

Videreuddannelsesregion Nord
Region Nordjylland og Region Midtjylland



Effekten af kort- og langtidsbehandling med Duloxetin i almen praksis ved moderat/svær depression

Forfattere
Andreas Mejlhede
Lars Helge Jensen

Vejleder
Mogens Vestergaard

Forskningsenheden
Videreuddannelsesregion Nord

Abstract

Baggrund

Almen praksis står for behandlingen af ca 90% af alle depressioner i Danmark. (1)

Institut for rationel farmakoterapi anbefaler Selective Serotonine Reuptake Inhibitors (SSRI) som 1. valgs præparat ved behandling af depressioner. Der findes flere antidepressiver at vælge imellem. Vi har valgt at fokusere på præparatet duloxetin; et SNRI præparat (både noradrenerg og serotonerg effekt) da vores egen kliniske erfaring med lægemidlets effekt er positiv. Hvordan virker præparatet på både kort og lang sigt, og er der andre positive eller negative afledte effekter af behandlingen?

Vi ønsker at undersøge duloxetins positive og negative effekter kort- og langtidssigtet. Hvor god er duloxetins effekt på depression i forhold til andre antidepressiva? Er det nuværende førstevalgspræparat i almen praksis til behandling af depression det rigtige? Denne artikel skal ses i lyset af vigtigheden af hurtig og effektiv indsættende behandling for at opnå bedste prognose for patienten.

Formål

At vurdere effekten af kort- og langtidsbehandlingen med Duloxetin i almen praksis ved moderat/svær depression.

Metode

Systematisk review baseret på litteratur og artikler tilgængeligt via. Pubmed.

Resultat

Studierne viser signifikant positiv effekt af duloxetin til behandling af moderat til svær depression. Duloxetin viser bedre remission både sammenlignet med placebo og andre antidepressiva. Ved studiet hvor man fandt den største effekt af duloxetin sammenlignet med placebo var remissionen 64,5%.

Konklusion

Sertralin er førstevalg til behandling af depression i almen praksis. Hos patienter med behandlingsrefraktær depression eller med smerter som komorbiditet kan man overveje duloxetin i stedet.

Et langsigtet RCT der sammenligner de forskellige antidepressiva er ønskværdigt i vurdering af bedste behandlingstilbud til depression.

Introduktion

Psykiske lidelser er en af de helt store folkesygdomme herhjemme. Regeringens sundhedsprogram i 2002 angav, at næsten 10% af den voksne befolkning indenfor de seneste 4 uger havde skåret ned på deres aktiviteter grundet følelsesmæssige problemer. Samtidig angives psykiske sygdomme at være årsag til 35-40% af alle sygedage. Af de psykiske lidelser er depression den hyppigst forekommende. (2)

En nordisk audit fra 1998 skønner, at af de alment praktiserende lægers konsultationer, da er 20% relaterede til psykiske lidelser. Heraf har ca. 23% depression. (3).

Depression er en hyppig, alvorlig og ofte tilbagevendende lidelse. Den har store konsekvenser for den enkelte og dennes pårørende, men den har også store samfundsmæssige omkostninger. WHO skønner, at depression ligger på en fjerdeplads, som den sygdom i verden der giver største tab af livskvalitet og leveår. (4)(5). Livstidsrisikoen for at få en depression er ca. 17-18%. (6). På et hvilket som helst tidspunkt vil der være 2-3% af den voksne befolkning i Danmark, der lider af depression (7).

Har man haft en depression, så er der omkring 50% risiko for at få en ny depression. Har man allerede haft to depressioner, da stiger risikoen helt op til 70% samtidig med, at sværhedsgraden øges og intervallerne forkortes (8-11).

Hos 20% udvikler sygdommen sig som en kronisk tilstand (12). Nogle undersøgelser tyder på, at der retrospektivt kan stilles en depressionsdiagnose ved omkring 60% af alle selvmordsofre (13).

Grundet ovenstående er det utroligt vigtigt, at vi almen praksis har gode vilkår for behandling af depression. Almen praksis diagnosticerer og behandler ca. 90% af alle depressioner i Danmark. Der findes mange former for behandling i primær- og sekundærsektoren herunder psykoterapi,

psykoedukation, anti-depressiv medicin, ECT eller kombinationer af disse.

