

SSRI og moderat depression

Er der evidens for brug af SSRI ved moderate
depressioner?

Et litteraturstudie

Af:

Vicky Andersen og Joan Vesterager Holm

Indledning

Depression er en sygdom man kan dø af! Hos 60 % af selvmordsofre kan man retrospektivt stille en depressions diagnose [9].

Sygdommen dækker over et spektrum af lidelser omfattende alt fra relativt lette tilstande til svær livstruende sygdom.

Ifølge WHO er depression placeret på 4. pladsen over de 10 sygdomme i verden, som giver anledning til det største tab af livskvalitet og leveår. [9]

En dansk spørgeskemaundersøgelse har vist en forekomst af depression på ca. 3 %, det betyder at der til hver en tid er ca. 150.000 danskere med symptomer på depression. [9]

Depression er en sygdom, som ofte recidiverer, iflg. Referenceprogram for unipolar depression hos voksne [9], er der ca. 60 % risiko for en ny depressiv episode, når man tidl. har haft en depressiv episode. Har man haft 2 depressioner er risikoen for en ny depressiv episode ca. 80 %

I 2003 var 336.377 personer i behandling med antidepressiva i Danmark, og forbruget af antidepressiva var 50,9 definerede døgndoser (DDD)/1000 indb./døgn med en samlet omsætning på 676 mio. kr. Til sammenligning var forbruget i Sverige 61,3 DDD/1000 indb./døgn samme år.

[12][10] Antallet af antidepressiva brugere har været stigende gennem de sidste mange år. I 2011 var der mere end 50 procent flere brugere pr. indbygger end 10 år tidligere. I 2011 stagnerede antallet af brugere dog, idet antallet var på niveau med antallet i 2010 [16]

Ovenstående indikerer at lidelsen er hyppig. Den medfører stor lidelse for den enkelte og de pårørende og giver samtidig store omkostninger for samfundet. Dette bl.a. pga. sygemeldinger, førtidspensioner og tilskud til medicinsk behandling.

Vi skal som behandlere være gode til at finde/ genkende depressionssymptomer og dernæst tilpasse behandlingen til den enkelte patient. En metaanalyse fra 2010 belyser problemet med diagnosen af depression. Man finder at det kun er i 1 ud af 3 tilfælde at praktiserende læger stiller den korrekte diagnose vedr. mild depression. Hvad det betyder rent praktisk er dog usikkert, da nogle af de ptt. som ikke bliver diagnosticerede finder hjælp andre steder eller bedres spontant [15].

Dansk Psykiatrisk Selskab har netop derfor udarbejdet et referenceprogram der indeholder systematiske retningslinjer, der sikrer læger, sygeplejersker, psykologer og patienters valg af hensigtsmæssig undersøgelse, diagnostik, behandling og pleje af unipolær depression hos voksne over 18 år [9].

Med udgangspunkt i engelske NICE guidelines [11] og svenske SBU-rapporter [10] understreger man vigtigheden i at kunne stille den rigtige diagnose og dernæst bedømme sværhedsgraden. Her anbefales bla. brug af ICD-10 og Hamilton score. Udfra sværhedsgraden vælges behandlingen. Som supplerende rating scale kan MDI anvendes, da dette korrelerer til pt.s. egen oplevelse af sværhedsgraden [13].

HAM-D17:

Let depression: 13-17 -watchfull waiting eller støttende samtaler. Terapi.

Moderat depression:18-24 -SSRI. Terapi.

Svær depression: 25-52 -SSRI. Terapi.

Disse behandlinger er førstevalg ved ikke-indlagte patienter.

DSAM's vejledning om diagnostik og behandling af unipolær depression anbefaler ligeledes brug af ICD-10 og HAM-D17 eller HAM-D6, yderligere anbefales MDI. Denne tager udgangspunkt i ICD-10 kriterierne og giver et talmæssigt udtryk for sværhedsgraden. En score på 20 svarer til en HAM-D17-score på 18 [13].

Referenceprogrammet blev udgivet i Nov. 2007. DSAM's vejledning blev udgivet i 2010, efter en litteratursøgningsperiode fra juni 2005- september 2008. Hvordan er det gået siden da? – viser forskningen fortsat at man skal behandle moderat depression med SSRI?

Vi ønsker ud fra et litteraturstudie at belyse den foreliggende evidens for anvendelse af SSRI ved moderate depressioner.

Metode

Vi vil foretage et litteraturstudie og har søgt på PubMed på MeSH-ordene: major depressive disorder, serotonin reuptake inhibitors, primary care og placebo effect. Dette giver mellem 1441 og 53 relaterede artikler. Vi indsnævrede søgningen ved at filtrere på "abstract available", "free full text available", "humans" og "english".

Efterfølgende gennemgik vi overskrifterne på disse hits og frasorterede artikler som omhandlede "adolescents", "youth", "elderly", "suicide", "recurrent depression" og de som drejede sig om gravide og ptt. med betydende co-morbiditet (f.eks. AMI, andre sværere psykiske sygdomme) Vi valgte desuden primært at se på artikler, som havde anvendt Hamiltons Depressionsskala (HAM-D) som rating skala.

Desuden søgte vi på "related citations" på bl.a. " Antidepressants versus placebo for depression in primary care" som er et Cochrane review og fandt yderligere nogle artikler, som kunne besvare vores forskningsspørgsmål. Vi lagde vægt på, at der var tale om reviews, RCT eller metaanalyser Efter at have gennemlæst abstracts sorterede vi yderligere, så vi til sidst havde 7 artikler at arbejde med, som kunne belyse vores forskningsspørgsmål.

