Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V06200457

Seponering af antidepressiva givet mod depression

Christoffer C. Lundsgaard & Poul Videbech

Psykiatrisk Center Glostrup, Region Hovedstadens Psykiatri

Ugeskr Læger 2020;182:V06200457

HOVEDBUDSKABER

- Varigheden af antidepressiv behandling skal vurderes på baggrund af effekt, bivirkninger og risikoen for en ny depressiv episode.
- Behandlingen bør fortsætte i 6-9 måneder efter remission og to år eller længere ved øget risiko for recidiv.
- Seponering af antidepressiv behandling bør ske gradvist.

I 2019 indløste 415.930 voksne danskere recept på et antidepressivt lægemiddel (AD) [1]. Denne lægemiddelgruppe har dog flere indikationer end depression, f.eks. angstlidelser, posttraumatisk stressreaktion og neuropatiske smerter [2]. I et hollandsk studie fra 2019, hvor man havde fulgt 189 praktiserende læger i fem år (326.025 patienter pr. år), fandt man således, at AD blev udskrevet til 7% af patienterne, men at kun 38% af den ordinerede AD var på indikationen depression [2].

I beslutningen om, hvorvidt igangværende behandling med AD til depression skal fortsættes eller seponeres, indgår en vurdering af risikoen for bivirkninger ved længere tids brug af AD over for risikoen for tilbagefald eller en ny depressiv episode. I denne artikel gives et overblik over, hvad lægen skal være opmærksom på i denne vurdering, samt de symptomer, der kan opstå ved seponering af AD.

BIVIRKNINGER VED LÆNGERE TIDS BRUG AF ANTIDEPRESSIVE LÆGEMIDLER

Kardiovaskulære hændelser og blødningsrisiko

De fleste AD kan give forlænget QT-interval [3]. I en metaanalyse fra 2017 fandt man dog ikke, at selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI) var forbundet med øget risiko for akut hjertesygdom, herunder akut myokardieinfarkt og pludselig død. Tricykliske antidepressiva (TCA) var forbundet med 29% øget risiko for pludselig hjertesygdom. I studiet tages der forbehold for, at der var betydelig heterogenitet mellem de inkluderede studier [4], og i den Nationale Rekommandationsliste anbefales det, at man konfererer patienter, der behandles med AD, med en kardiolog ved mistanke om eller påvisning af hjertesygdom [3].

Da serotonin har betydning for blodpladernes funktion, må det formodes, at alle AD, der inhiberer genoptagelse af serotonin, øger risikoen for blødning [5]. I en metaanalyse fra 2017 fandt man øget risiko for alle typer blødning ved behandling med SSRI (justeret oddsratio (OR): 1,41; 95% konfidens-interval (KI): 1,27-1,57). Der var størst risiko for gastrointestinal blødning [6], hvor number needed to harm i en lavrisikopopulation var 3.177, mens det i en højrisikopopulation (f.eks. hos patienter, der var i behandling med nonsteroide

antiinflammatoriske stoffer eller tidligere havde haft gastrointestinal blødning) var 881 [7].

Diabetes mellitus type 2

I en metaanalyse fra 2017 fandt man, at behandling med AD øgede risikoen for debut af diabetes mellitus type 2 (DM2) (relativ risiko (RR): 1,27; 95% KI: 1,19-1,35). Forfatterne gør opmærksom på, at depression i sig selv øger risikoen for DM2, og at de ikke kan udelukke konfundering på trods af forsøg på at korrigere herfor. Man kunne ikke udtale sig om risikoen ved de enkelte præparater i studiet [8].

Samspillet mellem depression, DM2 og AD er komplekst. Hos patienter med DM2 medfører depression ringere glykæmisk kontrol, øget risiko for mikro- og makrovaskulære komplikationer og øget risiko for indlæggelse på en intensivafdeling [9]. I to systematiske review fra hhv. 2016 og 2017 fandt man, at hovedparten af de inkluderede studier viste, at SSRI havde positiv effekt på både glykæmisk kontrol og depressionssymptomer [9, 10]. I begge studier anføres det dog, at de inkluderede studier i reviewet generelt var af lav kvalitet, og at flere undersøgelser er nødvendige.

