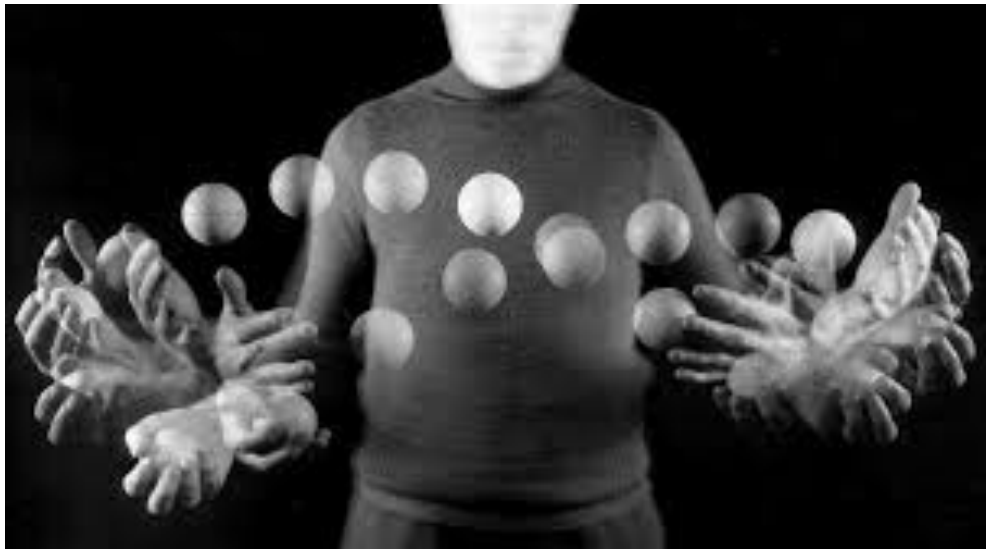
Mellansvenskt Läkemedelsforum, Örebro 200205-06

Nedstämdhet hos äldre

Gunnar Akner



Presentation
(jäv)

Akademi

- Docent i geriatrik vid Karolinska Institutet
- Professor i geriatrik 2007-2018 (Örebro universitet, Linnéuniversitetet)

Hälso/sjuk-vård

- Läkare med specialitet i geriatrik, internmedicin, klinisk nutrition

Specialitetsföreningar

- Styrelseordförande för Svensk Förening för Klinisk Nutrition
- Styrelseordförande för Svensk Geriatrisk Förening 1999-2005

Presentation
(jäv)

Forskning

Forskningsledare kring sköra (engelska: ”frail”)

multisjuka äldre (75+) personer sedan många år.

Publikationer

Hemsida: www.gunnar-akner.se

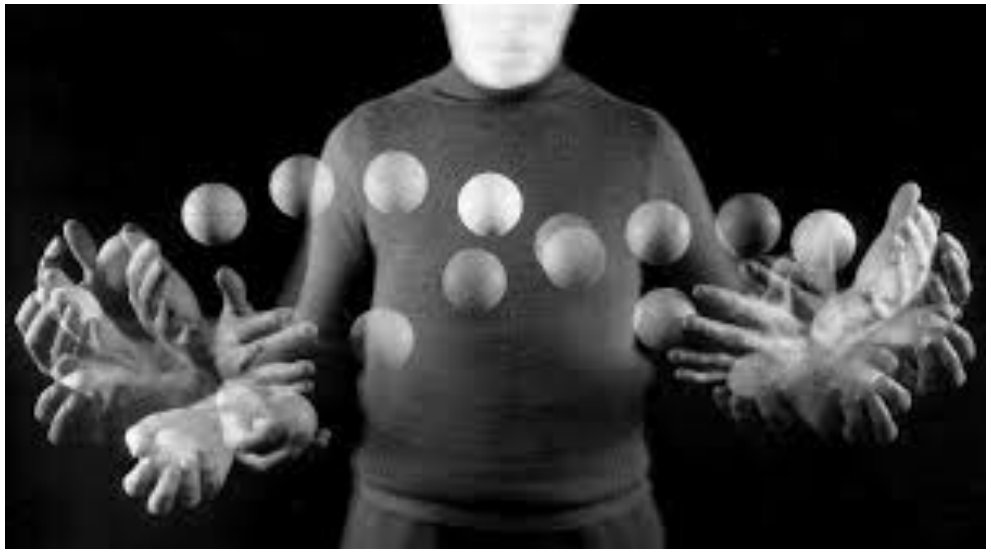
- Vetenskapliga artiklar
- Böcker
- Rapporter
- Debattartiklar (universitetets 3:e uppgift)

Blog: www.aknerblog.wordpress.com

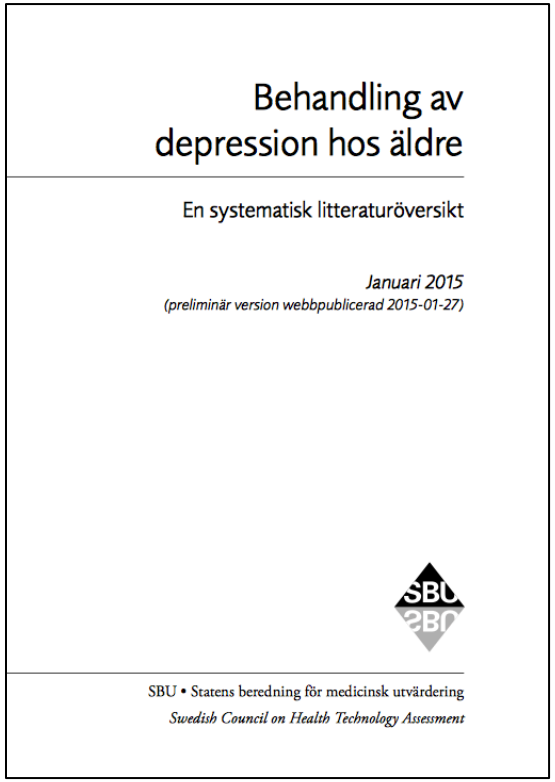
Mellansvenskt Läkemedelsforum, Örebro 200205-06

Nedstämdhet hos äldre

Gunnar Akner



Litteratur-förslag



Socialstyrelsen har inte skiljt ut gruppen äldre i riktlinjerna.

