

Cymbaltas och Voxras plats i terapin

(Användning duloxetin och bupropion inom primärvården)

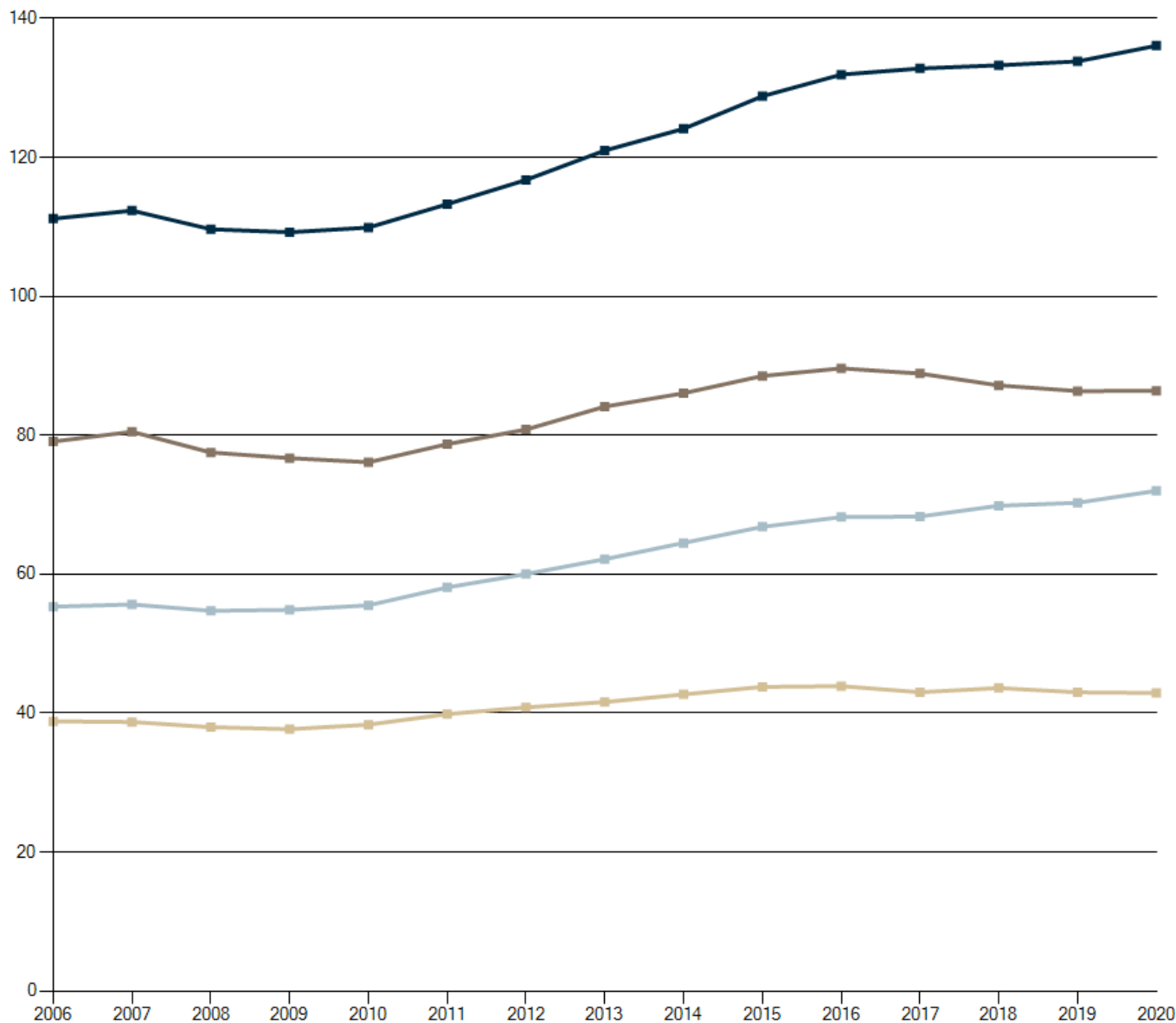
Skypeföreläsning 17/3 2021, Region Sörmland

Tomas Ljungberg, leg läk, doc, psyk NLN/KSK

(tomas.ljungberg@regionsormland.se)

