdomsbillede, bivirkningsprofil og individuelle risikofaktorer. Som augmenterende behandling kan flere lægemidler anvendes, herunder lithium ved utilstrækkelig effekt af antidepressiv behandling, benzodiazepiner kortvarigt ved akut angst eller søvnproblemer samt antipsykotika ved psykotisk depression. En samlet oversigt findes i hoveddokumentets tabel 1.

I nedenstående tekst fokuseres på antidepressiva, der i henhold til deres anatomiske terapeutiske og kemiske egenskaber er kategoriseret under ATC koden N06A.

Effekt, bivirkninger og dynamiske interaktioner

De fleste antidepressiva virker ved at modulere neurotransmissionen af serotonin og/eller noradrenalin i centralnervesystemet ved enten at hæmme genoptagelsen og derved øge neurotransmitterniveauet i synapsen eller direkte at udøve agonist og/eller antagonist-effekter på receptorerne. Nogle antidepressiva har desuden histaminerge og muscarinerge effekter. Agomelatin adskiller sig fra de øvrige antidepressiva ved at virke som agonist på melatoninreceptor samt antagonistisk på serotonin $5HT_{2C}$ receptoren hvilket øger det præfrontale dopaminerge load.

Forskelle i målreceptorer og neurotransmittersystemer har betydning for antidepressivas bivirkningsprofil, hvilket bør inddrages i valg af behandling ud fra patientens kliniske profil og risikofaktorer, omend disse forskelle ikke er associeret med forskelle i den antidepressive effekt. Forekomsten og sværhedsgraden af bivirkninger er ofte dosisafhængig og varierer mellem stofgrupper og individuelle præparater. Bivirkninger optræder typisk i behandlingsopstarten, men kan persistere under længerevarende behandling.

Selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI) hæmmer serotonin-genoptagelsen, hvilket typisk medfører kvalme, gastrointestinale gener, seksuel dysfunktion, søvnløshed og i nogle tilfælde forbigående forværring af angst ved behandlingsstart. Serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI), såsom duloxetin, har en tilsvarende bivirkningsprofil, men den noradrenerge komponent kan desuden føre til forhøjet blodtryk, rastløshed og tremor.

Seksuel dysfunktion, herunder nedsat libido, forsinket ejakulation og anorgasmi, er hyppige, særligt ved behandling med selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI) og serotoninnoradrenalineoptagelseshæmmere (SNRI).

Behandling med SSRI og SNRI er desuden associeret med øget risiko for blødning, særligt slimhindeblødninger (fx epistaxis, gastrointestinal blødning) og i sjældne tilfælde alvorlige blødningsepisoder. Mekanismen involverer hæmning af serotoninoptag i trombocytterne, hvilket nedsætter trombocytaggregationen. Risikoen for blødning øges ved samtidig behandling med lægemidler med blødningsfremmende effekt, såsom NSAID, acetylsalicylsyre, trombocythæmmere og antikoagulantia.

Noradrenerge og specifikke serotonerge antidepressiva (NaSSA), repræsenteret ved mirtazapin, udøver sin effekt via alfa2-receptorantagonisme samt blokering af visse serotoninreceptorer. Dette

giver en anderledes bivirkningsprofil, domineret af sedation og vægtøgning, men med lavere risiko for seksuelle bivirkninger eller gastrointestinale gener.

Vortioxetin, en nyere multimodal serotonerg modulator, kombinerer serotonin-genoptagelseshæmning med modulation af forskellige serotoninreceptorer, hvilket resulterer i en relativt mild bivirkningsprofil, hvor let kvalme og hovedpine er de mest almindelige bivirkninger, mens seksuel dysfunktion og vægtøgning forekommer sjældnere end ved SSRI.

Tricykliske antidepressiva (TCA) virker bredt på serotonin- og noradrenalin-systemerne men blokerer samtidig muskarine, histaminerge og alfa-adrenerge receptorer, hvilket resulterer i en bivirkningsprofil med antikolinerge symptomer (fx mundtørhed, obstipation, akkommodationsbesvær), sedation, vægtøgning, ortostatisk hypotension og kardiotoksicitet, herunder QT-forlængelse.

Agomelatins melatoninreceptor-agonisme og serotonin 5-HT_{2C}-antagonisme giver ofte forbedret søvn uden signifikant seksuel dysfunktion eller gastrointestinale bivirkninger, men kræver monitorering af leverfunktion pga. beskrevet risiko for levertoksicitet.