Overvægt

Langtidsbehandling (> 4 måneder) med mirtazapin medførte if. en metaanalyse fra 2010 en gennemsnitlig vægtøgning på 2,6 kg. Paroxetin og amitriptylin var også forbundet med vægtøgning på hhv. 2,7 og 2,2 kg. De øvrige AD synes ikke at være forbundet med en signifikant større vægtøgning ved langtidsbehandling end placebo [11]. Der er dog store individuelle forskelle mht. risikoen for vægtøgning.

Osteoporose og fald

I et systematisk review fra 2012 fandt man, at patienter med depression havde lavere knogletæthed (BMD) end patienter uden depression, at patienter med depression havde flere frakturer, end deres BMD alene kunne forklare, og at behandling med SSRI og TCA var associereret med en øget risiko for fald og frakturer. I de inkluderede studier fandt man en OR for fraktur på 1-6, afhængig af frakturtypen, patienternes alder og AD-typen. Effekten af øvrige AD er ukendt. Forfatterne gør opmærksom på, at der i de inkluderede studier er risiko for konfundering, da det er vanskeligt at adskille effekten af depression fra effekten af behandlingen [12].

Hyperprolaktinæmi

Hyperprolaktinæmi er rapporteret under behandling med næsten alle AD-præparater fraset mirtazapin [13], men tilstanden forekommer sjældent og giver yderst sjældent symptomer i form af galaktoré eller infertilitet [14].

Psykiske og seksuelle bivirkninger

Seksuel dysfunktion (SD) og depression er bidirektionelt forbundne, således at depression er forbundet med 50-70% øget risiko for SD, og tilstedeværelse af SD øger risikoen for depression med 130-200%. SD er samtidig en almindeligt forekommende bivirkning af AD og en hyppig årsag til dårlig komplians og ophør med AD. Det er vigtigt, at patienten vurderes for SD før påbegyndelse af behandling med AD, f.eks. ved anvendelse af The Arizona Sexual Experience Scale. For vejledning i håndtering af SD henvises til [15]. Bivirkningerne er som regel værst for SSRI- og serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmerpræparaterne, mens de er fraværende for blandt andre vortioxetin og agomelatin [15]. Bivirkningerne er oftest dosisafhængige og fuldt reversible [14].

AD har en lille positiv effekt på flere kognitive funktioner (objektivt målt med standardiserede test), herunder opmærksomhed og korttidshukommelse. SSRI har som klasse den største positive effekt. Der er ingen effekt af AD på kognitive funktioner hos patienter, der ikke er deprimerede [16]. Der er ikke i skanningsundersøgelser fundet tegn på, at AD medfører atrofi af hjernestrukturer, snarere tværtimod [17].

RISIKO FOR EN NY DEPRESSIV EPISODE

Ved forekomst af depressive symptomer efter initial opnåelse af symptomfrihed, sondres der mellem, om årsagen til de tilkomne depressive symptomer er tilbagefald af den seneste depression (relaps eller tilbagefald), eller om årsagen er en ny depressiv episode (recidiv).

I en metaanalyse fra 2015 var risikoen for relaps ved skift fra aktiv AD-behandling til placebo efter mindre end otte uger 8,2% pr. måned (95% KI: 5,4-11) og ved skift til placebo efter 12 eller flere uger var den 4,36% pr. måned (95% KI: 3,36-5,36). Man fandt, at behandling i 4-6 måneder var nødvendig for at minimere risikoen for relaps i de 12 måneder, som studiet omfattede [18].