SMS-frågor: 070-903 204 15 00

Läkemedelsstatistik, Patienter/1000 invånare, Södermanlands län, Ålder: 0-85+

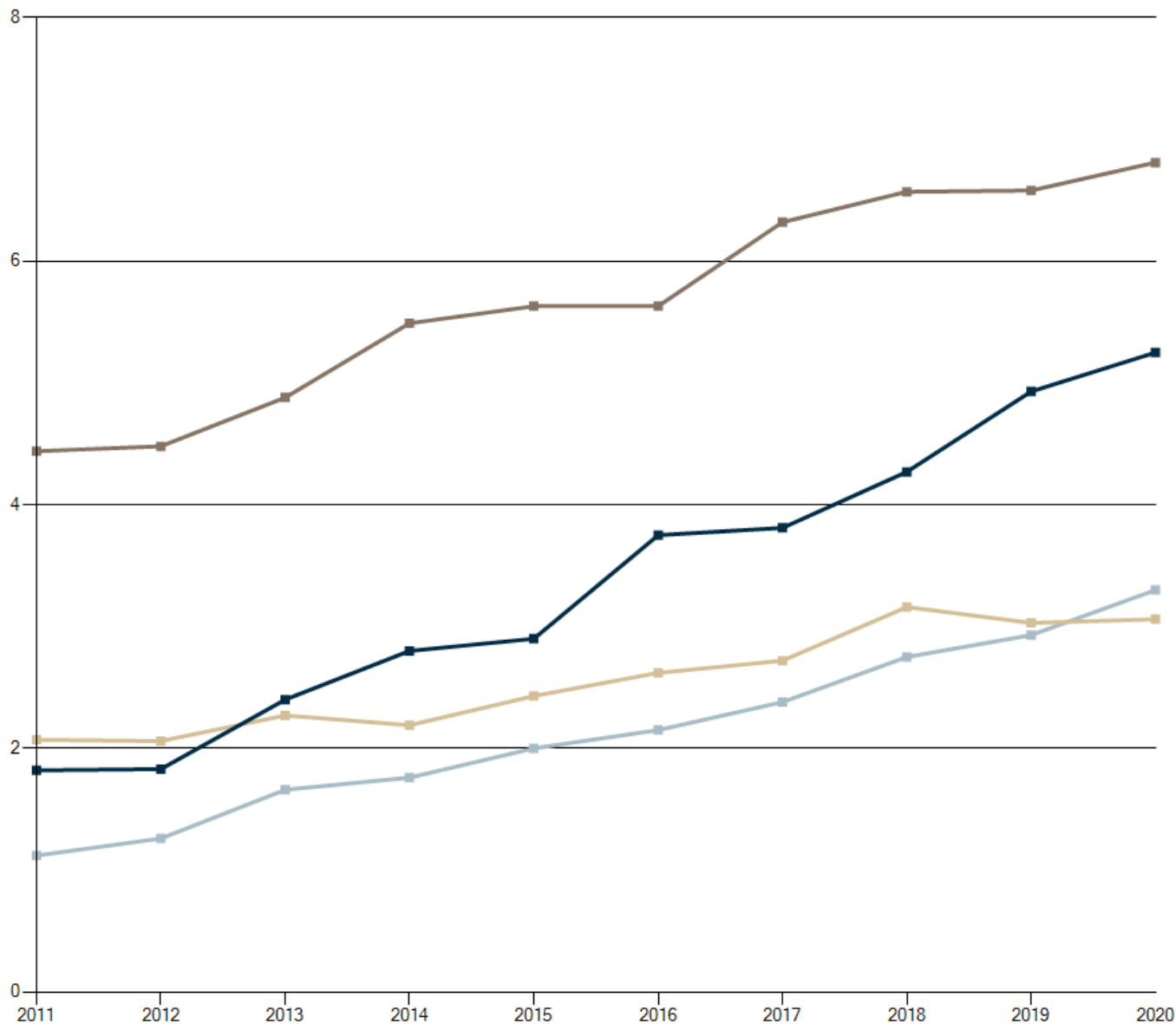


Antidepressiva,
kvinnor

SSRI,
kvinnor

Antidepressiva,
män

SSRI,
män



duloxetin,
kvinnor

bupropion,
kvinnor

bupropion,
män

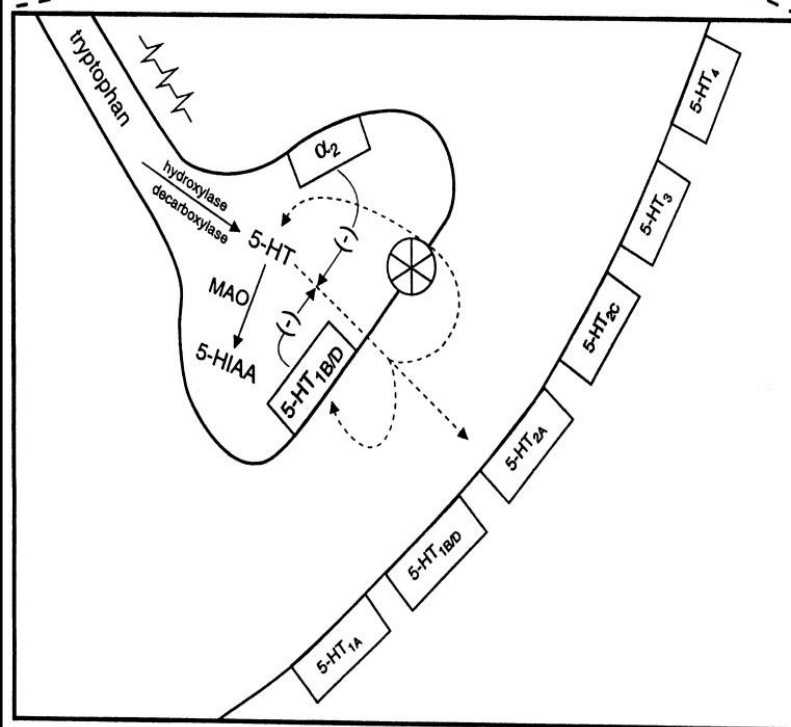
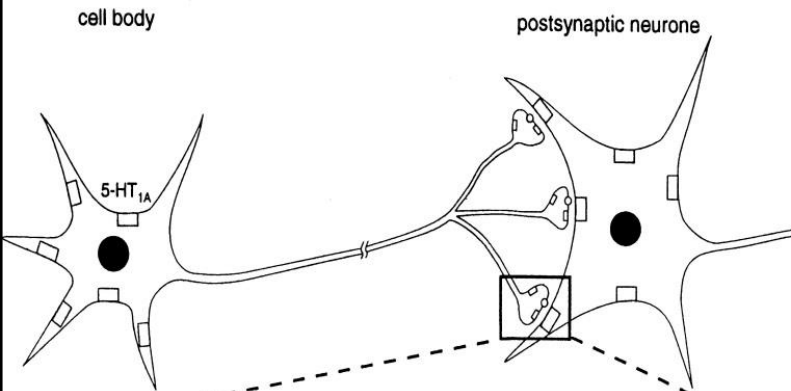
duloxetin,
män

Bakgrund/historik för antidepressiva läkemedel

- 1965 lanserades den s.k. "monoaminhypotesen" för affektiv sjukdom (Schildkraut) som bl.a. angav att depressiva symtom kan minskas om serotonerg och/eller noradrenerg transmission ökas med läkemedel.
- Denna teori gäller unipolär (egentlig) depression, inte bipolär depression, dvs. depression ingående i det s.k. bipolära spektrat, som behandlas annorlunda.

SMS-frågor: 070-903 204 15 00

Serotonin Selective Reuptake Inhibitors = SSRI



- 5-HT_{1A} antidepressiv effekt
ångestdämpning
