

Antidepressiva ved depression hos ældre

Overlæge Nils Christian Gulmann

Århus Universitetshospital, Gerontopsykiatrisk Afdeling

Det er en fordom, at alderdommen er en tid med depression, en fordom, der også deles af læger og de ældre depressionsramte selv [1]. Alvorlige depressioner er ikke hyppigere hos gamle end hos yngre, selv om prævalensen er højere hos de allerældste og hos fysisk og cerebralt svækkede ældre [2]. Derimod er konsekvenser af depression særligt alvorlige i alderdommen. Ud over et voldsomt fald i livskvalitet fører depression til funktionssvækkelse, øget forbrug af sociale ydelser, flere indlæggelser også på somatiske afdelinger og en højere mortalitet, dels som følge af determinerede selvmord, og dels fordi overlevelsen falder ved samtidige legemlige sygdomme [3].

Prævalensen af depression ligger et sted mellem 2% og 4% og op til 20%, hvis lettere tilfælde medregnes (minor depression, dystymi). Kun mellem 10% og 20% af tilfældene bliver erkendt og behandlet [2, 4].

Omkring halvdelen til to tredjedele af de ældre profiterer af behandling med antidepressiva (AD), selv om svage ældre er mere udsatte for antikolinerge og kardiovaskulære bivirkninger. Risiko for bivirkninger og død har ført til, at gamle mennesker tidligere ofte blev ekskluderet i undersøgelser af AD's virkning, men forholdene er bedret, og behandlingseffekten af AD over for placebo ved den geriatriske depression har kunnet bedømmes i en tidligere Cochrane-analyse, hvor man fandt statistisk signifikant effekt [5].

I nærværende Cochrane-analyse [6] sammenlignes effekten af forskellige klasser af AD hos ældre patienter.

Cochrane-analysen og dens resultater

Analysen er baseret på søgning i databasen: The Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trial Register. Inkluderet er randomiserede kontrollerede undersøgelser (RCT), hvori man sammenligner mindst to AD ved behandling af patienter, som er 55 år eller derover eller beskrevet som ældre, gamle, senile eller geriatriske, og hos hvem diagnosen depression er stillet, uafhængigt af om der er benyttet standardiserede diagnosekriterier. Bipolære og demente, men ikke legemligt syge patienter er ekskluderet fra analysen.

I analysen sammenlignes hovedgrupper af AD. Inddelingen følger definitioner fra British National Formulary: tricykliske AD (TCA), TCA-lignende, selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI), monoaminoxidasehæmmere (MAOI) og atypiske AD.

Primære effektmål er dikotom data, helbredelse (*recovery*) versus ikkehelbredelse eller kontinuerlige data i form af ændringer målt på vurderingsskalaer, f.eks. Hamilton depression rating scale.

Som sekundære effektmål benyttedes antallet af patienter, som udgik, dels uafhængigt af årsag, dels som følge af bivirkninger, og som tertiært mål en sammenligning af ratio for bivirkninger af de benyttede AD-grupper. Bivirkninger er inddelt efter involverede organsystemer.

Der blev fundet 163 arbejder. I alt 29 undersøgelser fra perioden 1979-1999 kunne inkluderes, heraf 14 i effektanalysen, 23 i analysen af antallet af patienter, som udgik, og 20 i bivirkningsanalysen. De 29 arbejder var alle parallelgruppeundersøgelser. Der er oftest benyttet Diagnostic and Statistical Manual (DSM) III- eller DSM III revised (R)-kriterier for depression, men i tre undersøgelser var diagnosekriterierne for depression ikke anført. I kun ni undersøgelser indgik der 50 eller flere patienter i den enkelte behandlingsarm. Behandlingstiden var fra fire uger til 24 uger, oftest 4-8 uger. Materialet gav ikke mulighed for en statistisk sammenligning af den terapeutiske effekt mellem alle fem grupper af antidepressiva. Kun TCA og SSRI kunne sammenlignes, og der kunne ikke påvises forskel i behandlingseffekten. Cochrane-analysens vigtigste resultat er, at signifikant flere TCA-behandlede end SSRI-behandlede udgik (relativ risiko (RR): 1,24, konfidensinterval (KI) 1,04-1,47), og at flere også udgik på grund af bivirkninger (RR 1,30, KI 1,02-1,64). Materialet gav desuden mulighed for parvis sammenligning mellem TCA-lignende og SSRI, TCA og atypiske AD, TCA og MAOI, hvor der ikke kunne påvises forskel i behandlingsophør og behandlingsophør på grund af bivirkninger, bortset fra at flere patienter i TCA-behandling end patienter i MAOI-gruppen udgik.

Den kvalitative analyse af bivirkninger bygger ligeledes på parvis sammenligning mellem stofgrupper og viser, at TCA i højere grad end SSRI giver anledning til overhyppighed af mundtørhed og sedation. SSRI fører til gengæld til kvalme og tendens til opkastning. Der er stort set ikke forskel på bivirkninger af TCA og TCA-lignende farmaka. Derimod registreres der noget overraskende kun få tilfælde af hypotension og konfusion.