En anden metaanalyse fra 2015, hvor man undersøgte behandling med AD i op til 12 måneder (i gennemsnit 8,35 måneder) efter opnåelse af remission i den indledende behandling, viste, at patienterne, der fortsatte AD-behandlingen havde en risiko for tilbagefald på 23,3% mod 49,4% i placebogrupperne, hvilket svarer til en RR på 1,90 (95% KI: 1,73-2,08) og et number needed to treat (NNT) på 4,4. I samme studie undersøgte man også behandling i mere end 12 måneder (i gennemsnit 2,27 år) og fandt, at AD-behandling medførte en 50,7% reduktion i risikoen for recidiv, hvilket svarer til en RR på 2,03 (95% KI: 1,8-2,28) og et NNT på 3,8 [19].

Tilsvarende viste en gennemgang af alle vedligeholdelsesstudier, der var indsendt til Food and Drug Administration fra 1987 til 2012 (37 studier med en gennemsnitlig varighed på 27 måneder) en halvering af tilbagefaldsraten ved behandling med AD i forhold til placebo [20].
Ovenstående afspejles i de internationale guidelines, hvor det anbefales at fortsætte AD-behandling med samme præparat og i samme dosis, som medførte effekt i den akutte fase, i 6-9 måneder efter opnåelse af symptomfrihed hos alle patienter [21-25]. Om behandlingen skal fortsætte yderligere, afhænger af, om der er risikofaktorer for en ny depressiv episode (**Tabel 1**). Ved tilstedeværelse af sådanne risikofaktorer anbefales det at fortsætte behandlingen i to år eller længere [21-23, 25]. Der er ikke sikker viden om effekten af behandling længere end to år. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) anbefaler tre års behandling, hvis remission har været vanskelig at opnå, eller ved to depressive episoder (inklusive den aktuelle) inden for de seneste fem år, og 5-10 års behandling – eventuelt livslang behandling – til patienter med høj risiko for nye depressive episoder, særligt hvor to eller tre forsøg på at stoppe AD-behandlingen har medførte en ny depressiv episode inden for et år.

TABEL 1 / Risikofaktorer for en ny depressiv episode i henhold til tre internationale guidelines.

CANMAT 2016 [22]
Hyppige, tilbagevendende episoder
Alvorlige episoder, f.eks. psykose eller suicidalitet
Episoder med kronisk karakter
Somatisk eller psykiatrisk komorbiditet
Tilstedeværelse af residualsymptomer
Tidligere episoder der var vanskelige at behandle
NICE 2009 [23]
≥ 2 nylige episoder under hvilke der var betydeligt funktionstab
Tilstedeværelse af residualsymptomer
Multiple tidligere episoder
Langvarige eller alvorlige episoder
Tidligere episoder der var vanskelige at behandle
Konsekvenser ved en ny episode må formodes at være alvorlige, f.eks. selvmordsforsøg, funktionstab, betydelig livspåvirkning, tab af erhvervsevne
WFSBP 2015 [25]
≥ 3 depressive episoder
Flere episoder i de seneste år, f.eks. 2 episoder i de seneste 5 år
Tidligere episode i de seneste 12 mdr.
Tilstedeværelse af residualsymptomer
Komorbid dystomi
Somatisk eller psykiatrisk komorbiditet
Depression af lang varighed
Tidligere tilbagefald efter seponering
Komorbidt misbrug eller angstlidelse
Disposition for depression hos 1.-gradsslægtninge
Debut før 30 år

CANMAT = Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments;
NICE = National Institute for Health and Care Excellence;
WFSBP = World Federation of Societies of Biological Psychiatry.

SEPONERING AF BEHANDLING

Ved overvejelse om seponering af AD skal virkninger og bivirkninger ved den igangværende behandling, risikoen for en ny depressiv episode og patientens præferencer afvejes. Vælges det at fortsætte behandlingen, bør man mindst én gang årligt revurdere indikationen for behandling.