- 5-HT_{1B/D} presynaptiska autoreceptorer
- 5-HT_{2A} sömnproblem
sexuella biverkningar
ångestförstärkning
hallucinationer/psykos
- 5-HT_{2C} viktreglering ? DA-systemet ?
- 5-HT₃ illamående
kräkningar
GI-störning
- 5-HT₆ påverkar kolinerg transmission ?
- 5-HT₇ Reglering av dygnsrytm ?

Verkningsmekanismer för antidepressiva läkemedel

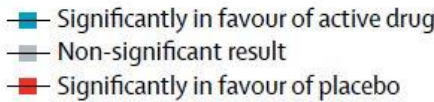
- Selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI) "SSRI"
 - Noradrenalin återupptagshämmare (NRI) reboxetin
 - Serotonin och noradrenalin återupptagshämmare (SNRI) venlafaxin
duloxetin ←
 - "Atypiska" antidepressiva (α_2 -receptorantagonist) mirtazapin
 - Rena enantiomerer av SSRI escitalopram
 - Serotoninantagonister och –upptagshämmare (SARI) vortioxetin
trazodone
 - Nya, selektiva och reversibla MAO-hämmare moclobemid
-
- Noradrenalin och dopamin återupptagshämmare (NDRI) bupropion ←
 - Påverkan på sömnregleringen (indirekt på serotonin) agomelatin