SBU
Behandling av depression hos äldre
En systematisk litteraturöversikt
2015

232 sidor
”Äldre”: 417 träffar

Socialstyrelsen
Nationella riktlinjer:
Vård vid depression och ångestsyndrom
2017

136 sidor
”Äldre”: 25 träffar

Referenser till andra systematiska reviewer angående behandling av depression hos äldre personer (55+) med läkemedel

Mallery et al
BMC Geriatrics
2019; 19: 306

Tham et al
J Affect Dis
2016; 205_ 1-12

Tedeschini et al
J Clin Psych

Kok et al
J Affect Dis
2012; 141: 103-15

2011; 72: 1660-8
Nelson et al
Am J Psych
2008; 16: 558-67

Mottram P et al
Cochrane Review 2006

Robertson et al
Cochrane Review
Protokoll September 2019
Antidepressants for major depression disorder in older people:
A network meta-analysis

Disposition

- **Patient**
- Epidemiologi
- Diagnostik
- Behandling
- Riktlinjer
- Konklusion

Maria Johansson 83 år

Symtom (subjektiv problemlista)

Vilka symtom kan vara relaterade till depression?

- Nedsatt närminne
- Andfåddhet vid ansträngning
- Trötthet
- Balansproblem, fallit flera gånger senaste året
  En fraktur höger höft
- Smärta
  - axlar/överarmar bilat
  - höger knä
- Nokturi x 3
- **Nedstämdhet**
- Sömnproblem
- Förstoppning
- Muntorrhet
- Muskelsvaghet i armar och ben, svårt att resa sig från sittande
- Viktminskning 6 kg ofrivilligt senaste året (≈ 10 %)
- Aptitnedsättning
- Uppspänd och öm i buken efter vissa måltider
- Rörelseinskränkning i båda axlarna, mest vänster

16 symtom

=

Lidande

Disposition

- Patient
- **Epidemiologi**
- Diagnostik
- Behandling
- Riktlinjer
- Konklusion

Riskfaktorer för depression

Genetik
Kvinnligt kön

Levnadsvanor
- Fysisk inaktivitet
- Matintag ↓
- Alkohol
- Narkotika

Levnadsförhållanden
- Stress (negativa livshändelser)
  - Separation (skilsmässa, dödsfall)
  - Ensamhet
  - Ekonomi ↓
  - Intressen ↓

Depression

Kroppsfaktorer

Sjukdomar
- Tidigare depression (risk ↑ för varje skov)
- Hjärtinfarkt
- Stroke
- Cancer
- Demens
- Undernäringstillstånd
- Parkinson
- Hypothyreos
- Hyperkalcemi
- Kognitiv funktionsnedsättning
- Skörhet (frailty)

Biverkning läkemedel
- L-DOPA (vanlig)
- Oxykodon (vanliga)
- Neuroleptika (vanliga)
- Bensodiazepiner (långtidsanv.)
- Betablockerare (mindre vanliga)
- Kortikosteroider (vanliga)
- Kalciumblockerare (mindre vanliga)
- NSAID (sällsynta)

Punktprevalens depression

Befolkningen: 5 %

Särskilt boende: 20-25 %

Livstidsrisk att insjukna i depression

Kvinnor 25-30 %

Män 15-20 %

von Knorring et al
Läkartidningen
2013; 110: 480-3

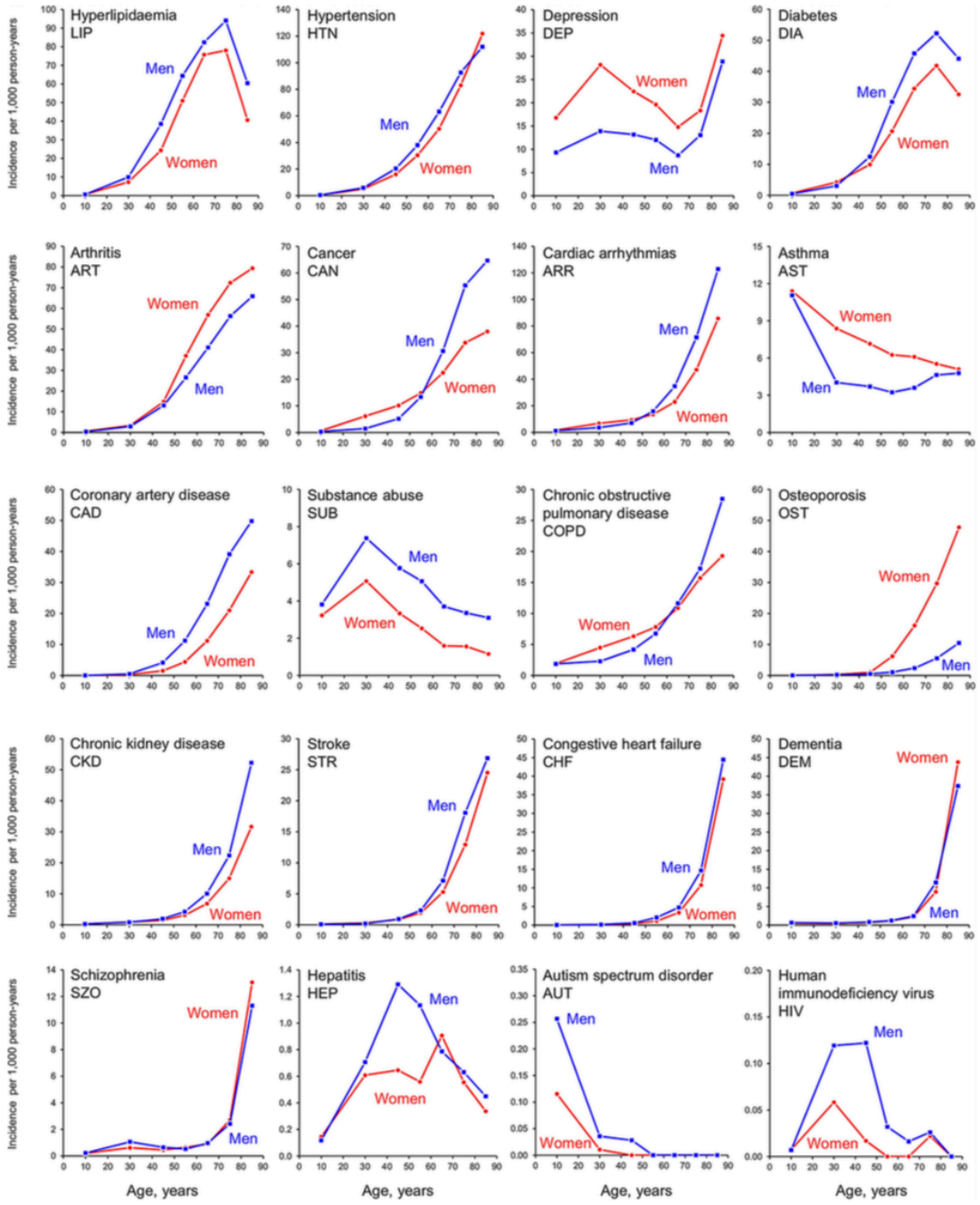


Figure 1 Age-specific and sex-specific incidence rates (per 1000 person-years) of the 20 chronic conditions considered separately. The 20 panels are presented by rows in decreasing order of frequency (by overall age-standardised and sex-standardised prevalence).[16]