Det er væsentligt at være opmærksom på farmakodynamiske interaktioner, som kan forstærke den samlede bivirkningsbyrde. Samtidig brug af flere serotonerge lægemidler (fx SSRI, SNRI, visse TCA, MAO-hæmmere, tramadol eller triptaner) øger risikoen for serotonergt syndrom, karakteriseret ved agitation, tremor, hyperrefleksi, hypertermi og autonome forstyrrelser. Kombination med NSAID, glukokortikoider og antikoagulantia øger blødningsrisiko. Ligeledes kan kombinationen af flere lægemidler med antikolinerg effekt føre til additiv antikolinerg belastning med øget risiko for konfusion, delir, kognitive forstyrrelser og nedsat gastrointestinal motilitet, hvilket er særligt udtalt hos ældre patienter.

Løbende klinisk monitorering og tilpasning af behandlingen med henblik på at optimere tolerabilitet og patientsikkerhed er en vigtig del af behandlingen.

Farmakokinetik, TDM og interaktioner

De fleste antidepressiva metaboliseres i leveren via CYP450-systemet til enten inaktive eller aktive metabolitter. En undtagelse er lithium som udskilles i uomdannet form renalt. Størstedelen af de symptomgivende farmakokinetiske interaktioner involverer CYP450-systemet. Særlig højt kinetisk interaktionspotentiale blandt antidepressiva har SSRI'erne fluoxetin og paroxetin, som begge er potente hæmmere af CYP2D6, og hæmmer andre CYP2D6 substraters (fx atomoxetin, nortriptylin, duloxetin og tramadol) og egne metabolisme og forlænger deres egen halveringstider ved gentagen dosering signifikant. Et andet antidepressivum med højt interaktionspotentiale er bupropion, som ikke alene er en potent hæmmer af CYP2D6, men også en inducer af CYP3A4. En tabellarisk oversigt over substrater, hæmmer og inducer for de enkelte CYP-enzymer findes på promedicin.dk (Elimination og cytokrom P450-systemet - information til sundhedsfaglige - Medicin.dk).

Halveringstiden (t½) varierer betydeligt. F.eks. har fluoxetin en t½ på 2-3 dage og dens aktive metabolit norfluoxetin på 7-15 dage, hvilket betyder at tid til steady-state først opnås efter hhv .15 (moderstof) og 75 (aktiv metabolit) dage, mens lithium har en t½ il 20-30 timer og agomelatin på 1-2 timer med tilsvarende kortere tid til opnåelse af steady-state (3-5 t½). Dette har betydning for doseringshyppigheden, tilrettelæggelsen af præparatskift/krydstitrering og seponering, men også monitorering af effekt, bivirkninger og ikke mindst plasmakoncentrationer, der som regel tages om morgenen forud for den næste dosering i steady-state.

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) anvendes primært til lithium og TCA, men kan i udvalgte kliniske situationer så som ved interaktionsrisiko, nedsat organfunktion eller formodet non-kompliance være relevant for SSRI, SNRI og NaSSA. TDM anvendes ikke til vortioxetin og agomelatin. Generelt

anbefales en kritisk tilgang til TDM, og det bør på forhånd være tydeligt, hvilken klinisk beslutning en koncentrationsmåling skal understøtte. For mange antidepressiva begrænser manglen på veldefinerede terapeutiske intervaller den praktiske anvendelighed af TDM. Koncentrationsmålinger kan være et nyttigt supplement til den kliniske dosistitrering, men kan ikke stå alene. Fortolkningen skal altid ske under inddragelse af det kliniske billede. Risikogrupper (ældre, gravide og ammende, polyfarmaci, nedsat organfunktion og genetisk polymorfisme).

TDM ”de nouveau” dækker over en anvendelse af plasmakoncentrationsmålinger, hvor patienten fungerer som sin egen kontrol. Når fx fluoxetin, som hæmmer CYP2D6, kombineres med aripiprazol, kan nedbrydningen af aripiprazol nedsættes og plasmakoncentrationen stige. Ved anvendelse af TDM “de nouveau” måles patientens individuelle aripirazol koncentrationer forud for og efter opstart af fluoxetin, så patienten fungerer som sin egen kontrol, og dosis justeres ud fra både effekt og bivirkninger.

Hos ældre øges risikoen for bivirkninger pga. aldersbetingede ændringer i farmakokinetik og -dynamik, nedsat organfunktion og polyfarmaci, hvorfor der som udgangspunkt anbefales at starte med lavere dosis og en langsommere optitrering end hos yngre patienter (Start low – go slow). SSRI (fx sertralin) og vortioxetin foretrækkes ofte frem for TCA, som har høj antikolinerg belastning og risiko for ortostatisk hypotension og fald.

Behandling af gravide og ammende kræver en nøje risikovurdering. SSRI (særligt sertralin) anvendes hyppigst og anses som relativt sikre, dog med øget risiko for neonatal tilpasningsforstyrrelse. Vortioxetin og agomelatin anvendes kun med forsigtighed og mangler omfattende data. Ved amning foretrækkes igen sertralin pga. lav sekretion i modermælk.