Disse artikler er bl.a. reviews og randomiserede kontrollerede forsøg vedr. brug af antidepressiva til behandling af moderat til svær depression, og vi har valgt at fokusere på brug af SSRI-præparater. Data blev analyseret ved grundig og kritisk gennemlæsning af artiklerne og sammenholdt mhp. diagnose (moderat depression), effektmål, varighed af studierne, patient-populationen og anden støttende behandling (f.eks. psykologisk intervention)

Som supplerende baggrundsmateriale anvendte vi DSAM's vejledning: " Unipolær depression, diagnostik og behandling", NICE-guidelines vedr. behandling af depression, Sundhedsstyrelsens "Referenceprogram for unipolær depression hos voksne, SBU-rapporten "Behandling af depressionssjukdomar" og Sundhedsstyrelsens KUMTV baseret på SBU-rapporten. Desuden har vi set på Institut for Rationel Farmakoterapi's nationale rekommandation for behandling af depression. Dette mhp. at tilegne os den aktuelle viden om behandling af moderat depression, og for at vurdere, om der er kommet nyere undersøgelser frem, som kan ændre på de aktuelle anbefalinger.

Resultater.

Vi fandt 7 forskellige artikler (Tabel 1), som levede op til vores krav om relevans, sprog og studiepopulation.

Tabel 1.

| Forfatter | Antal ptt. | Sympt. | Diagnose | Baseline | Outcome | Analyse | Varighed |
|--------------|------------|--------|----------|--|---------------|---------|----------|
| Kirsch [1] | 5133 | | | HDRS 17-30,5 (drug) | HDRS | Meta | 4-8 uger |
| | | | | HDRS 17,4-28,9 (placebo) | | | |
| Fournier [2] | 718 | | | HDRS 10-39 | HDRS | Meta | >6 uger |
| Deshauer [4] | 1299 | | | HDRS \geq 15 MADRS \geq 10 | HDRS MADRS | Review | 6-8 mdr |
| M-Wallis[5] | 151 | 4 uger | GP's | HDRS 18,5-22,1 | HDRS | RCT | 52 uger |
| Kendrick [6] | 220 | 8 uger | GP's | HDRS 12-19 | HDRS | RCT | 26 uger |
| Arrol [7] | 2283 | | GP's | Major depr. ICD / DSM MADRS < 30 | HDRS MADRS | Review | 6-8 uger |
| Thase[8] | 1357 | | | MADRS > 30 | MADRS | Review | 8 uger |

I Deshauer et al [4][2008] gennemgås 6 studier af 6 – 8 mdr. s varighed, 1299 ptt. med moderat til svær depression, som er blevet randomiseret til antidepressiv behandling med et SSRI-præparat eller til placebo. Diagnosen var stillet ud fra DSM-IV, DSM-III eller revideret udgave af DSM-III. Det primære effektmål er respons på behandling, som defineres som en reduktion på 50 % på depressions-score (Hamilton eller MADRS), remission som defineres som 7 eller under på Hamiltons Depressionsskala og antal dropouts som mål for toleransen af behandlingen (bivirkninger mm.) Deltagerne i studiet er aldersmæssigt mellem 18 og 89 år, rekrutteret fra ambulante psykiatriske klinikker, private forskningsklinikker, almenmedicinske afdelinger eller via offentlig annoncering.

Man finder dropout rater på gennemsnitligt 48 % og ingen statistisk signifikant forskel mellem ptt. som modtog SSRI eller placebo (OR 0,87, 95 % CI 0,67-1,14).

Mht. respons på behandling (50 % reduktion på score i forhold til baseline) finder man via en pooled analyse at SSRI er signifikant bedre end placebo ved 6 – 8 mdr. (OR 1,66, 95 % CI 1,11-4,08). Analyse af subgrupper viser, at der er statistisk signifikant forskel hos ptt. i beh. med SSRI i forhold til placebo, såfremt de ikke har co-morbiditet (OR 2,13, 95 % CI 1,11-4,08), mens det modsatte gør sig gældende hos ptt. med co-morbiditet (OR 1,32, 95 % CI 0,84-2,06) Fig. 3 i (4) Remission defineres som Hamilton under eller lig med 7, data kunne findes i 4 studier. Overordnet set er der ikke signifikant forskel på SSRI eller placebo mht. remission (OR 1,46, 95 % CI 0,92-2,32). Man finder dog hos ptt. uden co-morbiditet en signifikant højere remissionsrate når de behandles med SSRI (OR 2,06, 95 % CI 1,41-3,01)Fig. 4 i [4]

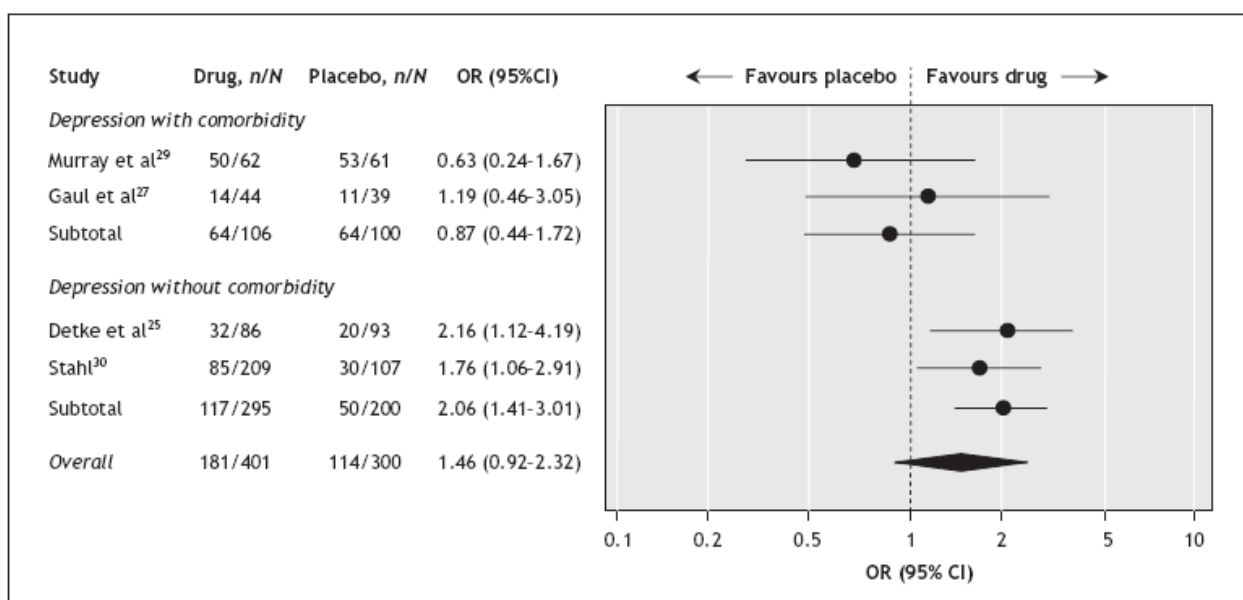


Figure 4: Pooled analysis of remission (score of 7 or below on the Hamilton rating scale for depression) in 4 classic randomized controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with major depression. The vertical line represents no difference between compared treatments.