Sauver jl et al
BMJ Open
2015; 5: e006413

Prognos

Patienter som behandlas för depression har

- **Mortalitet ↑**

  Dör 5-10 år tidigare
  - Suicid 15 % av patienter som behandlas för depression
  - Efter hjärtinfarkt
  - Stroke

- **Morbiditet ↑**
  - Risk för ny depression
  - Risk för multisjuklighet

    t.ex. ångest, smärta, missbruk, hjärtkärl, stroke, diabetes, neurologisk sjd
  - Funktion ↓
    - T.ex. iADL, pADL
  - Modulerar risk vid andra sjukdomar

    t.ex. reumatoid artrit + depression ⇒ risk för stroke ↑ 2 x

- **Vårdkonsumtion ↑ ⇒ vårdkostnader ↑ minst 2x**

Disposition

- Patient
- Epidemiologi
- **Diagnostik**
- Behandling
- Riktlinjer
- Konklusion

Diagnostik depression

- **Art-diagnostik**
  Kriterier
  - ICD-10
  - DSM 4

- **Grad-diagnostik**
  Skattningsskalor
  - MADRS
  - Hamilton
  - MINI
  - GDS

Anamnes
Status presens

Inga kliniskt användbara biomarkörer

Diagnostik: Art: ICD-10 kriterier (WHO)

A. 3 huvudkriterier ≥ 2/3 under större delen av tiden, ≥ 2 veckor

- Grundstämning ↓ (för individen onormal nedstämdhet)
- Intresse ↓ eller glädje ↓
- Energi ↓, ökad uttröttbarhet

Ingen period med hypomani eller mani under individens liv.

B. 7 övriga kriterier

- Självförtroende ↓
- Skuldkänslor
- Kognition ↓ (koncentration)
- Psykomotorik ↓ eller ↑
- Sömn ↓
- Aptit ↑ eller ↓ med påföljande vikt ↑ eller ↓
- Tankar på död, suicid

Lindrig depression: ≥ 4 kriterier
- Huvudkriterier: 2
- Övriga kriterier: 2

ADL ua

Medelsvår depression: ≥ 6 kriterier
- Huvudkriterier: 2
- Övriga kriterier: 4

ADL ↓

Svår depression: ≥ 8 kriterier
- Huvudkriterier: 3
- Övriga kriterier: 5

Ev. psykotiska symtom

ADL ↓↓

Melankoli: ≥ 4/8 kriterier
- Intresse ↓ (apati)
- Avledbarhet ↓
- Tidigt uppvaknande
- Depressiviteten värre på morgonen (morgonångest)
- Psykomotorik ↓ eller ↑ (verifierad av omgivningen)
- Aptit ↓
- Vikt ↓ (minst 5 % senaste månaden)
- Libido ↓

Diagnostik: Art: DSM 4 kriterier (Am Psych Assoc)

DSM 4

Nio depressionssymtom

- Sänkt grundstämning
- Intresse eller glädjeförlust
- Energiförlust, ökad uttröttbarhet
- Vikt /aptit ↓eller ↑
- Psykomotorik ↓
- Sömn ↓
- Självförtroende ↓, skuldkänslor
- Kognition ↓ (koncentration)
- Tankar på död, suicid

Major depressive episode

- ≥ 5/9 symtom ≥ 2 veckor

ADL ↓

Minor depressive episode

- ≥ 2 symtom ≥ 2 veckor

ADL ↓

För båda:

Grundstämning ↓ eller intresse ↓

Symtom → funktion ↓

Ingen mani / hypomani

Diagnostik: Jämförelse ICD 10 - DSM 4 - kriterier

A. 3 huvudkriterier ≥ 2/3 under större delen av tiden, ≥ två veckor

- Grundstämning ↓ (för individen onormal nedstämdhet)
- Intresse ↓ eller glädje ↓
- Energi ↓, ökad uttröttbarhet

Ingen period med hypomani eller mani under individens liv.

B. 7 övriga kriterier

Oro/ångest inte med

- Självförtroende ↓
- Skuldkänslor
- Kognition ↓ (koncentration)
- Psykomotorik ↓ eller ↑
- Sömn ↓
- Aptit ↑ eller ↓ med påföljande viktförändring
- Tankar på död, suicid

DSM 4

Nio depressionssymtom

- Sänkt grundstämning
- Intresseförlust eller glädjeförlust
- Energiförlust, ökad uttröttbarhet
- Vikt /aptit ↓eller ↑
- Psykomotorik ↓
- Sömn ↓
- Självförtroende ↓, skuldkänslor
- Kognition ↓ (koncentration)
- Tankar på död, suicid

Socialstyrelsen

Nationella riktlinjer

Vård vid depression och ångestsyndrom

Stöd för styrning och ledning

Socialstyrelsen 2017

Diagnostik: Jämförelse ICD 10 - DSM 4 - kriterier

Klinisk verksamhet
Mål: Symtomfrihet
Recidiv ↓

Vetenskapliga studier
Mål: Symtom ↓50 %
Recidiv ↓

Lindrig depression: ≥ 4 kriterier

- Huvudkriterier: 2
- Övriga kriterier: 2

ADL ua

Medelsvår depression: ≥ 6 kriterier

- Huvudkriterier: 2
- Övriga kriterier: 4

ADL ↓

Svår depression: ≥ 8 kriterier

- Huvudkriterier: 3
- Övriga kriterier: 5

Ev. psykotiska symtom

ADL ↓↓

Major depressive episode

- ≥ 5/9 symtom ≥ 2 veckor

ADL ↓

Minor depressive episode

- 2-4 symtom ≥ 2 veckor

ADL ↓

För båda:

Grundstämning ↓ eller intresse ↓

Symtom → funktion ↓

Ingen mani / hypomani

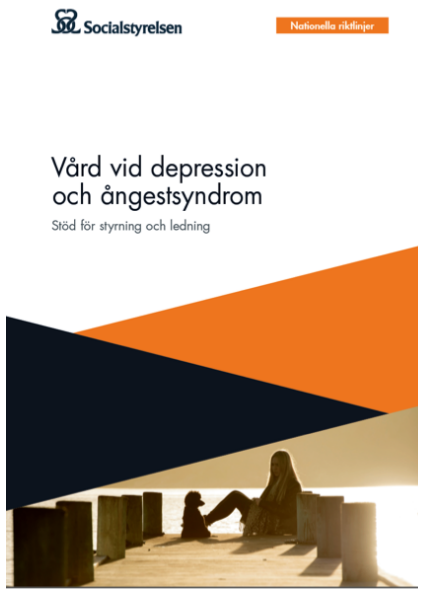
Socialstyrelsen

Nationella riktlinjer

Vård vid depression och ångestsyndrom

Stöd för styrning och ledning

Socialstyrelsen 2017



Diagnostik

Rekommendationer

Hälso- och sjukvården bör

- erbjuda SCID-I eller MINI som komplement till den kliniska bedömningen vid diagnostik i den specialiserade vården till vuxna personer med misstänkt depression eller ångestsyndrom (*prioritet 3*).