Den medicinske behandling ved moderate eller svære depressioner er ofte længerevarende og effekten af behandlingen er vigtig i forhold til prognosen. Effekten af behandlingen er dog ikke kun relateret til præparatets direkte effekt på de depressive symptomer, men er også afhængig af patientens tolerance overfor præparatet. Er bivirkninger for udtalte påvirkes compliance ofte, hvorved effekten af behandlingen nedsættes.

Denne artikel er et systematisk review, hvor vi undersøger præparatet duloxetin. Duloxetin er et SNRI-præparat, der blev introduceret i 2004.

Vi vil forsøge at belyse effekten af kort- og langtidsbehandlingen med duloxetin.

Metode

Vi har konstrueret dette systematiske review baseret på artikler hentet fra databasen Pubmed. Litteratursøgningen blev udført 5. Maj 2022 på Pubmed. Vi søgte på "Longterm, depression, duloxetine OR cymbalta" og 26 artikler blev identificeret. Disse blev gennemgået manuelt ud fra overskrift, og i denne proces blev 12 artikler ekskluderet, således der var 14 artikler tilbage til gennemlæsning af abstracts. Ud fra abstract blev der yderligere ekskluderet 10 artikler, således der var 4 tilbageværende artikler, der overholdte vores krav til dette systematiske review. I de 4 artikler blev der foretaget en kædesøgning i deres referencer, og der blev fundet 1 artikel ved denne proces.

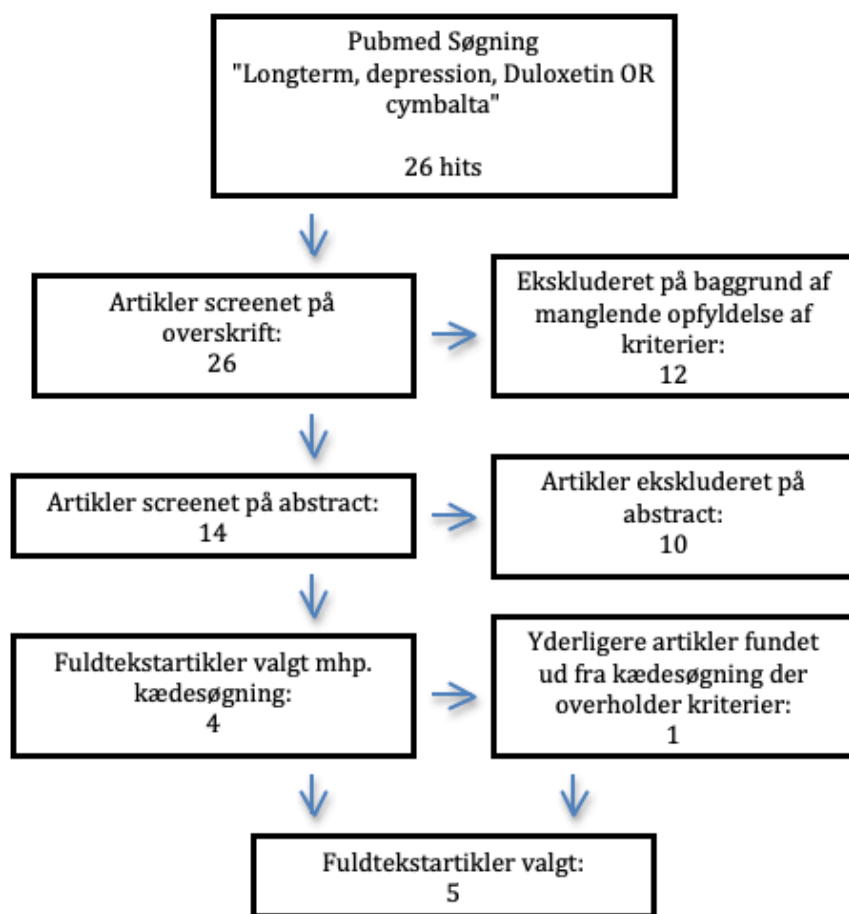
I denne rapport er der således inkluderet fire randomiserede dobbeltblindede

placebokontrollerede studier og et follow-up studie.

Vi har inddraget studier som har undersøgt effekten af kort- og langtids-behandling af Duloxetine ved moderat til svær depression. Det var et krav, at duloxetine blev sammenlignet med enten placebo eller et andet antidepressiva. Studiedeltagerne skulle være minimum 18 år og inkludere begge køn. Duloxetine skulle indgives pr. os og benyttes i den akutte behandling. Den primære diagnose skulle være depression og omfatte de moderate og svære målt på HAMD-17 som minimum, men andre skalaer kunne ligeså indgå i artiklerne.

