

## Folia Pharmacotherapeutica oktober 2020

Folia Ouderenzorg

**Werkzaamheid van antidepressiva bij ouderen: een systematische review en meta-analyse.**

Een systematische review en meta-analyse kon geen statistisch significant effect aantonen van antidepressiva (Selectieve Serotonine heropnameremmers (SSRI's) en serotonine- en noradrenale heropnameremmers (SNRI's)) bij 65-plussers met matig tot ernstige depressie. Er werd wel dubbel zo veel uitval vanwege ongewenste effecten gerapporteerd bij de gebruikers van de antidepressiva.

Mallery *et al.*<sup>1</sup> voerden een systematische review en meta-analyse uit van dubbelblinde, gerandomiseerde studies bij 65-plussers met matig tot ernstige depressie volgens DSM criteria waarin een antidepressivum (SSRI of SNRI) vergeleken werd met placebo. Negen studies (n=2.704, gemiddelde leeftijd tussen 71 en 82 jaar, studieduur meestal 8 weken) werden geïncludeerd in de meta-analyse. De onderzochte producten waren citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine en venlafaxine en het anxiolyticum buspiron (niet meer verkrijgbaar in België).

Er werd geen statistisch significant verschil gevonden in respons of remissie met de onderzochte producten ten opzichte van placebo. Respons werd gedefinieerd als minstens 50% verbetering op de *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) of de *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) of (sterk) verbeterd volgens de *Clinical Global Impression-Improvement Scale*; remissie werd gedefinieerd als geen depressie meer volgens HDRS of MADRS.



- Bestudeerde producten: buspiron (een anxiolyticum ook gebruikt als add-on therapie voor depressie, niet meer beschikbaar in België, n= 418), citalopram (n= 211), duloxetine (n= 217), escitalopram (n= 173), fluoxetine (n= 326) en venlafaxine (n= 104).
- Respons werd vastgesteld bij 45,3% in de groep met antidepressiva vergeleken met 40,5% in de placebogroep (RR 1,15 (95% BI 0,96 tot 1,37)).
- Remissie werd vastgesteld bij 33,1% in de groep met antidepressiva vergeleken met 31,3% in de placebogroep (RR 1,10 (95% BI 0,92 tot 1,31)).
- De hoge placeborespons, die ook gevonden wordt in studies bij andere populaties, is grotendeels te verklaren door de spontane verbetering van de depressie tijdens de studieperiode.

Nausea, moeheid, constipatie en duizeligheid werden vaker vermeld in de antidepressivagroep, wat problematisch kan zijn bij ouderen. Globaal was er in de studies dubbel zoveel uitval wegens ongewenste effecten in de groep die antidepressiva kreeg als met placebo.



- In de antidepressivagroep werd nausea vermeld in 14% van de gevallen versus 6,8% in de placebogroep (RR 2,26 (95% BI 1,42 tot 3,6); NNH (number needed to harm) 11 (95% BI 7 tot 30)).
- Uitval te wijten aan ongewenste effecten: 13% in de antidepressivagroep versus 5,8% in de placebogroep (RR 2,30 (95% BI 1,45 tot 3,63); NNH 14 (95% BI 10 tot 28)). Ongewenste effecten werden niet consequent gerapporteerd.

De meeste studies duren 8 weken, wat erg kort is, aangezien de tijd nodig voor een respons kan oplopen tot 12 weken<sup>4</sup>. De twee studies die langer duren (resp. 10 weken en 24 weken) vinden evenmin een effect.

Omdat ouderen met depressie en dementie mogelijk anders reageren op antidepressiva dan ouderen met depressie zonder dementie, werd ook een analyse uitgevoerd met de studies die ouderen met dementie excludeerden. Dit gaf een vergelijkbaar resultaat.



In de 4 studies die ouderen met dementie excluseren, wordt er geen significant verschil vastgesteld tussen antidepressiva en placebo, zowel wat betreft respons (RR 1,12 (95% BI 0,86 tot 1,46), p=0,38) als wat betreft remissie (RR 1,05 (95% BI 0,81 tot 1,37), p=0,72).