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

2018

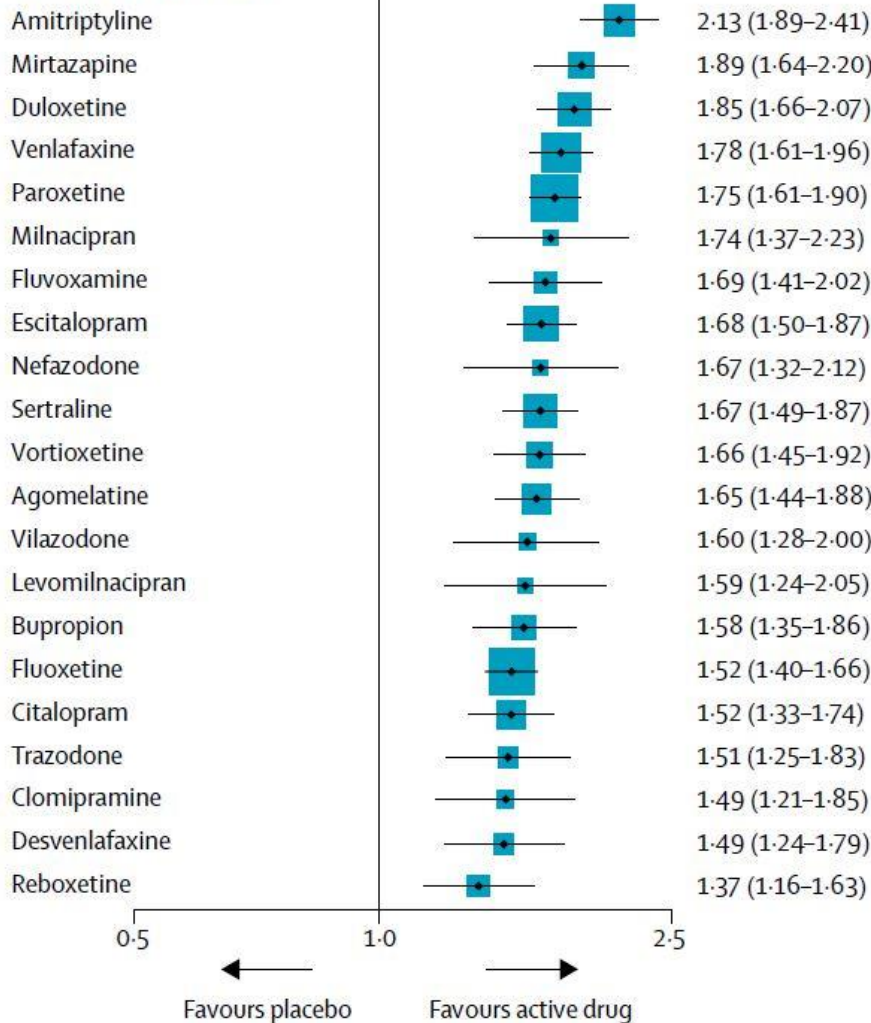
Andrea Cipriani, Toshi A Furukawa*, Georgia Salanti*, Anna Chaimani, Lauren Z Atkinson, Yusuke Ogawa, Stefan Leucht, Henricus G Ruhe, Erick H Turner, Julian P T Higgins, Matthias Egger, Nozomi Takeshima, Yu Hayasaka, Hissei Imai, Kiyomi Shinohara, Aran Tajika, John P A Ioannidis, John R Geddes

→
Active drug

A

 ■ Significantly in favour of active drug
 ■ Non-significant result
 ■ Significantly in favour of placebo

OR (95% CrI)

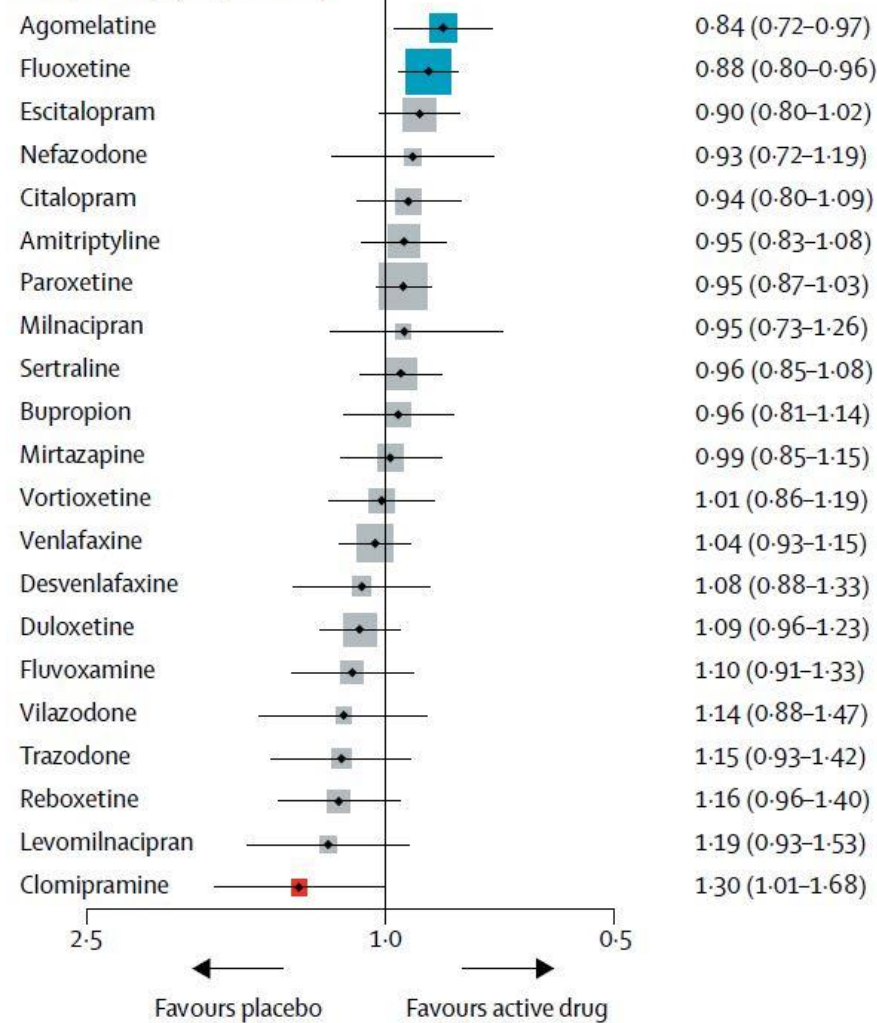
Efficacy (response rate)