Hälso- och sjukvården kan

- erbjuda MINI som komplement till den kliniska bedömningen vid diagnostik i primärvården till vuxna personer med misstänkt depression eller ångestsyndrom (*prioritet 4*).

Socialstyrelsen 2017

Diagnostik: Jämförelse DSM 4 - ”atypisk depression”

DSM 4

Nio depressionssymtom

- **Sänkt grundstämning**
- Intresseförlust eller glädjeförlust
- Energiförlust, ökad uttröttbarhet
- Vikt /aptit ↓eller ↑
- Psykomotorik ↓
- Sömn ↓
- Självförtroende ↓, skuldkänslor
- Kognition ↓ (koncentration)
- Tankar på död, suicid

- Irritation
- Oro/ångest
- Kroppsliga symtom (”somatisering”)
- Kognition ↓ (pseudo-demens)
- pADL ↓
- Alkohol
- Ensamhet /socialt tillbakadragen
- Skuldkänslor
- Misstänksamhet
- Disharmoniskt äktenskap

Diagnostik: Grad = Skattningsskala

HDRS = Hamilton Depression Rating Scale-17 Publicerad: 1960
Intervju (20-30 min)
17 frågor: 2-4 poäng per fråga Total score: 52

MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale Publicerad: 1979
Intervju (15-20 min) eller självskattning
9 frågor, 6 poäng per fråga. Total score 54

MINI-D = Mini Internationell Psykiatrisk Intervju – Depression Publicerad 1998
Intervju (15 min)
14 frågor

GDS = Geriatric Depression Scale (screening risk) Publicerad 1982
Självskattning

- 30 frågor: GDS-30
- 20 frågor: GDS-20
- 15 frågor: GDS-15
- 5 frågor: GDS-5

Disposition

- Patient
- Epidemiologi
- **Diagnostik**
- Behandling
- Riktlinjer
- Konklusion

Metoder för behandling av depression hos äldre personer

- **Läkemedel**
- Psykologisk behandling
  - KBT (problemlösning)
- Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

- (Fysisk aktivitet (systematiska reviewer 2016 och 2017))
- (Ljusbehandling)
- (Sociala robotar (systematisk review 2018))
- (Repetitiv transkraniell magnetstimulering; rTMS)

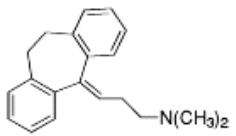
Läkemedel mot depression godkända i Sverige N06A

Sex klasser:

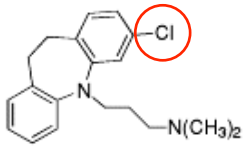
1.	**SSRI** = Selective serotonin reuptake inhibitors	n=6
2.	**SNRI** = Serotonin and noradrenalin reuptake Inhibitors	n=2
3.	**TCA** = Tricyclic antidepressants	n=4
4.	**MAO** = Monoamine oxidase inhibitors	n=1
5.	**Atypiska antidepressiva**	n=6
6.	**Johannesört**	n=1
		n=20

TCA = Tricyclic Antidepressants (n=4)

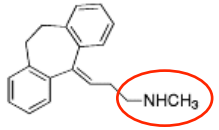
Amitriptylin (Saroten®)
serotonin (noradrenalin) ↑
(acetylkolin ↓, Na/NMDA-glutamat-kanaler)



Klomipramin (Anafranil®)
serotonin (noradrenalin) ↑
(acetylkolin ↓)

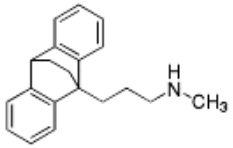


Nortriptylin (Sensaval®)
noradrenalin (serotonin) ↑
(acetylkolin ↓)



Tricykliska antidepressiva

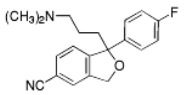
Maprotilin (Ludiomil®)
noradrenalin (serotonin) ↑
(acetylkolin ↓, histamin ↓)



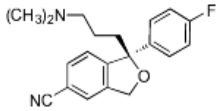
Tetracykliskt antidepressivum

SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (n=6)

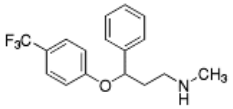
Citalopram 1992 (Cipramil®)
racemat S/R enantiomerer



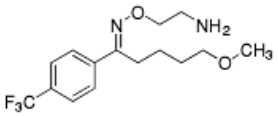
Escitalopram 2002 (Cipralex®, Premalex®)
bara S enantiomeren



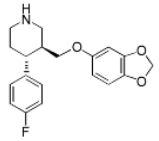
Fluoxetin 1995 (Fontex®)
Prozac 1987



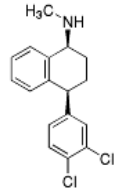
Fluvoxamin (Fevarin®)



Paroxetin (Seroxat®)

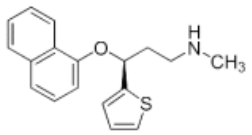


Sertralin (Zoloft®)

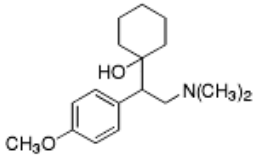


SNRI = Serotonin and Noradrenalin Reuptake Inhibitors (n=2)

Duloxetin (Aritavi®, Cymbalta®, Loxentia®, Yentreve®)



Venlafaxin (Efastad®, Effexor®)



Tabell 2. *Godkända och väldokumenterade indikationer för läkemedlen i gruppen antidepressiva (N06A)*

		Depression	Profylax	Tvångssyndrom	Paniksyndrom	Social fobi	Generaliserat ångestsyndrom (GAD)	Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)	Bulimi
N06AA04	klomipramin	X		X	X			X	
N06AA06	trimipramin	X							
N06AA09	amitriptylin	X	O						
N06AA10	nortriptylin	X							
N06AA21	maprotilin	X							
N06AB03	fluoxetin	X	O	X					X
N06AB04	citalopram	X	X	X	X				
N06AB05	paroxetin	X	O	X	X	X	X	X	
N06AB06	sertralin	X	X	X	X	X		X	
N06AB08	fluvoxamin	X		X					
N06AB10	escitalopram	X	O		X	X	X		
N06AG02	moklobemid	X				X			
N06AX03	mianserin	X							
N06AX11	mirtazapin	X	O						
N06AX16	venlafaxin	X	X	O	X	X	X		
N06AX18	reboxetin	X	O						
N06AX21	duloxetin	X	O				X		