Artikler der ikke overholdt ovenstående krav er blevet ekskluderet fra dette systematiske review.

Flowchart



Resultater

Robinson et al. (14) studiet indeholder data baseret på ældre >65 år. Der sammenlignes direkte imellem placebo og duloxetin-behandling.

Patienterne følges i uge 1,2,4,8,12,16,20 og 24. På HAMD-17 (Hamilton depressions skala) ses der en signifikant effekt af behandlingen. Blandt de patienter der fik 60 mg pr. dag i 12 uger oplevede 65,6% remission (HAMD-17 <7). Efter 24 uger var det 64,5%. Blandt de patienter hvor dosis efter 12 uger eller senere blev øget til 120 mg pr. dag oplevede 26% remission. Data i dette studie kunne ikke konkludere en signifikant effekt i studiets 12. og 24. uge.

Der findes mange algoritmer til måling af depressive symptomer, og forfatterne har også inddraget flere af disse (se tabel 1). På Geriatric Depression Scale (GDS) så man signifikant forbedring i hele forløbet.

Forfatterne undersøgte duloxetins effekt på smerter. Her så man på effekten hos hele studiepopulationen samt hos patienter allerede kendt med moderate smerter BPI ≥ 3 (Brief Pain Inventory). I den første gruppe så man signifikant forbedring på parametre i BPI, dog kun gældende for "Acute Phase" og ikke "Acute Plus Continuation Phase". På øvrige undersøgte effektmål i forhold til smerte kunne man ikke konkludere signifikant effekt.

Goldstein et al. (15) Studiet viser positiv effekt af duloxetin i forhold til placebo målt på HAMD-17 skalaen ($p = .009$) Estimerede værdier i forhold til respons og remission var 64% og 56% for duloxetin, sammenlignet med 52% og 30% for fluoxetin og for placebo 48% og 32%.

Desuden bedring på Hamilton subskala angst-symptomer ($p=0.027$).

76% af deltagerne havde god tolerance for duloxetin. Majoriteten (75,7%) af duloxetin-gruppen blev optitreret til maksimale dosis på 120 mg dagligt. Patienter i duloxetingruppen havde det mindste frafald

med hensyn til behandlingseffekt ($p= 0.047$). I forhold til asthenia (udtrætning) og insomnia (søvnforstyrrelse) sås dette hos 17,1% og 20,0% af gruppen, der fik duloxetin, hvor det kun var henholdsvis 4,3% og 7,1% for placebogruppen.

Buoli et al. (16) er et follow up studie, som sammenligner effekten af 13 forskellige anti-depressivas effekt på langtidsbehandlingen af depression. Effektmålet er afbrydelse af behandling. En overlevelses-analyse (Kaplan Meier) blev udført; tilbagefald af depressive symptomer (Hamilton ≥ 16), psykiatrisk indlæggelse eller afbrydelse grundet bivirkninger blev betragtet som en "Udgået" ("death event"). 150 patienter blev fulgt over en periode på 24 måneder imellem 1990 og 2012.

Studiet viser at duloxetinbehandlede patienter havde højeste "overlevelse" ved Kaplan Meier metoden. 80 % af patienterne udgik ikke på førnævnte kriterier.

Næsthøjeste overlevelse så man ved behandling med mirtazapin, hvor 75% af patienterne ikke udgik. Sertralin var på tredjepladsen med 64,3%. Laveste overlevelse fandtes hos patienter behandlet med fluvoxamin og bupropion.

Michael J. Detke et. al. (17) kortlægger kort- og langtidseffekten af duloxetine og paroxetin. Duloxetin findes med signifikant effekt på HAMD-17 skalaen, hvor man benyttede dosis på henholdsvis 80 mg/dag og 120 mg/dag. På Skalaerne MADRS, HAMA, CGI-S og PGI-I er der ligeledes signifikant effekt.

Interessant er det, at der ved en dosis på 120 mg/dag ses en større procentdel (58%) med remission efter 8 uger, sammenlignet med en dosis Duloxetin på 80 mg/dag (51%). For placebogruppen så man 30% remission efter 8 uger.