B

OR (95% CrI)

Acceptability (dropout rate)



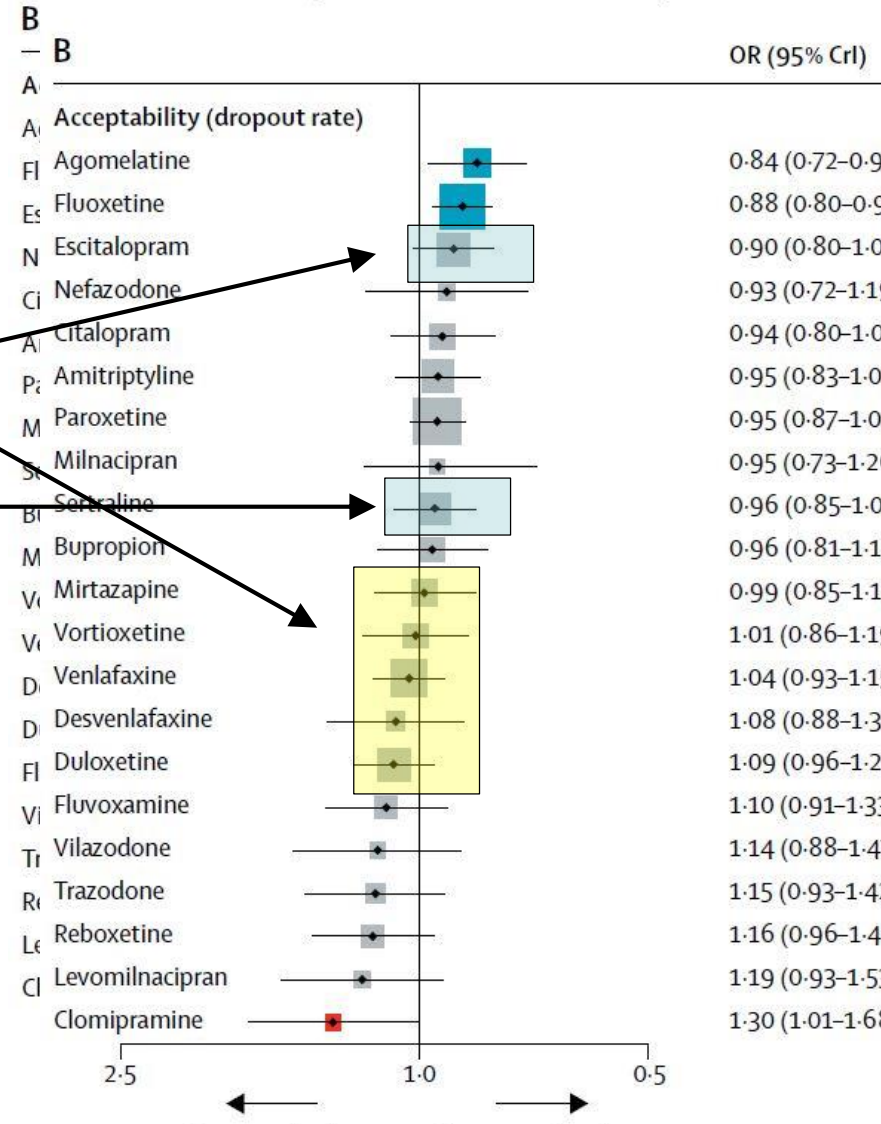