De sekundære effektmål var livskvalitet (quality of life) Data kunne ikke pooler, da der blev anvendt mange forskellige målemetoder, og resultaterne varierede fra studie til studie. Generelt fandt man dog, at SSRI forbedrede livskvaliteten efter 6 – 8 mdr., men man fandt ingen data mht. tilbagevenden til arbejde.

I Kendrick et al [6][2009] fortages et randomiseret kontrolleret studie i England mhp. at bestemme effekten af SSRI + støttende behandling fra de praktiserende læger versus støttende behandling alene. Varigheden er 26 ugers followup og der indgår 220 ptt. Man tager udgangspunkt i mild til moderat depression, vurderet ud fra Hamilton. HDRS mellem 12 – 19 og denne gruppe blev delt i

HDRS 12 – 15 og HDRS 16 – 19. Diagnosen blev stillet af praktiserende læger, som var blevet specialuddannet i at anvende HDRS. Ptt. blev rekrutteret fra almen praksis, symptomvarighed mindst 8 uger.

Ptt. blev randomiseret til hhv. SSRI + støttende behandling fra de praktiserende læger og støttende behandling fra de praktiserende læger alene. Begge grupper kunne frit henvises til psykolog, motion ell. andet. Der blev foretaget baseline vurdering ved inklusion i studiet med HDRS og ptt. blev fulgt med konsultationer ved uge 2, 4, 8 og 12. Ved uge 12 og uge 26 foretog man igen HDRS i begge grupper.

Det primære effektmål er reduktion i HDRS. Man foretog desuden måling v.hj.a. The Beck Depression Inventory for at undgå bias hos lægen. Man sætter remission til 7 eller under på HDRS, klinisk relevant respons svarede til en reduktion på 50 % på HDRS målt ved uge 12 og uge 26.

Man ønskede desuden at se på eventuelle prædiktorer for reduktion i HDRS, f.eks. alder, køn, etnicitet, civilstatus, bolig, arbejde mm.

Man finder ved uge 12, at der er statistisk signifikant forskel mellem grupperne på HDRS til fordel for de grupper som både får SSRI og støttende behandling. ARR for remission = 17,2 %

Det samme gør sig gældende ved uge 26. ARR for remission = 18,1 % Man finder NNT 6 ved uge 12 (95 % CI 4-26) og NNT 6 ved uge 26 (95 % CI 3-31), dette for personer som får remission. Dog finder man kun differencer i HDRS på henholdsvis 2,4 point ved 12 uger og 1,7 point ved 26 uger, dette defineres ud fra NICE ikke som klinisk signifikant.

Man finder at arbejdsløshed er en negativ prædiktor for remission. Positive "life events" under behandlingen, kan virke som moderator for remission. Mange fysiske symptomer ved baseline forudsagde en mindre ændring i HDRS, men man fandt dog stadig effekt.

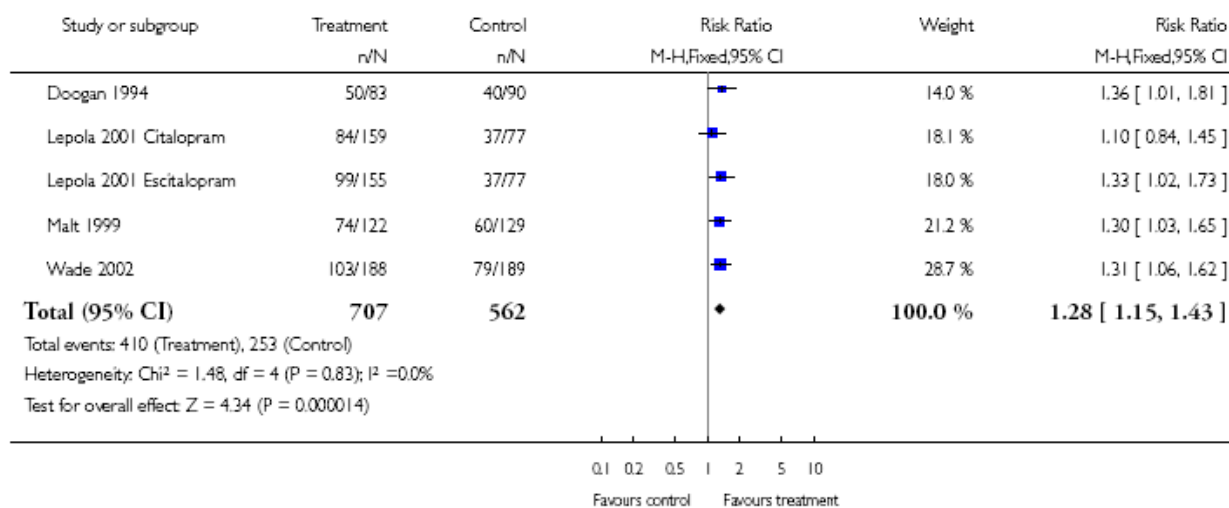
Arroll et al [7][2009] har foretaget et Cochrane review mhp. antidepressiva vs. placebo mod depression behandlet i primær sektor. Man gennemgår forskellige databaser mhp at finde artikler på emnet. Det drejer sig om ptt. under 65 år, effektmål måles i ændringer i HDRS eller MADRS. Diagnosen er stillet ud fra ICD eller DSM. Studierne var kortvarige 6-8 uger, man finder RR på 1,28, (95 % CI 1,15-1,43) for SSRI vs. placebo. NNT mellem 7 og 8.