Bivirkningsprofilen med største forskelle sammenlignet med placebo var forstoppelse, øget svedtendens og træthed. Bivirkninger optrådte hyppigst ved 120 mg/dag.

Over langtidsforløbene på 6 måneder benævnt "continuation phase" var der fortsat signifikant effekt på HAMD-17 skalaen.

Fava et al. (18) behandler hele studiepopulationen (n=278) med 60 mg duloxetin i 12 uger. Hos de patienter, hvor der sås fald i HAMD-17 ≤ 9 og CGI ≤ 2 , blev grupperne randomiseret til henholdsvis at fortsætte 60 mg duloxetin eller modtage placebo. Ved tilbagefald modtog placebogruppen efterfølgende 60 mg duloxetin daglig, imens gruppen der allerede fik duloxetin blev øget til 60 mg 2 gange daglig. For gruppen med tilbagefald som gik fra placebo til 60 mg, så man et gennemsnitligt fald i HAMD-17 fra 19,5 til 7,2 samt fald i CGI fra 4,1 til 1,8. For gruppen som blev øget til 60 mg 2 gange daglig så man et gennemsnitligt fald i HAMD-17 på 19,6 til 9,7 samt fald i CGI fra 3,9 til 2,3.

Tabel 1

Studie	Patienter	Studiedesign	Primære effektmål	Sekundære effektmål
Robinson et al. (14)	Patienter med MDD (DSM-IV) MMSE $\geq$ 20 Depression N=370	Multicenter, 24-uger (12 uger korttidsstudie og 12 uger fortsættelse). Randomiseret Placebokontrolleret Double-blinded. Duloxetindosis 60 mg eller 120 mg/dag.	HAMD-17 total score.	GDS BPI NRS CGI-S PGI-I CIRS-G Kognitive målinger
Goldstein et al. (15)	Patienter med MDD (DSM-IV) N= 173	Multicenter, 8 uger, Double-blinded placebokontrolleret klinisk forsøg Duloxetindosis 40mg - 120 mg dagligt	HAMD-17 total score.	MADRS, CGI-S, CGI- improvement Patient global impression of improvement.
Buoli et al. (16)	Patienter med MDD (DSM- IV) N=150	Follow up studie, 24 mdr varighed I perioden 1990 – 2012. Fulgt I “distriktpsyk” under Milano Universitetshospital. Sammenligning af antidepressiva. Bupropion, fluoxetine, amitriptyline, fluvoxamine, venlafaxine, trazodone, citalopram, paroxetine, clomipramine, sertraline, duloxetine,	Kaplan- Meier survival analysis. HAMD-17	Ingen.
Michael J Detke et al. (17)	Patienter >18 år med MDD (DSM- IV) N= 270	Multicenter, double-blinded, randomiseret og placebokontrolleret klinisk forsøg Duloxetindosis 80 mg - 120 mg dagligt.	HAMD-17 total score.	MADRS, HAMA, VAS, CGI-S, PGI- I, SDS.
Fava et al. (18)	Patienter > 18 år med MDD (DSM-IV) N=278	Multicenter, double-blinded randomiseret studie. 38 uger. Duloxetindosis 60-120 mg.	HAMD-17, CGI, VAS, SQ-SS, QLDS, SDS score.	Vitale parametre, blodprøveanaly ser.

BPI: Brief Pain Inventory; **CGI-S:** Clinical Global Impression of Severity scale; **DSM-IV:** Diagnostic and Statistical Manual og Mental Disorders, 4th Edition; **GDS:** Geriatric Depression Scale; **CIRS-G:** Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics; **MADRS:** Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; **HAMA:** Hamilton Anxiety Rating Scale; **HAMD-17:** 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; **MDD:** Major Depressive Disorder; **MMSE:** Mini-Mental State Examination; **NRS:** Numeric Rating Scales for pain; **PGI-I:** Patient Global Impression of Improvement scale; **QLDS:** Quality of Life in Depression Scale; **SDS:** Sheehan Disability Scale; **SQSS:** Symptom questionnaire somatic subscale **VAS:** Visual Analogue Scale for pain;

Diskussion

Studierne i dette systematiske review viser, at Duloxetine har en signifikant positiv effekt i behandlingen af patienter med moderat til svær depression. I dette afsnit vil vi fremhæve de vigtigste svagheder og styrker ved de inkluderede studier.

