

Zijn antidepressiva zinvol bij patiënten met dementie en depressie?

Referentie

Dudas R, Malouf R, McCleery J, Denning T. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 8. DOI: 10.1002/14651858.CD003944.pub2

Duiding

Kirsten Catthoor, psychiater-psychotherapeut ZNA PZ Stuivenberg

Klinische vraag

Wat is bij personen met dementie en depressie het effect en de veiligheid van antidepressiva in vergelijking met placebo op vlak van depressieve symptomen en remissie?

Achtergrond

Zowel dementie als depressie zijn frequent voorkomende psychiatrische syndromen en komen daarom vaak samen in ‘dubbeldiagnose’ voor (1). Wanneer demente patiënten een depressie doormaken, heeft dit een nadelige impact op de levenskwaliteit, de functionele en psychische beperkingen, alsook op de mortaliteit (2). Het is vaak moeilijk om een onderscheid te maken tussen stemmingsklachten die het gevolg zijn van een depressieve ziekte of inherent zijn aan het dementieel beeld. Bij bejaarde personen met een ernstige depressie kan er zelfs sprake zijn van ‘pseudodementie’ (3). Patiënten met een voorgeschiedenis van meerdere ernstige depressieve episodes op latere leeftijd zouden ook meer risico hebben om een vorm van dementie te ontwikkelen (4). Ontkenning en cognitieve beperkingen bemoeilijken de diagnose van depressie bij patiënten met dementie. Bovendien ziet men bij toenemende dementie een verschuiving van de symptomatologie naar meer non-verbale signalen, zoals aanklampend en veeleisend gedrag (5). Daarnaast komen concentratiemoeilijkheden en anhedonie als symptomen zowel bij depressie als bij dementie voor. Het is wegens al deze redenen dan ook vaak moeilijk om de diagnose van depressie te stellen bij demente patiënten. Veel gebruikte depressieschalen neigen tot overschatting en gestructureerde interviews tot onderschatting van de prevalentie van depressie bij personen met dementie. Los van dit alles worden antidepressiva frequent gebruikt bij demente patiënten met depressieve symptomen. Een eerder uitgevoerde systematische review van 2011 kon de effectiviteit van antidepressiva in deze patiëntenpopulatie echter niet aantonen (6,7).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- ALOIS, databank van de Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, opgebouwd uit een maandelijkse search in MEDLINE, Embase, Cinahl, PsycInfo, Lilacs, UMIN (Japans clinical-trialregister), ICTRP/WHO-portaal (met onder meer ClinicalTrials.gov, ISRCTN, en het Chinese, Iraanse, Duitse en Nederlandse studieregister); een 3-maandelijkse search in Cochrane Library’s Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) en een 6-maandelijkse search in ‘grijze’ literatuurbronnen zoals ISI Web of Knowledge, Conference Proceedings; geraadpleegd op 16 augustus 2017
- aangevuld met: advies van experts in ouderenpsychiatrie, databanken van grote farmaceutische bedrijven voor extra informatie over studies naar hun producten, referentielijsten van gevonden studies en reviews.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies met een duur van minstens 4 weken; studies met elk antidepressivum opgenomen in de 73^{ste} editie van het British National Formulary (2017)
- exclusiecriteria: studies zonder randomisering of concealment of allocation; studies met adjuvante middelen zoals lithium, met combinatietherapie, met antipsychotica
- uiteindelijke inclusie van 10 RCT's; meestal van korte studieduur (gemiddeld 12 weken), één studie van 24 weken en één studie van 39 weken; tricyclische antidepressiva (TCA's) werden onderzocht door 3 oudere studies, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) door 4 studies, een monoamineoxidase (MAO)-inhibitor, een serotonine- en noradrenaline-heropnameremmer (SNRI) door telkens 1 studie; in 1 studie vergeleek men enerzijds een SSRI en anderzijds mirtazapine met placebo; 7 studies gebruikten de therapeutische doses van antidepressiva terwijl men in 3 studies een lagere dosis van antidepressiva hanteerde.