X = godkänd indikation
O = användning för vilket det finns stöd i publicerade välgjorda studier
Vi har i sammanställningen inte tagit med indikationer rörande smärta

TLV
Depression
2008

Behandlingsstudier

Behandling av depression hos äldre

En systematisk litteraturöversikt

Januari 2015

(preliminär version webbpublicerad 2015-01-27)

SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering

Swedish Council on Health Technology Assessment

SBU
Behandling av depression hos äldre
En systematisk litteraturöversikt
2015

Journal of Affective Disorders 205 (2016) 1–12

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad

Review article

Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder – A systematic review and a meta-analysis

Anne Tham [a], Ulf Jonsson [b,c], Gerhard Andersson [a,d], Anne Söderlund [e], Per Allard [f], Göran Bertilsson [f,*]

[a] Department of Clinical Neuroscience, Psychiatry Section, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
[b] Department of Clinical Neuroscience, Division of Insurance Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
[c] Department of Neuroscience, Child and Adolescent Psychiatry, Uppsala University, Uppsala, Sweden
[d] Department of Behavioural Sciences and Learning, Linköping University, Linköping, Sweden
[e] School of Health, Care and Social Welfare, Physiotherapy, Mälardalen University, Västerås, Sweden
[f] Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services, Stockholm, Sweden

ARTICLE INFO

Article history:
Received 4 May 2016
Received in revised form
31 May 2016
Accepted 3 June 2016
Available online 18 June 2016

Keywords:
Antidepressants
Systematic review
Meta-analysis
Elderly
MDD

ABSTRACT

Background: There has been a steady increase in the prescription of antidepressants for the elderly. This study comprises a systematic review of randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for treatment of depressive disorder in people aged 65 years or more.
Methods: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CINAL, and PsycINFO were searched until May 2016. Where appropriate, the results were synthesized in meta-analyses.
Results: Twelve trials met the inclusion criteria. For patients with major depressive disorder, selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRI) were not superior to placebo in achieving remission (OR: 0.79, 95% CI: 0.61–1.03) or response (OR=0.86, 95% CI: 0.51–1.10) after 8 weeks of treatment (three trials). However, maintenance treatment with SSRIs was superior to placebo in preventing relapse (OR: 0.22, 95% CI: 0.13–0.36; NNT=5, 95% CI: 3–6; two trials). Duloxetine was superior to placebo in achieving remission (OR: 1.78, 95% CI: 1.20–2.65; NNT=9, 95% CI: 6–20; three trials) and response (OR: 1.83, 95% CI: 1.96–4.08; two trials) in recurrent major depression after 8 weeks, but increased the risk of adverse events that can be problematic in the elderly.
Limitations: The quality of evidence was generally low or moderate, emphasizing the uncertainty of the results. Study populations only partly covered the heterogeneous population of elderly with depressed mood, limiting the generalizability.
Conclusion: The results underscore the importance of close monitoring of the effects of antidepressants in treatment of elderly patients with a depressive disorder. Methods for early detection of non-responders and effective treatment options for this group are needed.
© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

Contents

1. Introduction . . . 2
2. Method . . . 2
2.1. Protocol and registration . . . 2
2.2. Eligibility criteria . . . 2
2.3. Information sources and search strategy . . . 3
2.4. Study selection . . . 3

* Correspondence to: Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services, Box 6183, 10233 Stockholm, Sweden.
E-mail address: goran.bertilsson@sbu.se (G. Bertilsson).

http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.013
0165-0327/© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

Tham et al
J Affect Dis
2016; 205: 1-12

Journal of Affective Disorders 205 (2016) 1–12

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad

Review article

Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder – A systematic review and a meta-analysis

Anne Tham[a], Ulf Jonsson[b,c], Gerhard Andersson[a,d], Anne Söderlund[e], Per Allard[f], Göran Bertilsson[g,h]

[a] Department of Clinical Neuroscience, Psychiatry Section, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
[b] Department of Clinical Neuroscience, Division of Insurance Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
[c] Department of Neuroscience, Child and Adolescent Psychiatry, Uppsala University, Uppsala, Sweden
[d] Department of Behavioural Sciences and Learning, Linköping University, Linköping, Sweden
[e] School of Health, Care and Social Welfare, Physiotherapy, Mälardalen University, Västerås, Sweden
[f] Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services, Stockholm, Sweden

ARTICLE INFO

Article history:
Received 17 May 2016
Received in revised form
31 May 2016
Accepted 3 June 2016
Available online 10 June 2016

Keywords:
Antidepressants
Systematic review
Meta-analysis
Elderly
SSRI

ABSTRACT

Background: There has been a steady increase in the prescription of antidepressants for the elderly. This study comprises a systematic review of randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for treatment of depressive disorder in people aged 65 years or more.
Methods: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CINAL, and PsycINFO were searched until May 2016. Where appropriate, the results were synthesized in meta-analyses.
Results: Twelve RCTs were identified. Tricyclic antidepressants (TCAs) in treating major depressive disorder, selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRI) were not superior to placebo in achieving remission (OR: 0.79, 95% CI: 0.81–1.03) or response (OR=0.86, 95% CI: 0.51–1.10) after 8 weeks of treatment (three trials). However, maintenance treatment with SSRI was superior to placebo in preventing relapse (OR: 0.22, 95% CI: 0.13–0.38; NNT=5, 95% CI: 3–8; two trials). Duloxetine was superior to placebo in achieving remission (OR: 1.78, 95% CI: 1.20–2.65; NNT=9, 95% CI: 6–20; three trials) and response (OR: 1.83, 95% CI: 1.98–4.08; two trials) in recurrent major depression after 8 weeks, but increased the risk of adverse events that can be problematic in the elderly.
Limitations: The quality of evidence was generally low or moderate, emphasizing the uncertainty of the results. Study populations only partly covered the heterogeneous population of elderly with depressed mood, limiting the generalizability.
Conclusion: The results underscore the importance of close monitoring of the effects of antidepressants in treatment of elderly patients with a depressive disorder. Methods for early detection of non-responders and effective treatment options for this group are needed.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

Contents

1. Introduction . . . 3
2. Method . . . 2
   2.1. Protocol and registration . . . 2
   2.2. Eligibility criteria . . . 2
   2.3. Information sources and search strategy . . . 2
   2.4. Study selection . . . 3