Studiet fra Robinson et al. (14) belyser langtidseffekten af Duloxetine. I studiets 12. uge valgte man dog at implementere en dosisoptimering. For i alt 53 patienter i duloxetinebehandling blev der øget i dosis fra 60 mg/dag til 120 mg/dag.

Både for patienter, der havde 60 mg/dag i hele forløbet op til 24 uger, og patienter, der efter 12. uge blev øget til 120 mg/dag frem til de 24 uger, oplevede man en næsten identisk remissionsrate. Problemet med denne dosisoptimering er, at den ikke var blindet. Hvor stor en rolle dette ublindede tiltag har haft på duloxetinebehandlingen er derfor ukendt. Andre ting ved studiet, som er værd at påpege, er, at fordelingen af mænd og kvinder ikke er lige. Derudover er det værd at pointere, at man i den 24. uge af undersøgelsen ikke fik et statistisk signifikant resultat målt på HAMD-17 skalaen. Trods dette tegner der sig overordnet et billede af, at duloxetine er effektiv i både kort- og langtidsbehandling. Man kan til dette tillægge, at der kan være fordele for nogle patienter ved at fordoble dosis, for på den måde at opnå det optimale resultat ($\text{HAMD-17} \leq 7$).

Benytter man sig af GDS skalaen, så viste der sig en højere sensitivitet ifht. bedring af symptomer. Skalaen har mere fokus på de psykologiske symptomer, hvilket formentligt har frembragt en højere sensitivitet ved den ældre befolkningsgruppe. En afledt effekt af studiet tyder på, at duloxetine har en positiv effekt i smertebehandling.

Andre ting ved studiet, som er værd at påpege, er, at fordelingen af mænd og kvinder ikke er lige. Der er endnu ikke produceret forskningsresultater, der giver belæg for at målrette behandling af depression ud fra køn. Til gengæld er der

undersøgelser, der peger på, at SNRI virker bedre hos kvinder end hos mænd. (19)

Et andet studie der ser på langtidseffekt er Buoli et al. (16). Her konkluderer man, at af de 13 forskellige antidepressiva, der sammenlignes, har duloxetine længste behandlingstid før tilfælde af tilbagefald, indlæggelse eller bivirkning. Svagheden ved dette studie er, at det er et follow-up studie, hvor populationen følges i to år på en periode på 22 år. Hvis man har manglet information i patientjournaler, er der i stedet lavet interviews med behandlende psykiatere samt med pårørende. Dette kan resultere i recall bias.

Som det også ses i Robinson et al. (14) er der i Buoli et al. (16) en skæv kønsfordeling. Kvinder udgør 76,7%, hvilken gør det sværere at tolke resultatet som generaliserbart. En anden svaghed ved Buoli et al. er, at det ikke er udspecificeret, hvilke parametre der måles på, når præparaternes effekt måles.

Fava et al. (18) er ligeledes et studie, hvor det ikke gennemgående er blindet. Patienterne med tilbagefald får enten 60 mg duloxetine, hvis de stammer fra placebogruppen, eller de øges til 120 mg daglig, hvis de stammer fra gruppen, der i forvejen modtager duloxetine. Studiets resultater baseres stort set udelukkende på outcome af patienter i tilbagefaldsgruppen, hvor altså hverken patienter eller behandlere er blindet. En svaghed ved dette studie er ligeledes, at der mangler data for, hvordan det går placebogruppen de første 12 uger af studiets varighed i forhold til bivirkninger. I stedet belyses blot bivirkningsprofilen mellem gruppen der modtager 120 mg per dag og den, der modtager 60 mg. Dette studie er sponsoreret af Eli Lilly og Company, der producerer Cymbalta (duloxetine). Det kan derfor tænkes, at vinklingen af studiets outcome er udformet på en sådan måde, at det er vanskeligt at gennemskue, hvad forskellen egentlig er på placebo gruppen, og de, der får duloxetine.

En styrke i Goldstein et al. studiet (15), som ikke genfindes i de øvrige studier er, at personalet, der skulle vurdere patienternes HAMD-17 score, først skulle gennemgå en test af korrekt scoringsevne ud fra videooptagelser. Hvis de lå for langt fra gennemsnitlig vurdering, fik de ikke lov til at deltage i HAMD-17 scoring af patienterne.