Analysis 2.1. Comparison 2 SSRIs versus placebo, Outcome 1 Clinical response at post-treatment.

Review: Antidepressants versus placebo for depression in primary care

Comparison: 2 SSRIs versus placebo

Outcome: 1 Clinical response at post-treatment



Antidepressants versus placebo for depression in primary care (Review)

52

Man finder statistisk signifikant effekt af behandling med SSRI, data omhandler Major depression (moderat + svær depression). Den kliniske effekt er ikke beskrevet.

Mynors-Wallis et al [5][2000] fortæller et studie som sammenligner ”problem solving treatment” kombineret med SSRI og SSRI eller ”problem solving treatment” alene givet af læge eller forskningssygeplejerske. Studiet foretages i England, pt. alder mellem 18 – 65 år, alle med moderat depression ud fra HDRS (13 eller højere), symptomvarighed mindst 4 uger. Primære effektmål er reduktion i HDRS ved 6, 12 og 52 uger. Man tilbyder ptt. i alle 4 grupper 6 konsultationer over 12 uger, de som både får SSRI og terapi tilbydes 6 konsultationer hos lægen ang. den medikamentelle behandling og 6 konsultationer hos en forskningssygeplejerske vedr. terapien. Det primære effektmål bliver vurderet af to erfarne forsknings-interviewere ud fra HDRS og der anvendes desuden 2 undersøgelser, som pt. selv udfylder. HDRS på 7 eller under tolkes som remission, 8-12 tolkes som delvis remission og HDRS på 13 eller over tolkes som ingen remission. I alt deltager 151 ptt. Der findes ikke signifikant forskel mht. fx alder, køn på de som vælger at deltage og de som ikke ønsker at deltage i studiet.

116 ptt. (77 %) fuldfører studiet.

Table 2 Mean scores on four main outcome scales at baseline and 6, 12, and 52 weeks after treatment

| Outcome measures (No for whom data available) | Mean scores (95% CI) | | | | P value |
|---|----------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|---------|
| | Problem solving (GP) | Problem solving (nurse) | Medication alone | Combination | |
| Hamilton rating scale for depression: | | | | | |
| Baseline (151) | 20.5 (18.9 to 22.1) | 20.5 (19.1 to 21.9) | 20.2 (19.1 to 21.4) | 19.8 (18.5 to 21.1) | 0.90 |
| 6 weeks (139) | 12.7 (10.4 to 15.1) | 10.4 (8.1 to 12.8) | 10.7 (8.2 to 13.2) | 10.8 (8.5 to 13.1) | 0.48 |
| 12 weeks (135) | 8.5 (5.8 to 11.2) | 8.7 (6.1 to 11.3) | 6.2 (3.7 to 8.6) | 7.5 (5.2 to 9.9) | 0.47 |
| 52 weeks (113) | 5.8 (2.7 to 8.8) | 5.9 (3.4 to 8.3) | 7.2 (5.1 to 9.2) | 5.7 (3.4 to 7.9) | 0.77 |
| Beck depression inventory: | | | | | |
| Baseline (151) | 29.1 (26.4 to 31.8) | 30.3 (27.9 to 32.8) | 30.2 (27.7 to 32.7) | 30.0 (27.3 to 32.6) | 0.89 |
| 6 weeks (142) | 19.7 (16.2 to 23.2) | 16.1 (12.5 to 19.6) | 15.1 (10.9 to 19.3) | 16.3 (12.9 to 19.7) | 0.30 |
| 12 weeks (135) | 12.2 (8.3 to 16.2) | 13.0 (9.4 to 16.7) | 11.8 (7.8 to 15.8) | 9.3 (6.6 to 12.0) | 0.51 |
| 52 weeks (113) | 9.6 (4.6 to 14.7) | 11.5 (6.8 to 16.2) | 11.5 (6.9 to 16.2) | 8.6 (5.3 to 11.9) | 0.71 |
| Clinical interview schedule: | | | | | |
| Baseline (151) | 29.6 (27.4 to 31.9) | 28.6 (26.6 to 30.7) | 29.3 (27.3 to 31.2) | 29.0 (26.5 to 31.5) | 0.93 |
| 6 weeks (139) | 19.0 (15.4 to 22.7) | 16.4 (12.7 to 20.0) | 14.0 (10.1 to 17.9) | 14.0 (10.8 to 17.3) | 0.16 |
| 12 weeks (135) | 12.4 (8.1 to 16.6) | 11.9 (8.2 to 15.7) | 9.8 (6.1 to 13.5) | 9.6 (6.3 to 12.9) | 0.62 |
| 52 weeks (n =113) | 8.2 (3.8 to 12.5) | 8.6 (4.6 to 12.6) | 11.5 (7.3 to 15.6) | 9.7 (5.9 to 13.6) | 0.65 |
| Social adjustment scale: | | | | | |
| Baseline (151) | 2.8 (2.6 to 2.9) | 3.0 (2.9 to 3.1) | 2.9 (2.7 to 3.0) | 2.9 (2.7 to 3.1) | 0.17 |
| 6 weeks (139) | 2.3 (2.2 to 2.5) | 2.4 (2.2 to 2.6) | 2.3 (2.0 to 2.5) | 2.3 (2.1 to 2.5) | 0.90 |
| 12 weeks (127) | 2.1 (1.8 to 2.3) | 2.2 (2.0 to 2.4) | 2.0 (1.8 to 2.3) | 1.9 (1.7 to 2.1) | 0.38 |
| 52 weeks (105) | 1.8 (1.6 to 2.0) | 2.0 (1.8 to 2.2) | 2.1 (1.8 to 2.3) | 1.9 (1.7 to 2.1) | 0.40 |