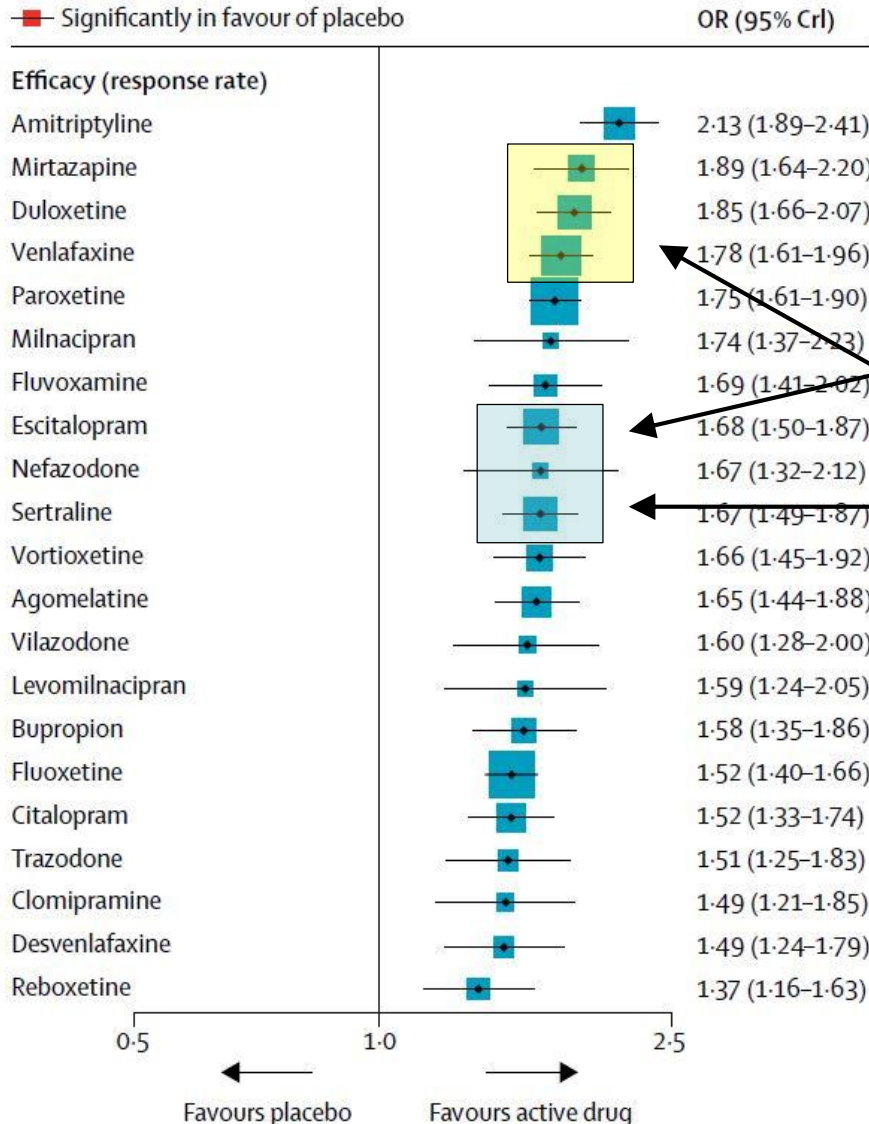
Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis