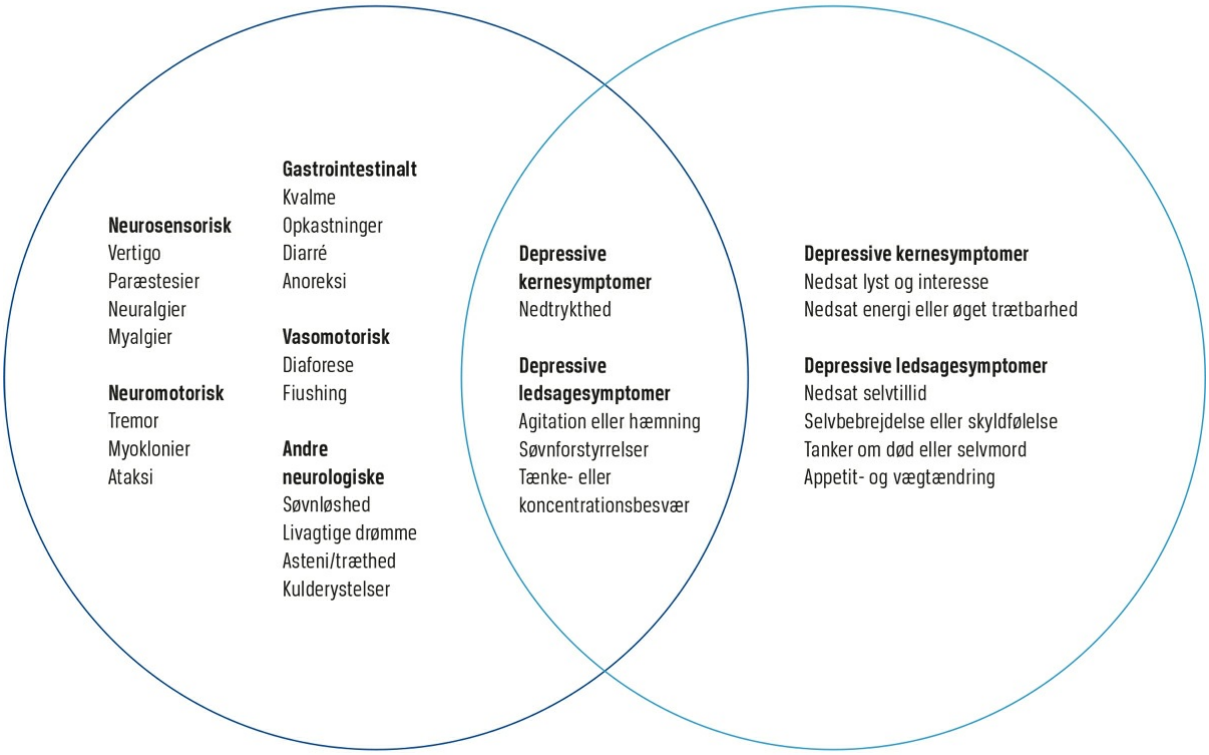
I forbindelse med brat seponering af AD kan der opstå seponeringssymptomer (SPS). Alle AD, der er anvendt i mere end seks uger, kan potentielt medføre SPS, hvis de stoppes hurtigt eller abrupt [26]. Agomelatin er en mulig undtagelse [14, 26]. Forekomsten af SPS er omdiskuteret, og den nyeste metaanalyse fra 2019 er blevet kritiseret

for opgørelsen af forekomsten af SPS [27]. Af kritikken fremgår det, at forekomsten af SPS varierer afhængigt af studiedesign, således at man i spørgeskemaundersøgelser har fundet forekomsten af SPS til 57%, mens man i randomiserede, kontrollerede undersøgelser har fundet forekomsten til 31%.

Tiden, hvor patienten er generet af SPS, varierer betydeligt fra få uger til flere måneder [28]. Hos nogle er symptomerne få, milde og selvlimiterende, mens de hos andre kan være yderst generende [23]. Det er dog en klinisk erfaring, at en del patienter på egen hånd seponerer behandlingen uden at få gener overhovedet.