* Correspondence to: Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services, Box 6183, 10233 Stockholm, Sweden.
E-mail address: goran.bertilsson@hta.se (G. Bertilsson).

http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.003
0165-0327/© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

Inklusion

Pat ≥ 65 år

MADRS	
Max 54 poäng:	
0-6:	Normal
7-19:	Mild depression
20-34:	Måttlig depression
>34:	Svår depression

HDRS-17	
Max 52 poäng:	
0-7:	Normal
8-16:	Mild depression
17-23:	Måttlig depression
>24:	Svår depression

Diagnos: Depression:

Art: DSM 4

Grad: MADRS (intervju) ofta > 18/54 poäng eller HDRS > 15 /52 poäng

MMT: 11-27/30

Metod: Placebokontrollerade enkel/dubbel-blindade multicenter RCT (randomized controlled trials)

Effektmått (outcome)

- Respons: Symtom ↓ ≥ 50 % skattningsskala
- Remission: MADRS < 11 poäng eller HDRS < 10 poäng

Studier: Totalt 12 selekterade studier, alla med stor risk för bias.

Tham et al
J Affect Dis
2016; 205: 1-12

Journal of Affective Disorders 205 (2016) 1–12

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad

Review article

Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder – A systematic review and a meta-analysis

Anne Tham[a], Ulf Jonsson[b,c], Gerhard Andersson[a,d], Anne Söderlund[e], Per Allard[f], Göran Bertilsson[g,h]

[a] Department of Clinical Neuroscience, Psychiatry Section, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
[b] Department of Clinical Neuroscience, Division of Insurance Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
[c] Department of Neuroscience, Child and Adolescent Psychiatry, Uppsala University, Uppsala, Sweden
[d] Department of Behavioural Sciences and Learning, Linköping University, Linköping, Sweden
[e] School of Health, Care and Social Welfare, Physiotherapy, Mälardalen University, Västerås, Sweden
[f] Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services, Stockholm, Sweden

ARTICLE INFO

Article history:
Received 12 May 2016
Received in revised form
31 May 2016
Accepted 3 June 2016
Available online 10 June 2016

Keywords:
Antidepressants
Systematic review
Meta-analysis
Elderly
SSRI

ABSTRACT

Background: There has been a steady increase in the prescription of antidepressants for the elderly. This study comprises a systematic review of randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for treatment of depressive disorder in people aged 65 years or more.
Methods: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CINAHL and PsycINFO were searched until May 2016. Where appropriate, the results were synthesized in meta-analyses.
Results: Twelve trials (n=1,833) were included. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) were not superior to placebo in achieving remission (OR: 0.79, 95% CI: 0.61–1.03) or response (OR=0.80, 95% CI: 0.51–1.10) after 8 weeks of treatment (three trials). However, maintenance treatment with SSRIs was superior to placebo in preventing relapse (OR: 0.22, 95% CI: 0.13–0.38; NNT=5, 95% CI: 3–8; two trials). Duloxetine was superior to placebo in achieving remission (OR: 1.78, 95% CI: 1.20–2.65; NNT=9, 95% CI: 6–20; three trials) and response (OR: 1.83, 95% CI: 1.06–4.08; two trials) in recurrent major depression after 8 weeks, but increased the risk of adverse events that can be problematic in the elderly.
Limitations: The quality of evidence was generally low or moderate, emphasizing the uncertainty of the results. Study populations only partly covered the heterogeneous population of elderly with depressed mood, limiting the generalizability.
Conclusion: The results underscore the importance of close monitoring of the effects of antidepressants in treatment of elderly patients with a depressive disorder. Methods for early detection of non-responders and effective treatment options for this group are needed.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

Contents

1. Introduction . . . 3
2. Method . . . 2
2.1. Protocol and registration . . . 2
2.2. Eligibility criteria . . . 2
2.3. Information sources and search strategy . . . 2
2.4. Study selection . . . 3

* Correspondence to: Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services, Box 6183, 10233 Stockholm, Sweden.
E-mail address: goran.bertilsson@hta.se (G. Bertilsson).

http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.003
0165-0327/ © 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

SSRI - Placebo: Akuta behandlingseffekter

3 studier publicerade 2004-2006

Ålder: 71 - 80 år

Kön: Kvinnor 45-77 %

Behandlingstid: 8 veckor

Antal patienter:

SSRI:	521	(Citalopram 84, Escitalopram 173, Fluoxetin 264)
Placebo:	366	
	833	

Dropout:	SSRI:	17 - 30 %
	Placebo:	12 - 25 %
Biverkningar:	SSRI:	10 - 19 %
	Placebo:	1 - 10 %

Tham et al
J Affect Dis
2016; 205: 1-12

Journal of Affective Disorders

Review article

Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder – A systematic review and a meta-analysis

SSRI - Placebo: Akuta behandlingseffekter

Positivt respons = Skattningsskala ≥ 50 % symtom ↓ (responders)

- SSRI: 41 %
- Placebo: 43 %

Study or Subgroup	SSRI Events	SSRI Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Kasper (Escitalopram)	78	170	85	180	33.7%	0.95 [0.62, 1.44]
Kasper (Fluoxetine)	61	164	85	180	32.0%	0.66 [0.43, 1.02]
Roose (Citalopram)	34	84	34	90	16.0%	1.12 [0.61, 2.06]
Schatzberg (Fluoxetine)	39	99	40	96	18.2%	0.91 [0.51, 1.61]
Total (95% CI)		**517**		**546**	**100.0%**	**0.86 [0.67, 1.10]**
Total events	212		244			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.38, df = 3 (P = 0.50); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 1.20 (P = 0.23)

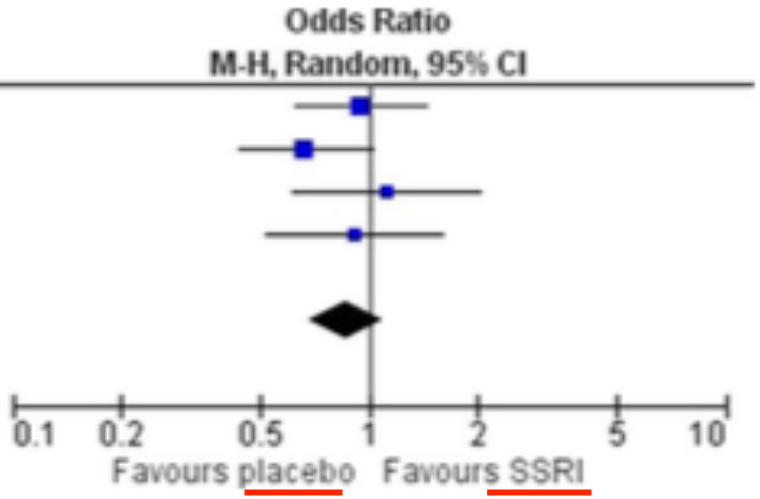


Fig. 2. Response to acute treatment with SSRIs versus a placebo in elderly subjects, aged 65 years and older, with depressive disorder: Odds Ratio.