Cochrane-analysens styrker og svagheder

Styrken ligger i Cochrane-konceptet med en formentlig komplet opsporing af RCT inden for problemstillingen. Dog må det undre, at der ikke er medtaget arbejder efter 2000.

Svaghederne er meget åbenbare. Afgrænsningen ved 55 år er ikke velvalgt. Yngre ældre under 70 år med depression afviger i høj grad fra gamle patienter over 80 år i forbindelse med depression og cerebral patologi, ikke mindst cerebro-

Abstract

Antidepressants for depressed elderly

Mottram P, Wilson K, Strobl J

The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 1 (Status: New) Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD003491.pub2

This version first published online: 25 January 2006 in Issue 1, 2006

Date of Most Recent Substantive Amendment: 7 November 2005

This record should be cited as: Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD003491. DOI: 10.1002/14651858.CD003491.pub2.

Background

Depression is a relatively common experience in older adults. The syndrome is associated with considerable distress, morbidity and service commitment. Approximately two thirds of patients presenting with severe forms will respond to antidepressant treatment and the last twenty years has witnessed a great increase in the number of these drugs. Older, frail people are particularly vulnerable to side effects.

Objectives

The aims of this review were to examine the efficacy of antidepressant classes, to compare the withdrawal rates associated with each class and describe the side effect profile of antidepressant drugs for treating depression in patients described as elderly, geriatric, senile or older adults, aged 55 or over.

Search strategy

The Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register (CCDANCTR-Studies) was searched (2003-08-13). Reference lists of relevant papers and previous systematic reviews were hand searched for published reports and citations of unpublished studies.

Selection criteria

Only randomised controlled trials were included. Trials had to

compare at least two active antidepressant drugs in the treatment of depression.

Data collection and analysis

Reviewers extracted data independently. In examining efficacy, the reviewers assumed that people who died or dropped out had no improvement. Withdrawal rates irrespective of cause and specifically due to side effects were compared between drug classes. Relative risk (RR) for dichotomous data and weighted mean difference for continuous data were calculated with 95% confidence intervals (CI). Qualitative side effect data were reported in terms of ratios of side effects and percentage of patients experiencing specific side effects.

Main results

A total of 29 trials provided data for inclusion in the review. We were unable to find any differences in efficacy when comparing classes of antidepressants. However, as the trials contained relatively small numbers of patients, these findings may be explained by a type two error. Tricyclic antidepressants (TCAs) compared less favourably with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in terms of numbers of patients withdrawn irrespective of reason (RR: 1.24, CI 1.04, 1.47) and number withdrawn due to side effects (RR: 1.30, CI 1.02, 1.64). Subgroup analyses demonstrated that TCA related antidepressants had similar withdrawal rates to SSRIs irrespective of reason of withdrawal (RR: 1.49, CI 0.74, 2.98) or withdrawal due to side effects (RR: 1.07, CI 0.43, 2.70). The qualitative analysis of side effects showed a small increased profile of gastro-intestinal and neuropsychiatric side effects associated with classical TCAs.

Authors' conclusions

Our findings suggest that SSRIs and TCAs are of the same efficacy. However, we have found some evidence suggesting that TCA related antidepressants and classical TCAs may have different side effect profiles and are associated with differing withdrawal rates when compared with SSRIs. The review suggests that classical TCAs are associated with a higher withdrawal rate due to side effect experience, although these results must be interpreted with caution due to the relatively small size of the review and the heterogeneity of the drugs and patient populations.

vaskulære læsioner, kroniske legemlige lidelser og somatisk betinget funktionstab, hvilket i høj grad må formodes at farve patogenese, symptomprofil, behandlingsrespons og bivirkningsmønster. Selv om man i metodebeskrivelsen angiver at ville analysere 75+-årige selvstændigt, ledes der forgæves efter en så vigtig skelnen i resultatdelen.

De enkelte RCT er gennemgående små, og behandlings-

tiden var alt for kort i flere tilfælde. Der er ofte tale om ældre arbejder, som næppe lever op til moderne standarder for god klinisk praksis for sammenligninger af farmaka. Kun i få af undersøgelserne benyttede man *intention to treat* eller *last observation carried forward*, og som noget meget væsentligt var der sjældent tale om en systematisk registrering af bivirkninger. I gerontopsykiatrien er det et velkendt problem, at patienter

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

forveksler depressionssymptomer med bivirkninger og derfor ophører med behandlingen.

At målgruppen i de enkelte RCT er vidt forskellig: indlagte, ambulante, plejehjemsbeboere og frivillige som er fundet ved annoncering, og at der ikke er forsøgt en underinddeling af depressionstilfældene (f.eks. enkeltepisode, tilbagevendende depression, melankoliform eller psykotisk depression) forlener Cochrane-analysen med et naturalistisk klinisk præg, men er naturligvis sammen med de små patientpopulationer et problem med heterogenitet og risiko for type 2-fejl til følge.