Bestudeerde populatie

- 1 592 deelnemers (24 tot 726 deelnemers per studie) met dementie volgens de DSM-IV (8), NINCDS-ADRDA- (9) en ICD-10- (10) criteria en als comorbiditeit depressie volgens internationaal aanvaarde diagnostische criteria (DSM IV-criteria in 7 studies); patiënten met dementie en emotionele stoornissen of gedragsproblemen zonder depressie werden uitgesloten; de gemiddelde leeftijd bedroeg 70,8 tot 80 jaar; de gemiddelde MMSE-score varieerde van 16,9 tot 23,2.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: effect op depressie (enerzijds gemeten op basis van depressieschalen en anderzijds op basis van klinische respons of remissie volgens duidelijke criteria)
- secundaire uitkomstmaten: effect op cognitief functioneren (gemeten met gevalideerde psychometrische testen), op dagelijks functioneren (gemeten met gevalideerde meetinstrumenten), op kwaliteit van leven (gemeten met gevalideerde meetinstrumenten); alsook tolerantie voor antidepressiva (gemeten op basis van studie-uitval) en veiligheid (gemeten op basis van incidentie van ongewenste effecten)
- pooling van resultaten uit gelijkaardige studies met een fixed effects model of - indien statistische heterogeniteit aangetoond - met een random effects model
- subgroepanalyse naargelang de gebruikte klasse van antidepressiva
- sensitiviteitsanalyse van studies die de **Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD)** gebruikten en van studies die intention-to-treat-resultaten rapporteerden.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaten:
 - geen statistisch significant effect van antidepressiva ten opzichte van placebo op een gestandaardiseerde depressieschaal, noch na 6 tot 13 weken (SMD (standardized mean difference) -0,10 met 95% BI van -0,26 tot 0,06; N=8; n=614; I²=7%; GRADE hoog), noch na 3 tot 9 maanden (MD (mean difference) 0,59 met 95% BI van -1,12 tot 2,3; N=2; n=357; I²=0%; GRADE matig); geen wijziging van de resultaten in sensitiviteitsanalyses met alleen CSDD als depressieschaal of alleen intention-to-treat-gegevens; zelfde resultaten in een subgroepanalyse van 5 studies met uitsluitend SSRI's (GRADE hoog)
 - geen statistisch significant effect van antidepressiva ten opzichte van placebo op het aantal responders na 6 tot 12 weken (OR 1,71 met 95% BI van 0,80 tot 3,67; N=3; n=116; GRADE laag); statistisch significant meer remissie met antidepressiva versus placebo na 6 tot 12 weken (OR 2,57 met 95% BI van 1,44 tot 4,59; N=4; n=240; GRADE matig)

- van de secundaire uitkomstmaten:
 - geen statistisch significant verschil tussen antidepressiva en placebo op de gemiddelde MMSE-score na 6 tot 12 weken (N=5; n=194; GRADE matig), noch in dagelijkse activiteiten na 6 tot 13 weken (N=4; n=173; GRADE hoog)
 - geen enkele studie toonde een positief effect van antidepressiva versus placebo op kwaliteit van leven
 - in de antidepressiva-versus de placebogroep was er statistisch significant meer studie-uitval na 6 tot 13 weken (OR 1,51 met 95% BI van 1,07 tot 2,14; N=9; n=836; I²=0%; GRADE matig), alsook meer patiënten met minstens 1 ongewenst effect (OR 1,55 met 95% BI van 1,21 tot 1,98; N=5; n=1 073; I²=26%; GRADE matig); droge mond en duizeligheid kwamen meer voor bij patiënten die antidepressiva gebruikten (respectievelijk OR 1,80 met 95% BI van 1,23 tot 2,63 en OR 2,00 met 95% BI van 1,34 tot 2,98; N=5; n=1 044; I²=29%).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de kwaliteit van het beschikbare bewijs varieert en onvoldoende de effectiviteit van antidepressiva voor de behandeling van depressie bij dementie onderbouwt, vooral na meer dan 12 weken. Op de depressieschalen, de enige uitkomstmaat waarvoor de kwaliteit van het bewijs hoog was, zag men voor antidepressiva geen of weinig effect. Het bewijs voor remissie was in het voordeel van antidepressiva maar was van matige kwaliteit, waardoor verder onderzoek een verschillend resultaat zou kunnen opleveren. Er was onvoldoende bewijs om conclusies te trekken over afzonderlijke antidepressiva of voor subtypes van dementie of depressie. Er is bewijs dat een behandeling met antidepressiva ongewenste effecten kan veroorzaken.