I studier, hvor man undersøger SPS, anvendes der ofte den såkaldte The Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Checklist, der har 43 punkter. I en alternativ model, der er udviklet af *Shelton et al* (**Figur 1**) opdeles symptomerne i grupper [29]. Det ses, at flere af symptomerne overlapper symptomer på depression, men SPS kan dog adskilles fra recidiv af den depressive episode ved, at SPS forekommer inden for timer til dage efter seponering og prompte forsvinder ved genoptagelse af behandlingen [28]. Desuden adskiller SPS og depressionssymptomer sig kvalitativt fra hinanden, bl.a. ved at recidiv eller tilbagefald ofte er karakteriseret af tankeindhold, der er præget af det forsænkede stemningsleje [21], og at SPS kan give somatiske symptomer (f.eks. svimmelhed og kvalme) [28, 29]. Præparater med kort halveringstid giver øget risiko for SPS [25, 28], hvilket typisk er værst for venlafaxin og paroxetin [26].

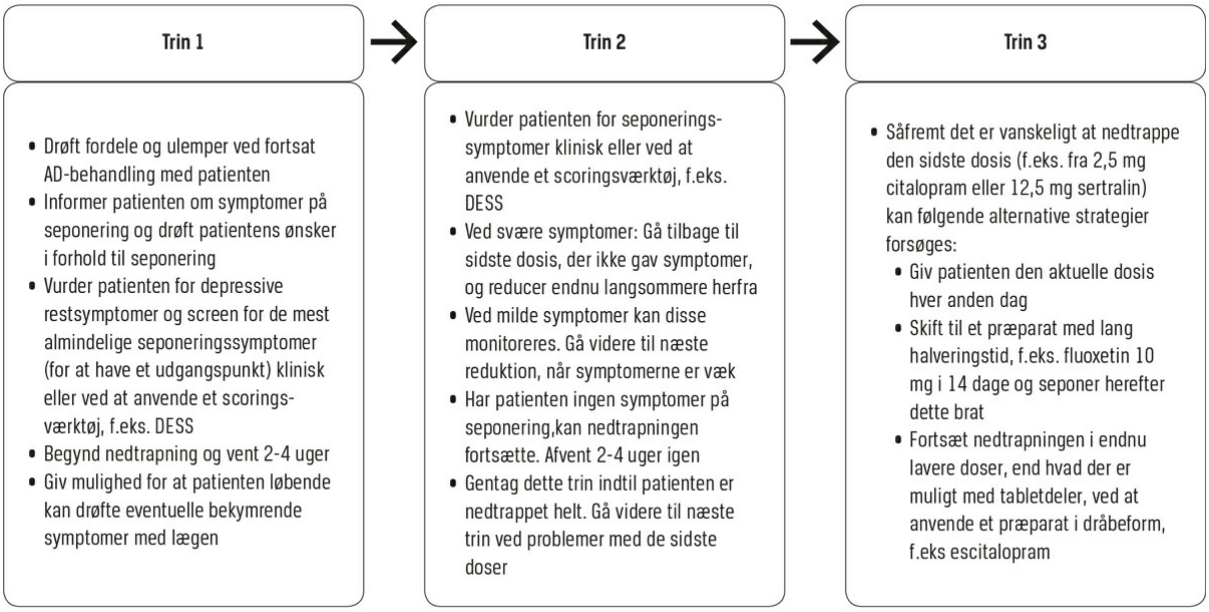
FIGUR 1 / Symptomer på depression og symptomer ved seponering af antidepressive lægemidler har et vist overlap, men de vil ofte kunne adskilles efter tidspunktet for debut efter påbegyndt seponering. Hovedparten af symptomerne er kvalitativt forskellige. Gengivet med tilladelse af *Lykkegaard & Videbech* [29].



Internationale guidelines og lærebøger har varierende anbefalinger for varigheden af nedtrapningen af de fleste AD spændende fra 4 uger [23] til 4-6 måneder efter langtidsbehandling [25] med anbefaling om individuel tilpasning til den enkelte [14, 21-25], idet flere undersøgelser indikerer, at nedtrapning over 2-4 uger er for kort tid for en del patienter [28]. SPS opstår typisk, når præparatet seponeres helt og ikke i begyndelsen af aftrapningen [21].