Polyfarmaci øger risikoen for interaktioner og bivirkninger. Vortioxetin har et lavt interaktionspotentiale, da det primært metaboliseres via CYP2D6 men kun i ringe grad hæmmer CYP-enzymer. Agomelatin metaboliseres via CYP1A2 og bør undgås ved samtidig brug af potente CYP1A2-hæmmere (fx fluvoxamin). Idet rygning inducerer CYP1A2 skal man være særlig opmærksom på et potentielt rygestop da dette sænker enzymets omsætning hvilket øger risikoen for overdosering ved forsat uændret dosering.

Ved nedsat leverfunktion nedsættes metabolismen af mange antidepressiva, hvilket kan øge bivirkningsrisikoen. Agomelatin er kontraindiceret ved aktiv leversygdom eller forhøjede leverenzymer. For SSRI og vortioxetin anbefales dosisreduktion ved betydelig leverpåvirkning.

Ved nedsat nyrefunktion påvirkes eliminationen af lithium, som skal dosisjusteres ved nedsat nyrefunktion (GFR mellem 30 og 60 ml/min) og formelt er kontraindiceret ved svær nedsat nyrefunktion (GFR<30 ml/min). SNRI (fx venlafaxin) kræver dosisreduktion ved moderat-svær nyreinsufficiens. Vortioxetin og agomelatin kan anvendes med forsigtighed ved let-moderat nedsat nyrefunktion, men bør undgås ved svært nedsat funktion.

Information om behov for dosisjustering ved nedsat organfunktion findes på pro.medicin.dk under det enkelte lægemiddel.

Genetiske polymorfismer, dvs. naturligt forekommende genvariationer, kan ændre lægemidlers farmakokinetik ved at påvirke aktiviteten af deres metaboliserende enzymer. Især de genetiske polymorfier af enzymerne CYP2D6 og CYP2C19 har betydning for metaboliseringen af antidepressiva. CYP2C19 er inaktivt hos ca. 3 % af personer med europæisk oprindelse, 10 % af vestgrønlændere og 20 % af personer med asiatisk oprindelse, Dette medfører fænotypisk langsommere metabolisering (=langsomme omdannere), forlænget t½, højere plasmakoncentrationer end forventet ud fra den givne dosis og en øget bivirkningsrisiko. For CYP2D6 vedkommende er ca. 8 % af personer med europæisk oprindelse og 2 % af afrikansk og asiatisk oprindelse langsomme

omdannere pga. inaktiverende mutationer, Ca. 1 % af personer af europæisk oprindelse formodes at være ultrahurtige omdannere pga. gen-duplikationer i CYP2D6. Tallet er dog behæftet med stor usikkerhed. Kendskab til patientens metaboliseringstype kan i nogle tilfælde understøtte valg af præparat og dosis. Den kliniske anvendelighed er dog fortsat begrænset af usikker sammenhæng mellem genotype og behandlingsrespons.

9. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet med afsæt i aftale om, at Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut skal understøtte udarbejdelsen af landsdækkende kliniske retningslinjer i en række faglige miljøer, som en del af en styrket indsats for kliniske retningslinjer i Danmark. Formålet med indsatsen er at sikre en evidensbaseret tilgang til behandling på tværs af sundhedsvæsenet, for derigennem at understøtte at patienter og borgere modtager behandling af høj og ensartet kvalitet. Retningslinjen er udformet af og til sundhedsprofessionelle miljøer og godkendt af relevante faglige selskaber. Den administrative godkendelse er foretaget af Retningslinjefunktionen under Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Retningslinjen er tiltænkt klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter i konkrete kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer fungerer som faglig rådgivning, og er ikke i sig selv juridisk bindende. I den konkrete situation er det sundhedspersonalets faglige skøn, der afgør den bedste tilgang for den enkelte patient. Selv ved nøje overholdelse af anbefalingerne kan et succesfuldt behandlingsresultat ikke garanteres. I nogle tilfælde kan det være hensigtsmæssigt at vælge en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke, hvis den vurderes at passe bedre til patientens individuelle behov. Selvom de kliniske retningslinjer ikke er juridisk bindende, anvendes de f.eks. ved tilsyn samt klage- og erstatningssager til vurdering af 'omhu og samvittighedsfuldhed'. Det er derfor hensigtsmæssigt at dokumentere evt. afvigelser fra retningslinjeanbefalingerne i patientjournalen samt relevant begrundelse for behandlingsvalg jf. reglerne om journalføring. Læseren bør også være opmærksom på lovgivning, bekendtgørelser, myndighedsvejledninger o.l. på området, da de ikke altid indgår i retningslinjerne.

Retningslinjeskabelonen er udviklet i overensstemmelse med internationale kvalitetsstandarder som fastlagt af AGREE II, GRADE og RIGHT.

Denne retningslinje er udarbejdet med støtte fra Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, der finansieres af Danske Regioner.