2018

Andrea Cipriani, Toshi A Furukawa*, Georgia Salanti*, Anna Chaimani, Lauren Z Atkinson, Yusuke Ogawa, Stefan Leucht, Henricus G Ruhe, Erick H Turner, Julian P T Higgins, Matthias Egger, Nozomi Takeshima, Yu Hayasaka, Hissei Imai, Kiyomi Shinohara, Aran Taiika, John P A Ioannidis, John R Geddes

A
 ■ Significantly in favour of active drug
 ■ Non-significant result
 ■ Significantly in favour of placebo

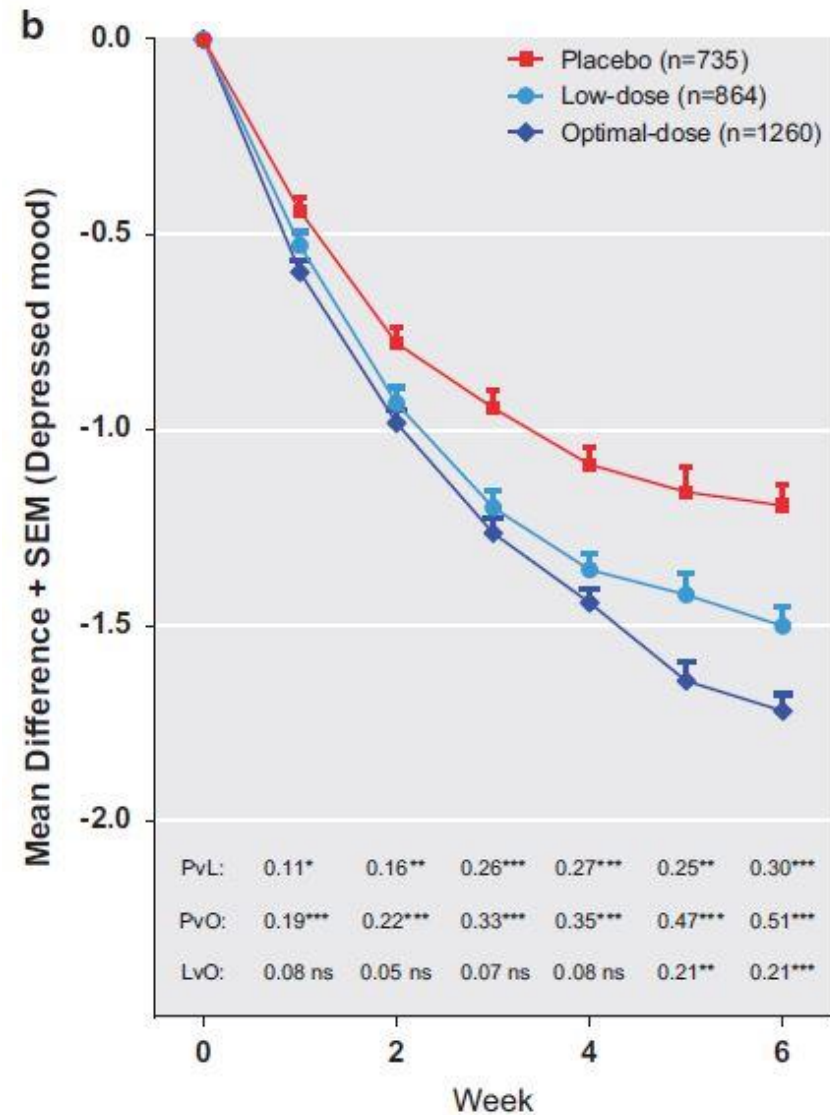
← Favours placebo Favours active drug →



ORIGINAL ARTICLE

A mega-analysis of fixed-dose trials reveals dose-dependency and a rapid onset of action for the antidepressant effect of three selective serotonin reuptake inhibitors

F Hieronymus¹, S Nilsson² and E Eriksson¹



SMS-frågor: 070-903 204 15 00

Läkemedelsbehandling av depression inom primärvården

1:a handsval sertralin (SSRI)
 escitalopram (SSRI)

2:a handsval byte till annat SSRI
 byte till SNRI (venlafaxin eller duloxetin)
 byte till mirtazapin
 tilllägg av mirtazapin till SSRI

Utvärdering efter 2 veckor:

- Om ingen effekt alls kan observeras – byt preparat
- Om viss men inte tillräcklig effekt kan observeras – öka dosen
- Om god behandlingseffekt kan observeras – fortsätt insatt behandling

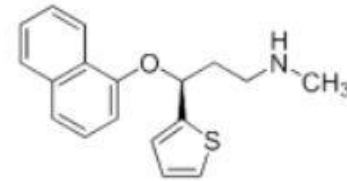
Utvärdering efter 4 veckor:

- Om fullgott behandlingssvar inte erhållits, trots dosökning, överväg byte till andrahandsval

Duloxetine

Kemiskt namn:

(S)-N-Metyl-3-(1-naftyloxi)-3-(2-tienyl)propanamin



- serotonin- och noradrenalin-återupptagshämmare
- metaboliseras via CYP1A2 och till del av CYP2D6
- metabolism påverkas av CYP1A2-hämmare och rökning (CYP1A2-induktion)
- indikationer är egentlig depression och generaliserat ångesttillstånd
- vanligaste rapporterade biverkningarna är huvudvärk, somnolens, illamående, muntorrhet
- påverkar ej QT-tid

Duloxetin eller venlafaxin

- båda är serotonin- och noradrenalin återupptagshämmare
- ungefär lika mycket biverkningar, men av olika slag
- duloxetin kan ge höjt blodtryck och takykardi, men ej lika uttalat/ofta som för venlafaxin

Duloxetin: Adekvat kontroll av blodtrycket rekommenderas därför, särskilt under den första behandlingsmånaden, hos patienter med känd hypertoni och/eller annan hjärtsjukdom.