Det er på baggrund af ovenstående og klinisk erfaring vigtigt, at nedtrapningsskemaet nøje tilpasses den enkelte patient og dennes reaktion på nedtrapningen undervejs, frem for at man benytter et standardiseret og fast skema. Lægen og patienten må derfor i samråd drøfte patientens risikovillighed til at opleve SPS ved beslutningen om, hvorvidt der initialt kan vælges en hurtig eller en langsom strategi. Nedtrapningen må derudover tilpasses de enkelte præparaters tabletstørrelser. I **Figur 2** præsenteres et forslag til en seponeringsstrategi. Eksempler på seponering af sertralin og citalopram kan ses i **Tabel 2.** Det bør være muligt for patienten at kunne rådføre sig med lægen f.eks. telefonisk ved symptomer, der giver bekymring under forløbet.

FIGUR 2 / Forslag til en trinvis procedure ved nedtrapning.



AD = antidepressivt lægemiddel; DESS = The Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Checklist

TABEL 2 / Forslag til hhv. hurtig og langsom seponering af sertralin og citalopram. Eksemplet bør ikke følges slavisk, idet nedtrapningen løbende skal tilpasses den enkelte patients reaktion.

	Hurtig nedtrapning, mg		Langsom nedtrapning, mg	
Uge	sertralin	citalopram	sertralin	citalopram
0	200	40	200	40
2	100	20		
4	50	10	150	30
6	25	5		
8	12,5	2,5	100	20
10	0	0		
12			75	15
16			50	10
20			25	5
24			12,5	2,5
28			0	0

Oplever patienten SPS er der flere muligheder [21, 23, 30]: Hvis symptomerne er milde, kan patienten beroliges og symptomerne monitoreres uden ændringer i aftrapningsskemaet, idet nedtrapningen fortsætter, når symptomerne er forsvundet. Hvis symptomerne er svære, kan dosis øges til den sidste dosis, hvor der ikke var SPS og derfra trappes endnu langsommere ned.

De sidste doser i nedtrapningsskemaet opnås med en tabletdeler fra apoteket (idet man skal sikre, at pillen kan tåle deling). Hvis patienten oplever svære SPS ved reduktion af de sidste doser, kan der alternativt skiftes til et præparat med længere halveringstid (f.eks. fluoxetin 10-20 mg i 14 dage efterfulgt af brat seponering), eller dosis kan nedsættes til meget små doser ved hjælp af escitalopramdråber [28].

KORRESPONDANCE: *Christoffer C. Lundsgaard*. E-mail: christoffer.cramer.lundsgaard@regionh.dk

ANTAGET: 22. oktober 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 7. december 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Discontinuation of antidepressants

Christoffer C. Lundsgaard & Poul Videbech

Ugeskr Læger 2020;182:V06200457

Antidepressants are widely used. All antidepressants are associated with side effects, and in this review we therefore find it reasonable to reassess the indication for long-term use at least once a year. After remission of a depressive episode treatment should be continued for 6-9 months, and treatment should be continued longer for two years or more in the presence of risk factors for new depressive episodes. Antidepressants should be discontinued slowly and with caution in order to reduce the risk of discontinuation symptoms.