Table 3 Number (%) of patients recovered at end of treatment (12 weeks) and at 52 week follow up

| Recovery | Problem solving (GP) | | Problem solving (nurse) | | Medication alone | | Combination | |
|-------------------------------------|----------------------|----------|-------------------------|----------|------------------|----------|-------------|----------|
| | 12 weeks | 52 weeks | 12 weeks | 52 weeks | 12 weeks | 52 weeks | 12 weeks | 52 weeks |
| Recovered (Hamilton \leq 7) | 20 (51) | 24 (62) | 22 (54) | 23 (56) | 24 (67) | 20 (56) | 21 (60) | 23 (66) |
| Partially recovered (Hamilton 8-12) | 5 (13) | 6 (15) | 6 (15) | 8 (20) | 4 (11) | 9 (25) | 5 (14) | 5 (14) |
| Not recovered (Hamilton \geq 13) | 14 (32) | 9 (23) | 13 (32) | 10 (24) | 8 (22) | 7 (19) | 9 (26) | 7 (21) |

Alle 4 grupper har effekt af behandling, men der findes ikke statistisk signifikant forskel på de 4 grupper ved uge 6, 12 og 52. Man konkluderer derfor, at der er effekt af behandling og at der ikke er forskel på om der gives SSRI alene, eller SSRI + ”problem solving”, eller ”problem solving” alene givet af læge eller sygeplejerske.

Kirsch et al [1] [2008] foretager en metaanalyse af relationen mellem depressions sværhedsgrad og effekt af antidepressiv medicin.

Hypotese: SSRI er effektiv til behandling af svært deprimerede patienter, men ikke til moderat deprimerede patienter.

Kirsch et al. tager udgangspunkt i komplet data (publicerede/ upublicerede) indrapporteret til US Food and Drug Administration(FDA) for 4 antidepressive medikamenter, alle SSRI.

35 randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier alle godkendt af FDA blev inkluderet.

Patienterne var alle diagnostiserede unipolær depression ud fra DSM kriterier.

Studierne forløb over 4-8 uger, 33 studier: 6 uger.

I stort set alle studier var patienterne – ikke indlagte patienter.

Patienterne blev vurderet /scoret ved HDRS hver uge.

3292 patienter i medicin gruppen. 1841 patienter i placebo gruppen.

Effektmål: forskel i HDRS i de to grupper.

Undersøgelsen viser et vægtet gennemsnits forskel på 9,60 points HDRS i medicin gruppen og 7,80 i placebo gruppen. Forskellen mellem de to grupper er 1,80 HDRS.

Denne forskel er i sig selv statistisk signifikant, men Kirsch et al. vurderer ud fra NICE-kriterierne at der ikke er tale om klinisk signifikans. Skulle dette være gældende ville det kræve en forskel i HDRS på 3 point.

Ved stigende sværhedsgrad af depression viser undersøgelsen dog øget forskel mellem de to grupper. Således findes klinisk signifikans for medicinsk behandling ved HDRS over 28. Kirsch et al fremhæver at denne signifikans ikke er et billede på øget respons på den medicinske behandling, men derimod et fald i respons på placebo behandling.

Studiet konkluderer at der ikke er evidens for at behandle moderat deprimerede med SSRI.

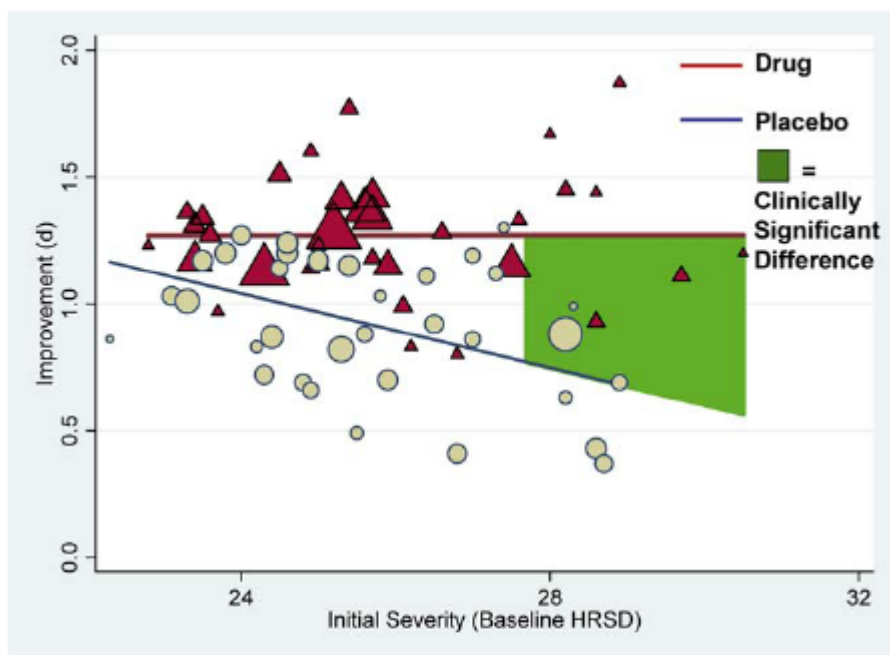


Figure 3. Mean Standardized Improvement as a Function of Initial Severity and Treatment Group, Including Only Trials Whose Samples Had High Initial Severity

Drug improvement is portrayed as red triangles around their solid red regression line and placebo improvement as blue circles around their dashed blue regression line; the green shaded area indicates the point at which comparisons of drug versus placebo reach the NICE clinical significance criterion of $d = 0.50$. Plotted values are sized according to their weight in analyses.

doi:10.1371/journal.pmed.0050045.g003

Kirsch et al er efterfølgende blevet kritiseret på bl.a. denne sidste konklusion. Psykiater R. H McAllister-Williams udtaler: forskellen mellem placebo og medicin HDRS er netop medicinens terapeutiske effekt. Derfor er det ikke afgørende om forskellen udgøres af en stigning i medicin gruppen eller et fald i placebo gruppen.

Yderligere finder man i undersøgelsen et højt placebo respons. Dette kan muligvis forklares ud fra hvordan man typisk hverver patienter til amerikanske studier finansierede af medicinalindustrien. Patienter inviteres ved annoncering og man kunne derfor forvente at patienter ville score højere på HDRS i håb om at blive inkluderet i studiet.

En randomiseret kontrolleret undersøgelse er et eksperimentalt værktøj som bruges til at teste en hypotese. Den er ikke designet til at vurdere/ graduere klinisk effekt– nul hypotese: ingen forskel på medicin og placebo.