Financiering van de studie

De review vermeldt bij de ondersteuningsbronnen geen financiële informatie.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs hebben geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Voor de literatuurzoektocht baseerden de auteurs zich op de bestaande databank van de Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group die op regelmatige tijdstippen gevoed wordt vanuit onder meer MEDLINE, Embase, Cinahl en PsycInfo. Op basis van titel en abstract stelde de eerste auteur een shortlist van geschikte artikels op. Vervolgens beslisten 2 andere auteurs onafhankelijk van elkaar welke studies op basis van vooraf bepaalde in- en exclusiecriteria geselecteerd zouden worden.

Het risico van bias werd onderzocht met het Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (11). Slechts twee studies gaven een duidelijke beschrijving van de methode van randomisatie en concealment of allocation. Voor de andere studies was deze informatie niet beschikbaar en besloot men dat er een onduidelijk risico van selectiebias aanwezig was. Ook risico van performantie- en detectiebias was voor 8 studies onduidelijk door onvoldoende informatie over de blinding. Attrition bias was hoog voor 3 studies wegens een groot verschil in studie-uitval tussen de interventie- en de controlegroep en voor 1 studie wegens een studie-uitval van meer dan 40% na 24 weken behandeling. Rapporteringsbias was hoog voor 3 studies.

Data-extractie gebeurde alleen door de eerste auteur. Data van verschillende studies werden gepoold wanneer ze voldoende homogeen waren en het klinisch relevant leek. In een poging om een homogene studiepopulatie te bekomen hanteerden de onderzoekers gevalideerde diagnostische criteria voor dementie en depressie als inclusiecriteria. Men hield echter geen rekening met het type en de ernst van dementie. Als gevolg hiervan bestond er tussen de studies een brede range van

MMSE-scores. De onderzoekers voerden meerdere subgroup- en sensitiviteitsanalyses uit in een poging om het effect van verschillende antidepressiva en de invloed van de gebruikte depressieschaal op het resultaat te evalueren.

Interpretatie van de resultaten

Men stelde vast dat er op korte termijn (6 tot 13 weken) geen verbetering was op vlak van depressieve symptomen na behandeling met antidepressiva versus placebo. Slechts drie studies gebruikten de Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD), een specifieke schaal om depressie bij demente personen op te volgen. Een sensitiviteitsanalyse met alleen studies die deze schaal gebruikten, leverde echter geen andere resultaten op. Ook in subgroupanalyses kon men geen verschillen aantonen naargelang de gebruikte klasse van antidepressiva. Een meta-analyse van twee studies met een langere behandelingsduur (24 tot 39 weken) toonde evenmin een meerwaarde van antidepressiva. In beide studies was er evenwel een grote studie-uitval wat de sterkte van het bewijs verzwakt. Er kunnen geen definitieve conclusies getrokken worden over het effect van antidepressiva op respons en remissie. Dat komt enerzijds door belangrijke verschillen in de gebruikte definitie voor deze uitkomstmaten en anderzijds – specifiek voor de responsratio - door een tekort aan power. Noch op korte termijn, noch op lange termijn kon men een effect van antidepressiva op de MMSE-schaal aantonen. Ook hier is het resultaat echter onzeker door een tekort aan power. Wel is er sterk bewijs dat er geen effect is van antidepressiva op dagelijkse activiteiten. Geen enkele studie rapporteerde een verschil in levenskwaliteit. Antidepressiva werden minder goed verdragen dan placebo en een subgroupanalyse kon hier geen verschil aantonen tussen SSRI's, venlafaxine, mirtazapine en oudere antidepressiva. Meer patiënten die een antidepressivum gebruikten, ervoeren minstens één ongewenst effect. Zowel met oudere antidepressiva (TCA's en MAO-inhibitoren) als met SSRI's zag men een toename van droge mond en duizeligheid. Verschillende studies toonden ook een toename in ernstige ongewenste effecten met antidepressiva (waaronder ook SSRI's) maar deze resultaten konden niet gepoold worden door heterogeniteit in de rapportering.