Inddelingen af AD forekommer i høj grad at være problematisk. Specielt gruppen af TCA-lignende præparater og atypiske AD, hvor f.eks. henholdsvis maprotilin slås sammen med det svært sederende mianserin, og hvor venlafaxin, som er SSRI-lignende, grupperes med mirtazapin, som minder om mianserin.

Kliniske og videnskabelige perspektiver

I analysen påpeges en del af de ovenstående mangler i de refererede RCT, hvilket kan være en inspiration til, hvordan fremtidige undersøgelser af AD til ældre bør foretages.

Resultaterne af analysen er ganske i overensstemmelse med konsensus og klinisk praksis, hvad angår valg af præparater i gerontopsykiatrien, hvor det snarere end nogen afgørende forskel i effekt er bivirkningsprofilen, der styrer valget af AD til ældre. SSRI er førstevalg ved den geriatriske depression med mirtazapin som alternativ mulighed hos angstprægede eller søvnløse patienter eller en kombination af SSRI med mianserin. Mianserin ordineres sjældent i Danmark som monoterapi, men ved depression som et søvn-befordrende middel i kombination med SSRI.

TCA benyttes i mindre udstrækning i gerontopsykiatrien på grund af særlig risiko for ortostatisme og antikolinerge bivirkninger som hukommelsessvækkelse eller delirium [3].

Et kvalitativt og kvantitativt væsentligt problem ved behandling af ældre med AD er hyponatriæmi, en bivirkning som man først i de senere år er blevet opmærksom på, og som ikke er nævnt i Cochrane-analysen. AD-induceret hyponatriæmi rammer især ældre og viser sig klinisk ved træthed og til tider ved voldsomme og langvarige delirøse episoder [7]. Et andet problemfelt, som Cochrane-analysen ikke kan belyse, er underdiagnosticering og underbehandling af depression hos ældre [4, 8], og hvordan opsporing og behandling og efterfølgende forebyggelse bedst gennemføres. Resultater af kontrollerede undersøgelser af effekten af psykoterapi hos ældre er vekslende [9], og AD er et uundværligt led i behandlingen af den geriatriske depression.

Resultaterne af interventionsstudier tyder på, at optimale behandlingsforløb kræver en *shared care*-model med samarbejde mellem den primære og den sekundære sundhedssektor [10].

Depressionsbehandling bør ikke bygge på en passiv re-

ceptudskrivelse, og det gælder især behandling af den ældre patient [8].

Korrespondance: *Nils Christian Gulmann*, Gerontopsykiatrisk Afdeling, Århus Universitetshospital, DK-8240 Risskov. E-mail: Ng@psykiatri.aaa.dk

Antaget: 30. oktober 2006

Interessekonflikter: Forfatteren har tidligere modtaget honorar som foredragsholder for Lundbeck Pharma og Pfizer aps.

Litteratur

- Burroughs H, Lovell K, Morley M et al. "Justifiable depression": how primary care professionals and patients view late-life depression? *Fam Pract* 2006;23:369-77.
- Snowden J. Is depression more prevalent in old age. *Austral New Zealand J Psychiatry* 2001;35:782-7.
- Charney DS, Reynolds CF, Lewis L et al. Depression and bipolar support alliance consensus statement on the unmet needs in diagnosis and treatment of mood disorders in late life. *Arch Gen psychiatry* 2003;60:664-2.
- Kørner A. Forekomsten af depression hos 65-årige og derover i Karlebo Kommune [ph.d.-afhandling]. København FADLS Forlag, 1998.
- Wilson K, Mottram P, Sivananthan A et al. Antidepressants versus placebo for the depressed elderly. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001. Issue 1. Art. No.: CD00561. DOI: 10.1002/14651858. CD0051.
- Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006. Issue 1. Art. No.: CD003491. pub 2. DOI: 10.1002/14651858. CD003491. pub 2.
- Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxin: a retrospective controlled study in an inpatient unit. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:231-7.
- Chew-Graham C, Baldwin R, Burns A. Treating depression in late life. *Brit Med J* 2004;329:181-2.
- Reynold CF, Dew MA, Pollock BG et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Eng J Med* 2006;334:1130-8.
- Unützer J, Katon W, Callahan CM et al. Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting. *JAMA* 2002;288:2836-45.

Lægemiddelstyrelsen

Tilskud til lægemidler

Lægemiddelstyrelsen meddeler, at der pr. 2. juli 2007 ydes generelt tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

(G-03-GA-04) Bravelle injektionsvæske, Ferring Lægemidler A/S
 (C-09-DA-01) Cozaar Comp Forte tabletter*, Orifarm A/S
 (C-09-DA-01) Losazid tabletter*, Orifarm A/S
 (H-01-BA-02) Nocutil tabletter*, Medac
 (C-09-AA-05) Ramipril »Stada« tabletter*, PharmaCoDane ApS
 (M-01-AX-01) Relifex tabletter*, Orifarm A/S

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme.

Denne bestemmelse trådte i kraft den 2. juli 2007.

*) Omfattet af tilskudsprissystemet.