Konklusion

Studierne i dette systematiske review viser, at duloxetine har en signifikant positiv effekt i behandlingen af patienter med moderat til svær depression. Gennemgående for alle studier er, at de benytter HAMD-17 total score til vurdering af remission i depression. Af bivirkninger er der bl.a. beskrevet søvnforstyrrelser, forstoppelse, træthed og svedtendens.

Sertralin er førstevalg til behandling af depression i almen praksis. Hos en del patienter ses imidlertid at deres symptomer ikke bedres på første iværksatte behandling. I tilfælde af behandlingsrefraktær depression kan duloxetine overvejes i stedet. Ligeledes ses det, at duloxetine har en god effekt på smertebehandling, hvorfor duloxetine kan overvejes, hvis smerter ses som komorbiditet hos patienten. For at kunne vurdere, om SSRI er det bedste førstevalg til behandling af moderat til svær depression, er det nødvendigt med flere RCT studier, der sammenligner de forskellige antidepressivas langsigtede effekt. Herved kan man muligvis opnå tilstrækkelig viden til at overveje, om det nuværende førstevalgspræparat til behandling af depression skal ændres til duloxetine. Vi har ikke fundet studier, der direkte beskæftiger sig med behandling af depression i almen praksis, men vores egen erfaring med præparatet er, at det kan være et godt alternativ, hvis der mangler respons på sertralin. Det kan ligeledes benyttes som førstevalg, hvis depressionen vurderes at være af sværere grad.

Det er den alment praktiserende læges pligt at være bekendt med og ansvarlig for behandlingen af patientens komorbiditeter. Her er det oplagt for den praktiserende læge at have in mente, om der er relevant smerteproblematik som gør, at duloxetine eventuelt kan være et bedre behandlingsvalg end sertralin.

Litteraturliste

1. Lægehåndbogen:

<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/psykiatri/tilstande-og-sygdomme/depressioner/depression/>

2. Sund hele livet – de nationale mål og strategier for folkesundheden 2002-10. Indenrigs- og Sundhedsministeriet, København. ISBN trykt version: 87-9022767-0, elektronisk version: 87-90227-69-7; 2002 Sep.

3. Audit Projekt Odense. Nordisk Audit om psykiske problemer i almen praksis. 1998.

4. Stephen Pilling, joint director¹, Ian Anderson, David Goldberg, Nicholas Meader and Clare Taylor, editor⁵,
BMJ 2009;339:b4108

5. Referenceprogram for unipolar depression hos voksne. ISBN elektronisk udgave (www.sst.dk): 978-87-76-573-6. ISBN trykt udgave: 978-87-7676-5743. Sundhedsstyrelsen, København; 2007 Nov.

6. The World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope. WHO; 2001.

7. Olsen LR, Mortensen EL, Bech P. Prevalence of major depression and stress indicators in the Danish general population. *Acta Psychiatr Scand* 2004 Feb;109(2):96-103.

8. Judd LL. The clinical course of unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1997 Nov;54(11):989-91.

9. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders – a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand* 2004 May;109(5):339-44.

10. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 1999 Jul;156(7):1000-6.

11. Praag, Hmv. Handbook of Biological Psychiatry. New York: Dekker, New York; 1979.

12. Alloy L, Riskind J. Cognitive Vulnerability to Emotional Disorder. Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, Mahwah, New Jersey; 2006.

13. Bostwick JM, Pankratz VS. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry* 2000 Dec;157(12):1925-32.

14. Robinson M, Oakes TM, Raskin J, Liu P, Shoemaker S, Nelson JC. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014 Jan;22(1):34-45.

15. David J. Goldstein, MD., Ph.D.; Craig Mallinckrodt, Ph.D.; Yili Lu, Ph.D.; and Mark A. Demitrack, M.D. *J Clin Psychiatry* 63:3 March 2002

16. Massimiliano Buoli, Claudia Cumerlato Melter, Alice Caldiroli and Carlo Altamura *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2015 30: 21-27

17. Michael J. Detke, Curtis G Wiltse, Craig H Mallinckrodt, Robert K McNamara, Mark A Demitrack and Istvan Bitter. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2004 Dec; 14(6):457-70.

18. Maurizio Fava, Michael J. Detke, Matteo Belastrieri, Fujun Wang, Joel Raskin and David Perahia. *J Psychiatr Res.* 2006 Jun;40(4):328-36.

19. Khan A, Brodhead AE., Schwartz KA, Kolts RL, Brown WA. Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol.* 2005