OR 0,86 (95 % CI 0,67-1,10)

Tham et al
J Affect Dis
2016; 205: 1-12

Journal of Affective Disorders 205 (2016) 1–12

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad

Review article

Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder – A systematic review and a meta-analysis

Anne Tham[a], Ulf Jonsson[b,c], Gerhard Andersson[a,d], Anne Söderlund[e], Per Allard[f], Göran Bertilsson[g,h]

[a] Department of Clinical Neuroscience, Psychiatry Section, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
[b] Department of Clinical Neuroscience, Division of Insurance Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
[c] Department of Neuroscience, Child and Adolescent Psychiatry, Uppsala University, Uppsala, Sweden
[d] Department of Behavioural Sciences and Learning, Linköping University, Linköping, Sweden
[e] School of Health, Care and Social Welfare, Physiotherapy, Mälardalen University, Västerås, Sweden
[f] Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services, Stockholm, Sweden

ARTICLE INFO

Article history:
Received 17 May 2016
Received in revised form
31 May 2016
Accepted 3 June 2016
Available online 10 June 2016

Keywords:
Antidepressants
Systematic review
Meta-analysis
Elderly
SSRI

ABSTRACT

Background: There has been a steady increase in the prescription of antidepressants for the elderly. This study comprises a systematic review of randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for treatment of depressive disorder in people aged 65 years or more.
Methods: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CINAL and PsycINFO were searched until May 2016. Where appropriate, the results were synthesized in meta-analyses.
Results: Nine trials (n=1,592) were included. Regarding treatment of acute major depressive disorder, selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRI) were not superior to placebo in achieving remission (OR: 0.79, 95% CI: 0.81–1.03) or response (OR=0.80, 95% CI: 0.51–1.10) after 8 weeks of treatment (three trials). However, maintenance treatment with SSRI was superior to placebo in preventing relapse (OR: 0.22, 95% CI: 0.13–0.38; NNT=5, 95% CI: 3–8; two trials). Duloxetine was superior to placebo in achieving remission (OR: 1.78, 95% CI: 1.20–2.65; NNT=9, 95% CI: 6–20; three trials) and response (OR: 1.83, 95% CI: 1.96–4.08; two trials) in recurrent major depression after 8 weeks, but increased the risk of adverse events that can be problematic in the elderly.
Limitations: The quality of evidence was generally low or moderate, emphasizing the uncertainty of the results. Study populations only partly covered the heterogeneous population of elderly with depressed mood, limiting the generalizability.
Conclusion: The results underscore the importance of close monitoring of the effects of antidepressants in treatment of elderly patients with a depressive disorder. Methods for early detection of non-responders and effective treatment options for this group are needed.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

Contents

1. Introduction . . . 3
2. Method . . . 2
2.1. Protocol and registration . . . 2
2.2. Eligibility criteria . . . 2
2.3. Information sources and search strategy . . . 2
2.4. Study selection . . . 3

* Correspondence to: Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services, Box 6183, 10233 Stockholm, Sweden.
E-mail address: goran.bertilsson@hta.se (G. Bertilsson).

http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.003
0165-0327/ © 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

SSRI - Placebo: Underhållsbehandling efter remission

Studier: 4 studier publicerade 2002-2007

Ålder: 72 - 78 år

Behandlingstid: 6 månader – 2 år

Antal patienter:

SSRI:	303	(Citalopram, Escitalopram, Paroxetin, Setralin)
Placebo:	289	
	592	

Bortfall

Dropout:	SSRI:	7 - 25 %
	Placebo:	9 - 23 %
Biverkningar:	SSRI:	4 - 14 %
	Placebo:	0 - 13 %

Tham et al
J Affect Dis
2016; 205: 1-12

Journal of Affective Disorders

Review article

Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder – A systematic review and a meta-analysis

Anne Tham[a], Ulf Jonsson[b,c], Gerhard Andersson[c,d], Anne Söderlund[e], Per Allard[f], Göran Bertilsson[c,g]

SSRI - Placebo: Underhållsbehandling efter remission

Behandlingsstudier med duration ≤ 1 år (2 studier, 426 patienter, god kvalitet)

Citalopram och Escitalopram

Study or Subgroup	SSRI Events	SSRI Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Gorwood 2007	13	152	50	153	56.7%	0.19 [0.10, 0.37]
Klysner 2002	18	60	38	61	43.3%	0.26 [0.12, 0.55]
Total (95% CI)		212		214	100.0%	0.22 [0.13, 0.36]
Total events	31		88			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.34, df = 1 (P = 0.56); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 5.97 (P < 0.00001)

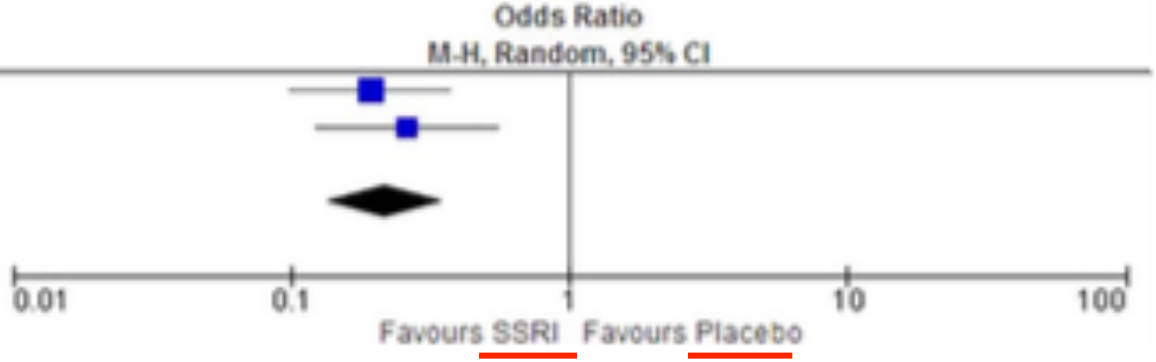


Fig. 4. Relapse in depressive disorder after maintenance treatment with SSRIs or a placebo for up to one year: Odds Ratio.