LITTERATUR

1. Medstat. https://www.medstat.dk/da/viewDataTables/medicalTreatments/%7B%22year%22:[%222019%22],%22region%22:[%220%22],%22gender%22:[%22A%22],%22ageGroup%22:[%2218-24%22,%2225-44%22,%2245-64%22,%2265-79%22,%2280-%22],%22searchVariable%22:[%22people_count%22],%22errorMessages%22:[],%22treatmentGroup%22:[%22An%22]%7D (15. sep 2020).
2. Verhaak PF, de Beurs D, Spreeunwenberg P. What proportion of initially prescribed antidepressants is still being prescribed chronically after 5 years in general practice? BMJ Open 2019;9:e024051.
3. Den Nationale Rekommandationsliste. Antidepressiva til unipolar depression. Sundhedsstyrelsen, 2019.
4. Biffi A, Scotti L, Corrao G. Use of antidepressants and the risk of cardiovascular and cerebrovascular disease: a meta-analysis of observational studies. Eur J Clin Pharmacol 2017;73:487-97.
5. Bixby AL, VandenBerg A, Bostwick JR. Clinical management of bleeding risk with antidepressants. Ann Pharmacother 2019;53:186-94.
6. Laporte S, Chapelle C, Caillet P et al. Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: a meta-analysis of observational studies. Pharmacy Res 2017;118;19-32.
7. Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2014;109:811-9.
8. Salvi V, Grua I, Cerveri G et al. The risk of new-onset diabetes in antidepressant users – a systematic review and meta-analysis. PloS One 2017;12:e0182088.
9. Petrak F, Baumeister H, Skinner TC et al. Depression and diabetes: treatment and health-care delivery. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:472-85.
10. Roopan S, Larsen ER. Use of antidepressants in patients with depression and comorbid diabetes mellitus: a systematic review. Acta Neuropsychiatr 2017;29:127-39.
11. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. J Clin Psychiatry 2010;71:1259-72.
12. Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY et al. Antidepressant medications and osteoporosis. Bone 2012;51:606-13.
13. Coker F, Taylor D. Antidepressant-induced hyperprolactinaemia: incidence, mechanisms and management. CNS Drugs 2010;24:563-74.
14. Taylor DM, Barnes TRR, Young AH. The Maudsley Prescribing Guidelines in psychiatry. 13th ed. Wiley, 2018.
15. Chokka PR, Hankey JR. Assessment and management of sexual dysfunction in the context of depression. Ther Adv Psychopharmacol 2018;8:13-23.

16. Prado CE, Watt S, Crowe SF. A meta-analysis of the effects of antidepressants on cognitive functioning in depressed and non-depressed samples. Neuropsychol Rev 2018;28:32-72.
17. Videbech P, Yttri JE. Effekt af antidepressiv medicin på hjernevolumen. Ugeskr Læger 2019;181:V02190087.
18. Baldessarini RJ, Lau WK, Sim J et al. Duration of initial antidepressant treatment and subsequent relapse of major depression. J Clin Psychopharmacol 2015;35:75-6.
19. Sim K, Lau WK, Sim J. Prevention of relapse and recurrence in adults with major depressive disorder: systematic review and meta-analyses of controlled trials. Int J Neuropsychopharmacol 2015;19:pyv076.
20. Borges S, Chen YF, Laughren TP et al. Review of maintenance trials for major depressive disorder: a 25-year perspective from the US Food and Drug Administration. J Clin Psychiatry 2014;75:205-14.
21. RADS baggrundsnotat om unipolar depression 2015: https://www.regioner.dk/media/1909/unipolar-depression-April-2015.pdf (24. maj 2020).
22. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. Can J Psychiatry 2016;61:540–60.
23. National Institute for Health and Care Excellence: depression in adults: recognition and management 2009. https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/depression-in-adults-recognition-and-management-pdf-975742636741 (24. maj 2020).
24. Bauer M, Pfennig A, Severus E et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP): treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of major depressive disorder. World J Biol Psychiatry 2013;14:334-85.
25. Bauer M, Severus E, Köhler S et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP): treatment of unipolar depressive disorders, part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. World J Biol Psychiatry 2015;16:76-95.
26. Keks N, Hope J, Keogh S. Switching and stopping antidepressants. Aust Prescr 2016;39:76-83.
27. Jauhar S, Hayes J. The war on antidepressants: what we can, and can't conclude, from the systematic review of antidepressant withdrawal effects by Davies and Read. Addict Behav 2019;97:122-5.
28. Horowitz MA, Taylor D. A method of tapering SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. Lancet Psychiatry 2019;6:538-46.
29. Lykkegaard LA, Videbech P. Seponeringssyndrom efter SSRI-antidepressiva. Ugeskr Læger 2014;176:V08130521.
30. Wilson E, Lader M. A review of the management of antidepressant discontinuation