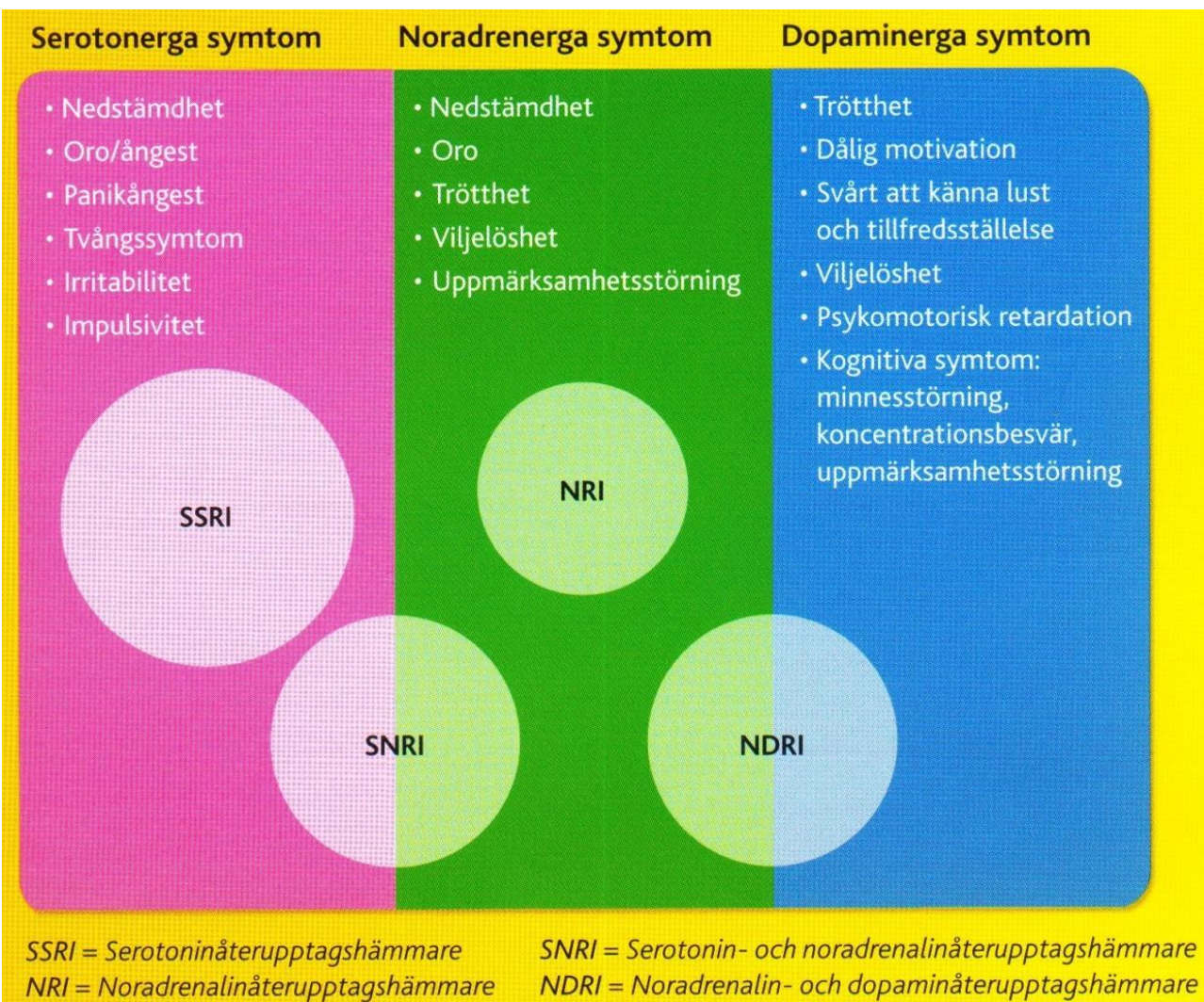
Venlafaxin: Alla patienter bör noggrant kontrolleras för högt blodtryck och befintlig hypertoni ska åtgärdas innan behandling inleds. Blodtrycket bör kontrolleras regelbundet, efter påbörjad behandling och efter dosökning.

- utsättningssymtom kan förekomma för båda, men är mindre uttalade för duloxetin

Teorin om s.k. ”dopaminerga depressioner”

Bupropion (Voxra) är ett NDRI-preparat, hämmar återupptag av såväl dopamin som noradrenalin

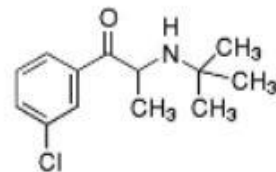
FASS 16/3 2021:
Subventioneras endast som ett andrahandsmedel för patienter som på grund av biverkningar inte tolererat och därmed inte nått behandlingsmålet med SSRI eller annat läkemedel mot depression.



Bupropion

Kemiskt namn:

2-[(1,1-Dimetyletyl)amino]-1-(3-klorofenyl)-1-propanon



- noradrenalin och dopamin-återupptagshämmare
- metaboliseras främst via CYP2B6, hämmar CYP2D6, har tre aktiva metaboliter, äv i högre konc än modersubstans
- indikationer är egentlig depression, INTE ångest
- kontraindikation är epilepsi eller krampanfall i anamnesen
- vanligaste rapporterade biverkningarna är huvudvärk, sömnsvårigheter, muntorrhet, gastro-intestinala problem

SMS-frågor: 070-903 204 15 00