Et andet kritikpunkt der er vigtigt at forholde sig til er de 35 inkluderede studiers HDRS baseline, altså den gennemsnitlige sværhedsgrad af depression ved studiernes start. Kun 2 studier ud af 35 har

HDRS mindre end 23. Seks studier ligger mellem 23-24 HDRS. Disse ligger altså i den høje ende af skalaen for moderat depression. Kirsch et al har ikke undersøgt patienter der repræsenterer hele skalaen for moderat depression og kan derfor ikke konkludere noget generelt om denne gruppe. Placebo washout, hvor andelen af patienter, der reagerer på placebo inden for 14 dage ekskluderes fra studiet, påvirker resultatet således andelen af placebo responders bliver underestimeret.

Fournier et al [2] [2010] foretager en metaanalyse, hvor de ligeledes ønskede at undersøge relationen mellem effekt af antidepressiva og depressionens sværhedsgrad.

Hypotese: forskellen mellem antidepressiva- og placebo effekt vil øges med stigende sværhedsgrad af depression.

6 randomiserede placebo kontrollerede studier på antidepressiva godkendt af FDA blev inkluderet.

Alle patienter var >18 år og ikke-indlagte patienter.

Studierne forløb over min.6 uger.

Patienterne blev vurderet ved HDRS ved begyndelsen og afslutningen af behandlingsperioden.

Ingen placebo washout periode.

434 patienter i medicin gruppen og 284 patienter i placebo gruppen.

3 studier anvendte tricykliske antidepressiva. 3 studier anvendte SSRI.

HDRS "baseline" varierede fra 10 – 39.

Undersøgelsen har data på patient-niveau, og der analyseres på forskellig vis. Der kigges på grupper inddelt på tværs af studierne ud fra HDRS baseline.

HDRS < 18 (n=180) d=0,11 95 % CI, -0,18 - 0,41. NNT: 16

HDRS 19 -22(n=255) d=0,17 95 % CI, -0,08 – 0,43 NNT: 11

HDRS >23 (n=283) d=0,47 95 % CI, 0,22 – 0,71 NNT: 4

Grupper inddelt efter medikament, lavest antal dropouts og "completers only"

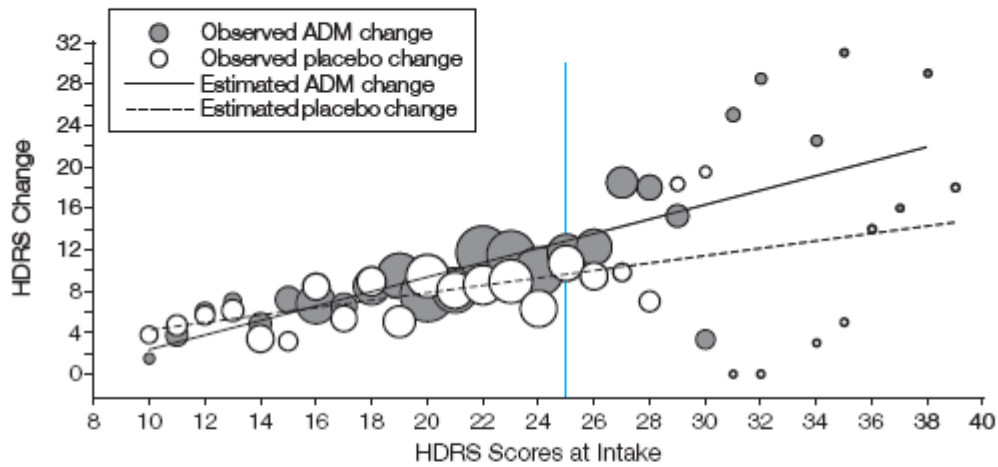
Alle analyser viser statistisk signifikant forskel på stigende sværhedsgrad og behandlingseffekt.

Man finder medicinsk behandling bedre end placebo, og ud fra NICE effektmål er der klinisk signifikans, ved HDRS over eller lig med 25 (d=0,53; 95 % CI, 0,19 – 0,86)

Ved HDRS over eller lig med 27 ses større effekt (d=0,81; 95 % CI, 0,30-1,32)

Det konkluderes at effekt af antidepressiv medicin er en lineær funktion af depressionens sværhedsgrad.

Figure 2. Observed and Estimated Change in HDRS Scores Following Treatment With ADM and Placebo



Circles represent observed (raw) mean change in depressive symptoms from intake to the end of treatment at each initial Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) score for both the antidepressant medication (ADM) and placebo conditions. The size (area) of the circles is proportional to the number of data points that contributed to each mean. Regression lines represent estimates of change in depression symptoms from intake to end of treatment for ADM and placebo conditions as a function of baseline symptom severity. These regression lines were estimated from a model of the baseline severity \times treatment interaction, controlling for the effects of the study from which the data originated. The National Institute for Clinical Excellence threshold for clinical significance (an HDRS point difference ≥ 3) was met for intake HDRS scores of 25 or greater, indicated by the blue line.

Diskussion.

Generelt findes i studierne at HDRS reduceres både for pt. som får SSRI, placebo eller støttende behandling i form af ”problem solving” eller ”supportive care” (støttende samtaler / konsultationer hos pt. s praktiserende læge).

Artiklerne finder typisk statistisk signifikant effekt af SSRI, men kun ved øget sværhedsgrad svt.

HDRS omkring 24 – 25 findes klinisk signifikant effekt af SSRI [2]. I [4] finder man ikke

signifikant forskel mellem placebo og SSRI, når der er tale om ptt. med co-morbiditet.

Kirsch et al finder klinisk signifikant effekt af SSRI ved HDRS 28 eller derover, dette vil man i Danmark definere som en svær depression.

Øges effekten af antidepressiva ved stigende sværhedsgrad? Kirsch et al finder ikke øget effekt af SSRI ved øget sværhedsgrad, men tolker forskellen mellem placebo og effekt af SSRI som udtryk for faldende effekt af placebo ved øget sværhedsgrad. Fournier et al finder øget effekt af både SSRI og placebo ved øget sværhedsgrad.