### Discussie:

De resultaten zijn gelijklopend aan de resultaten van de meta-analyse van Tedeschini et al. uit 2011<sup>2</sup> (zie in het Formularium Ouderenzorg), waarin geen statistisch significant effect werd vastgesteld van de verschillende types antidepressiva (waaronder ook TCA's) bij personen boven de 65 jaar. Wanneer in die meta-analyse gekeken werd naar personen boven de 55 jaar, werd wel een statistisch significant effect vastgesteld van antidepressiva. Dat kan erop wijzen dat antidepressiva minder werkzaam zijn bij personen boven de 65 jaar.

De auteurs van deze nieuwe meta-analyse hadden de intentie om de resultaten na te gaan van de studies met antidepressiva bij oudere fragiele personen. Ze vonden echter geen studies die alleen 'frail elderly' bestudeerden en hebben daarom studies geïncludeerd waarin fragiele ouderen sterk vertegenwoordigd zijn. Het betreft vooral studies met patiënten met hartfalen en met de ziekte van Parkinson. In beide groepen kon men geen effect van antidepressiva vinden. In het Tijdschrift voor geneeskunde werd reeds vroeger gewezen op het depressie-*frailty*-fenotype<sup>3</sup>. Die term staat voor een klinisch kwetsbare groep van ouderen, met gedeelde symptomen tussen depressie en kwetsbaarheid, namelijk weinig energie, gewichtsverlies, psychomotorische vertraging en een verlaagd activiteitsniveau. Antidepressiva hebben geen bewezen effect bij het depressie-*frailty*-syndroom<sup>3</sup>. Zeker bij "kwetsbare ouderen" (*frail elderly*) is er overlapping van symptomen met depressie, wat mogelijk leidt tot overdiagnosticeren van depressie in deze populatie. Dit is dan ook de conclusie van de auteurs van deze nieuwe meta-analyse. Overdiagnostiek veroorzaakt meer ongewenste bijwerkingen van de antidepressiva, in het bijzonder bij fragiele ouderen, waarbij bovendien blijkt dat antidepressiva niet werkzamer zijn dan placebo.

### Conclusie:

Volgens deze meta-analyse zijn antidepressiva niet werkzamer dan placebo bij 65-plussers met matig tot ernstige depressie. Dit confronteert ons opnieuw met een groot gebrek aan goede studies over depressie bij ouderen, zeker bij "frail elderly". Resultaten van onderzoek bij volwassenen, waarbij ouderen en zeker 80-plussers meestal uitgesloten worden, kunnen niet zomaar geëxtrapoleerd worden.

**Standpunt van het BCFI:** vooraleer een medicamenteuze aanpak op te starten bij depressie dient steeds een afweging gemaakt van de baten en de risico's, des te meer bij kwetsbare ouderen.

### Bronnen

- 1 Mallery L, MacLeod T, Allen M et al. Systematic review and meta-analysis of second-generation antidepressants for the treatment of older adults with depression: questionable benefit and considerations for frailty. BMC Geriatrics 2019;19:306. doi: <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1327-4>.
- 2 Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N, et al. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. J Clin Psychiatry 2011;72:1660-8. doi: 10.4088/JCP.10r06531.
- 3 Van Damme A, Petrovic M. Depressie en kwetsbaarheid op oudere leeftijd : een overzicht. Tijdschrift voor Geneeskunde 2017;73:1531-7. <http://hdl.handle.net/1854/LU-8542181>
- 4 Folia Pharmacotherapeutica. Depressie bij volwassenen: een aanbeveling voor goede medische praktijkvoering en een meta-analyse. Folia Pharmacotherapeutica juli 2018;45:1-5. <https://www.bcfi.be/nl/articles/2935?folia=2933>

## **Colofon**

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### **Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)**

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### **Verantwoordelijke uitgever:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.