In tegenstelling tot antidepressiva toonde een in Minerva besproken meta-analyse van de Cochrane Collaboration aan dat psychologische behandelingen effectief zijn voor de behandeling van comorbide depressie bij patiënten met dementie (12,13). Ook hier merkten we evenwel op dat de resultaten met de nodige omzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden door de belangrijke klinische heterogeniteit en de methodologische beperkingen van de geïncludeerde studies.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Voor de aanpak van probleemgedrag bij dementie wordt een stappenplan aanbevolen, waarbij ook gepeild wordt naar psychiatrisch onderliggend lijden (14,15). In het behandelplan staat een niet-medicamenteuze aanpak op de voorgrond (14,15). Wanneer het lijden of het gevaar voor de demente persoon hierdoor onvoldoende afneemt, kan een medicamenteuze aanpak overwogen worden (14,15). Wegens onvoldoende onderbouwing worden antidepressiva niet aanbevolen (14).

Besluit van Minerva

Op basis van deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review en meta-analyse van 10 RCT's met een onduidelijk risico op verschillende vormen van bias, kunnen we besluiten dat het gebruik van antidepressiva in vergelijking met placebo bij patiënten met dementie en depressie op basis van gevalideerde diagnostische criteria, de depressieve symptomen, noch op korte, noch op lange termijn doet afnemen. Door de afwezigheid van duidelijke criteria kunnen we niets besluiten over het effect op respons en remissie. Er is voldoende bewijs dat antidepressiva meer (ernstige) ongewenste effecten kunnen veroorzaken in deze patiëntengroep. Tussen de verschillende antidepressiva onderling waren er geen significante aanwijzingen voor een verschil in werkzaamheid, tolerantie en veiligheid.

Referenties

1. Leyhe T, Reynolds CF 3rd, Melcher T, et al. A common challenge in older adults: classification, overlap, and therapy of depression and dementia. *Alzheimers Dement* 2017;13:59-71. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.08.007
2. Vaughan L, Corbin AL, Goveas JS. Depression and frailty in later life: a systematic review. *Clin Interv Aging* 2015;10:1947-58. DOI: 10.2147/CIA.S69632
3. Raskind MA. The clinical interface of depression and dementia. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 10:9-12.
4. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, et al. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 2013;202:329-35. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.118307
5. Vida S, Des Rosiers P, Carrier L, Gauthier S. Prevalence of depression in Alzheimer's disease and validity of Research Diagnostic Criteria. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7:238-44. DOI: 10.1177/089198879400700409
6. Chevalier P. Zijn antidepressiva zinvol bij patiënten met dementie en depressie? *Minerva bondig* 28/10/2011.
7. Nelson JC, Devanand DP. A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:577-85. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03355.x
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th Edition. APA, 1987.
9. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-44. DOI: 10.1212/wnl.34.7.939
10. World Health Organization. *International Classification of Disease (ICD-10)*. WHO, 1992. Available at: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>
11. Higgins JP, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration, 2011 [updated March 2011]. Available at: www.cochrane-handbook.org.
12. Van Daele T. Psychologische behandelingen voor depressie en angst bij dementie zijn mogelijk effectief. *Minerva bondig* 15/10/2014.
13. Orgeta V, Qazi A, Spector AE, Orrell M. Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD009125.pub2
14. Formularium Ouderenzorg. *Dementie (literatuur geraadpleegd tot 31/01/2017)*, via Ebpracticenet of BCFI.
15. Dieleman-Bij de Vaate AJ, Eizenga WH, Lunter-Driever PG, et al. *NHG-standaard Dementie*. M21. Versie 5.0. April 2020:59-71.