I nogle af de øvrige artikler studeres sammenhængen mellem øget sværhedsgrad og effekt af SSRI ikke, man konkluderer blot at der for gruppen moderat depression er statistisk signifikant effekt.

Når vi vil danne os et overblik over hvilket baseline Hamilton niveau der er undersøgt for, møder vi problemer. I nogle af studierne angives ikke en numerisk værdi for HDRS, men pt. er blot diagnosticerede med moderat / major /severe / very severe depression. Vi kan heraf ikke se om pt’erne ligger i den høje eller lave ende af moderat depression. Hos Kirsch et al er kun 2 studier ud af 35 med HDRS mindre end 23. 6 studier ligger mellem 23-24 HDRS. Disse ligger altså i den høje ende af skalaen for moderat depression. Fournier et al repræsenterer bedre skalaen for moderat depression.

Det er vigtigt for kvaliteten af studiet at diagnosen og sværhedsgrad er konstateret ved rutinerede og faglig kompetente personer.

I enkelte af studierne [6] [5] foretages baseline-vurdering af HDRS af specialuddannede læger (GP’s) eller forskningsinterviewere, i andre studier er det mere uklart hvem der har stillet diagnosen, hvilket åbner op for bias. De studier hvor man har inklusions minimum score er der risiko for at henvisende enhed (egen læge, forskningsinterviewere) scorer HDRS højere mhp. at få pt. inkluderet i studiet. Bias kan også forekomme i de tilfælde hvor forsøgspersonerne er fundet ved

hjælp af offentlig annoncering, hvilket er typisk for studier foretaget i USA og ofte studier støttet af medicinalindustrien.

Det gælder generelt for studierne, at der er stor placebo-effekt, Kirsch et al taler om placebo-effekt helt op til 80 %, dette er bl.a. påvirkeligt af ovenstående.

Et argument der trækker den anden vej er at studierne, dog ikke Fournier et al, anvender wash-out periode, hvor man i 14 dage giver hele studiepopulationen placebo og derefter sorterer dem fra, som får respons. Dette kan give bias i forhold til at SSRI kan komme til at se ud til at være mere effektivt end hvis man havde undladt wash-out og andelen af placebo-responders bliver underestimeret

I et af studierne [6] finder man variation i deltagelsen i studierne. I Liverpool fandt man, at ptt. ikke var så tilbøjelige til at deltage i randomiseret studie mhp. SSRI vs. ”supportive care” og man tilskriver det en meget stor tilgængelighed til terapi hos psykologer, da ventetiden på psykologisk behandling kun var få dage modsat flere mdr. i fx London-området. Dette antyder, at såfremt der er nemt tilgængelige alternativer til medicinsk behandling vil dette foretrækkes af en del ptt
I DSAM [13] er behandlingsoplægget samtaleterapi og evt. medicinsk behandling ved moderat depression.

I Referenceprogrammet [9] fremhæves det med begrundelse i NICE-guidelines at pt. med moderat depression bør tilbydes antidepressiv behandling før der tilbydes psykologisk behandling. Dette er dog begrundet ud fra utilstrækkelig tilgængelighed af psykoterapi og af økonomiske årsager.

Nogle studier[1] [2] [8] har kort followup, typisk 6 uger og antallet af dropouts er højt. Man tolker det i studierne som et udtryk for toleransen af behandlingen, uden det dog er efterprøvet nærmere i de fleste undersøgelser.

Enkelte undersøgelser anvender spørgeskemaer til pt. mhp. sekundære effektmål i form af livskvalitet [5] mm. Dette styrker studierne, da variationen kommer til at ligge hos pt. og ikke hos forsker / læge. Desværre anvender de forskellige studier meget varierende mål for livskvalitet, hvilket gør det svært at sammenligne effekterne. Der findes ikke solide brugbare data for fx. tilbagevenden til arbejde. Man fokuserer meget på rating scales, hvor man kan kvantificere effekten af behandlingen.

I [3] problematiseres der desuden over RCT's styrke, da ”disse studier er et eksperimentelt værktøj til testning af hypoteser, de er ikke designet til at vurdere klinisk effekt.” Begrebet ”klinisk effekt” er interessant. Det kan diskuteres hvor stor en ændring i HDRS der kræves for at pt. får en subjektiv

effekt. Dette er ikke belyst i artiklerne, og der kræver et helt andet set-up i studierne for at kunne afgøre dette. Undersøgelser med andre effektmål end HDRS, hvor man f. eks fokuserer på livskvalitet, sygefravær mm. vil kunne belyse depression fra en anden vinkel.

Yderligere synes der at mangle undersøgelser, hvor man ser på subgrupper indenfor moderat depression og deres effekt af SSRI. Placebo effekten er stor og mere fremtidig forskning omkring hvad effekten er udgjort af kunne ligeledes være interessant.

Vi skal holde os for øje at undersøgelserne er gruppe-baserede og ikke nødvendigvis kan trækkes ned på individ-niveau.

Depressionsdiagnosen stilles udelukkende på symptomer uden hensyntagen til mulige årsager eller udløsende faktorer.

Det er derfor alt afgørende at den enkelte praktiserende læge udnytter sit kliniske skøn, er opdateret på kliniske retningslinjer, og ud fra det kendskab, han/hun i forvejen har til patienten tilrettelægger en individuel behandlingsplan.

Alt i alt kan vi ud fra artiklerne og studierne konkludere at der overordnet set findes evidens for brug af SSRI ved moderat depression. Dog ses det at såfremt man deler gruppen moderat depression op i undergrupper ud fra HDRS findes der kun evidens for klinisk signifikant effekt ved HDRS på 24 og derover, hvilket er i den svære ende af moderat depression.

Kilder

[1] [Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration.](#)

Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT.
PLoS Med. 2008 Feb;5(2):e45. doi: 10.1371/journal.pmed.0050045.

[2] [Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis.](#)

Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, Fawcett J.
JAMA. 2010 Jan 6;303(1):47-53. doi: 10.1001/jama.2009.1943. Review.

[3] Do antidepressants work? A commentary on "Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration" by Kirsch et al. [McAllister-Williams RH](#)

[4] [Selective serotonin reuptake inhibitors for unipolar depression: a systematic review of classic long-term randomized controlled trials.](#)

Deshauer D, Moher D, Fergusson D, Moher E, Sampson M, Grimshaw J.
CMAJ. 2008 May 6;178(10):1293-301. doi: 10.1503/cmaj.071068. Review

[5] [Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care.](#)

Mynors-Wallis LM, Gath DH, Day A, Baker F.
BMJ. 2000 Jan 1;320(7226):26-30.

[6] [Randomised controlled trial to determine the clinical effectiveness and cost-effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors plus supportive care, versus supportive care alone, for mild to moderate depression with somatic symptoms in primary care: the THREAD \(THREshold for AntiDepressant response\) study.](#)

Kendrick T, Chatwin J, Dowrick C, Tylee A, Morriss R, Peveler R, Leese M, McCrone P, Harris T, Moore M, Byng R, Brown G, Barthel S, Mander H, Ring A, Kelly V, Wallace V, Gabbay M, Craig T, Mann A.
Health Technol Assess. 2009 Apr;13(22):iii-iv, ix-xi, 1-159. doi: 10.3310/hta13220.

[7] [Antidepressants versus placebo for depression in primary care.](#)

Arroll B, Elley CR, Fishman T, Goodyear-Smith FA, Kenealy T, Blashki G, Kerse N, Macgillivray S.
Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD007954. doi: 10.1002/14651858.CD007954. Review.

[8] [Assessing the 'true' effect of active antidepressant therapy v. placebo in major depressive disorder: use of a mixture model.](#)

Thase ME, Larsen KG, Kennedy SH.
Br J Psychiatry. 2011 Dec;199(6):501-7. doi: 10.1192/bjp.bp.111.093336.

[9] Referenceprogram for unipolar depression hos voksne, Sundhedsstyrelsen 2007.

[10] Behandling av depressionssjukdomar – en systematisk litteraturoversikt. SBU 2004.

[11] Depression. The treatment and management of depression in adults. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.

[12] Sundhedsstyrelsen: Kommentering af: Behandling af depressionssjukdomar. En systematisk litteraturoversikt. Volym 1-3. Statens beredning för medicinsk utvärdering. 2005

[13] Unipolar depression, diagnostik og behandling. Dansk Selskab for almen medicin 2010.

[14] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961;4:53–61.

[15] [Can general practitioners identify people with distress and mild depression? A meta-analysis of clinical accuracy.](#)

Mitchell AJ, Rao S, Vaze A.

J Affect Disord. 2011 Apr;130(1-2):26-36. doi: 10.1016/j.jad.2010.07.028. Epub 2010 Aug 13.

[16] http://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyheder/2012/~/_media/Indhold/DK%20-%20dansk/Aktuelt/Nyheder/AD_rapport_generel_2012_ver6.ashx

Studieprotokol.

Titel:

SSRI-præparater og moderat depression

Forskningsspørgsmål:

Er der evidens for brug af SSRI-præparater ved behandling af moderat depression?

Spørgsmålet søges belyst ved et litteraturstudie.

Baggrund:

Ifølge WHO er depression placeret på 4. pladsen over de 10 sygdomme i verden, som giver anledning til det største tab af livskvalitet og leveår. (WHO-report 2001. Mentalt health: New understanding, new hope. WHO; 2001)

En dansk spørgeskemaundersøgelse har vist en forekomst af depression på ca. 3 %, det betyder at der til hver en tid er ca. 150.000 danskere med symptomer på depression. (Kilde 6 i DSAM's vejledning)

Depression er en sygdom, som ofte recidiverer, iflg. Referenceprogram for unipolar depression hos voksne, er der ca. 60 % risiko for en ny depressiv episode, når man tidl. har haft en depressiv episode. Har man haft 2 depressioner er risikoen for en ny depressiv episode ca. 80 %

Dette betyder at lidelsen er hyppig og medfører stor lidelse for den enkelte og de pårørende og store omkostninger for samfundet. Dette bl.a. pga. sygemeldinger og medicinsk behandling.

I 2003 var 336.377 personer i behandling med antidepressiva i Danmark¹, og forbruget af antidepressiva var 50,9 definerede døgndoser (DDD)/1000 indb./døgn med en samlet omsætning på 676

mio. kr. Til sammenligning var forbruget i Sverige 61,3 DDD/1000 indb./døgn samme år (5). (SST KUMTV)

I Danmark er SSRI-præparater indiceret til behandling af moderat til svær depression. Vi ønsker derfor ud fra et litteraturstudie at belyse om der findes evidens for behandling af moderat depression med SSRI. Vi tager udgangspunkt i moderat depression idet det typisk er i de tilfælde, vi møder i vores hverdag som praktiserende læger, hvor vi i vores kliniske hverdag kan være i tvivl om vi skal behandle med SSRI.

Formål:

At undersøge den foreliggende evidens for anvendelse af SSRI ved moderate depressioner

Materiale og metode:

Der er tale om et litteraturstudie, vi har søgt på PubMed, samt SST's KUMTV vedr. depression, DSAM's vejledning og de referencer, som er beskrevet i disse artikler. På PubMed er der søgt på MESH-ordene "Depression" AND "SSRI". Dette gav 3871 resultater, der blev filtreret på artikler under 5 år, på engelsk, omhandlende "humans", abstract available" og "free full text". Dette gav 175 artikler. Artikler omhandlende børn, adolescents og ældre blev frasorteret. Abstracts blev gennemlæst og yderligere sorteret. Derefter havde vi 7 artikler, som så interessante ud. Vi har desuden brugt DSAM's vejledning for unipolar depression, SBU-rapport: Behandling av depressionssjukdomar, Referenceprogram for unipolar depression hos voksne, SST KUMTV på SBU-rapporten,

Vi vil forsøge at belyse forskningsspørgsmålet ud fra disse artikler og vejledninger. Vi vil vurdere på disse artikler ved at læse dem kritisk og sammenligne resultaterne.