OR 0,22 (95 % CI 0,13-0,36)

NNT 4 (95 % CI 3-6

Låg kvalitet på evidens, bl.a. pga bortfall

Tham et al
J Affect Dis
2016; 205: 1-12

Journal of Affective Disorders

Review article

Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder – A systematic review and a meta-analysis

SSRI - Placebo: Underhållsbehandling efter remission

Behandlingsstudier med duration **1-2 år** (2 studier, 166 patienter, god kvalitet)

Paroxetin och Setralin

Study or Subgroup	SSRI Events	SSRI Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Reynolds 2006	12	35	10	18	28.9%	0.42 [0.13, 1.33]
Wilson 2003	25	56	31	57	71.1%	0.68 [0.32, 1.42]
Total (95% CI)		91		75	100.0%	0.59 [0.31, 1.10]
Total events	37		41			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.47, df = 1 (P = 0.49); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 1.66 (P = 0.10)

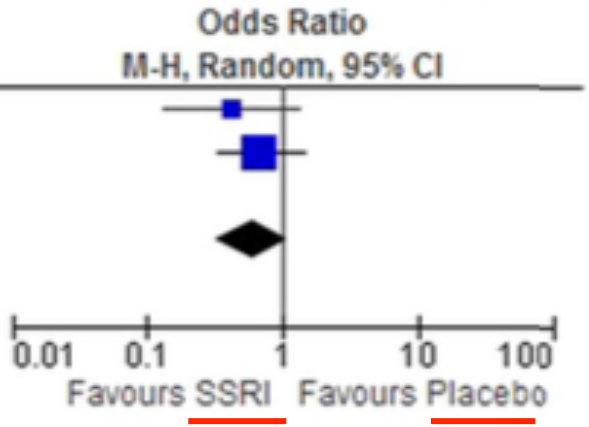


Fig. 5. Relapse in depressive disorder after maintenance treatment with SSRIs or a placebo for more than one year: Odds Ratio.

OR 0,59 (95 % CI 0,31-1,10)

Tham et al
J Affect Dis
2016; 205: 1-12

Journal of Affective Disorders

Review article

Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder – A systematic review and a meta-analysis

Duloxetin (SNRI) - Placebo: Akuta behandlingseffekter

Study or Subgroup	Duloxetine Events	Duloxetine Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Katona 2012	93	151	51	145	59.6%	2.96 [1.84, 4.74]
Raskin 2007	76	201	19	102	40.4%	2.66 [1.50, 4.72]
Total (95% CI)		352		247	100.0%	**2.83 [1.96, 4.08]**
Total events	169		70			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.08, df = 1 (P = 0.78); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 5.59 (P < 0.00001)

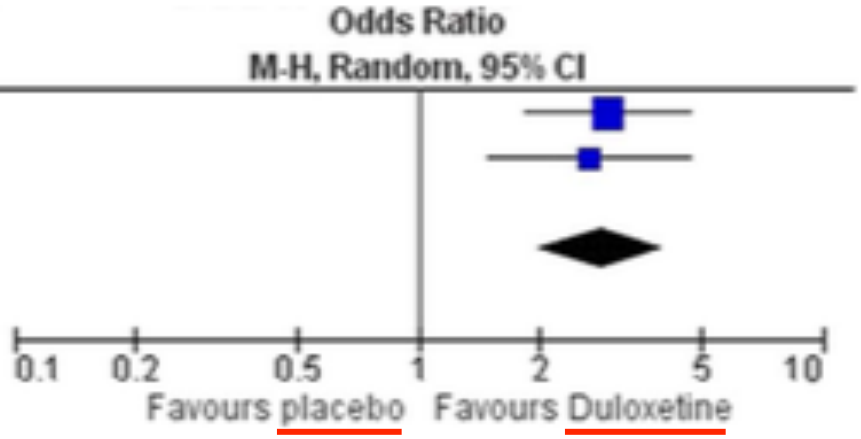


Fig. 6. Response to acute treatment with Duloxetine versus placebo: Odds Ratio.

OR 2,83 (95 % CI 1,96-4,08)

NNT 5 (95 % CI 3-7)

Evidens av låg kvalitet.

Tham et al
J Affect Dis
2016; 205: 1-12

Journal of Affective Disorders

Review article

Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder – A systematic review and a meta-analysis

Anne Tham[1], Ulf Jonsson[2,4], Gerhard Andersson[3,4], Anne Söderlund[1], Per Allard[1], Göran Bertilsson[2,5]

Duloxetin (SNRI) - Placebo: Underhållsbehanding efter remission

Positivt respons (responders)

- Duloxetin: 32 %
- Placebo: 21 %

Study or Subgroup	Duloxetine Events	Duloxetine Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Katona 2012	51	147	28	145	35.6%	2.22 [1.30, 3.79]
Raskin 2007	55	201	15	102	28.4%	2.18 [1.16, 4.10]
Robinson 2014	68	201	28	95	36.0%	1.22 [0.72, 2.08]
Total (95% CI)		**549**		**342**	**100.0%**	**1.78 [1.20, 2.65]**
Total events	174		71			

Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 2.99, df = 2 (P = 0.22); I² = 33%

Test for overall effect: Z = 2.86 (P = 0.004)

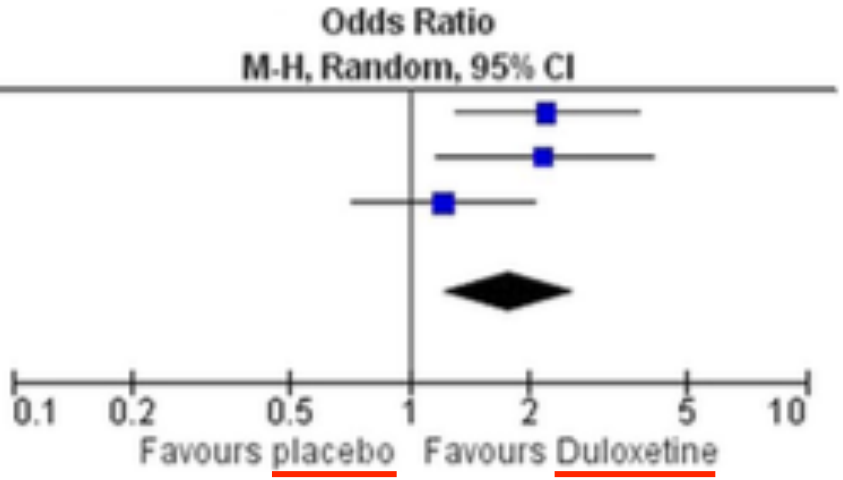


Fig. 7. Remission after acute treatment with Duloxetine versus placebo: Odds Ratio.

OR 1,78 (95 % CI 1,20-2,65)

NNT 9 (95 % CI 6-20)

Evidens av låg kvalitet.

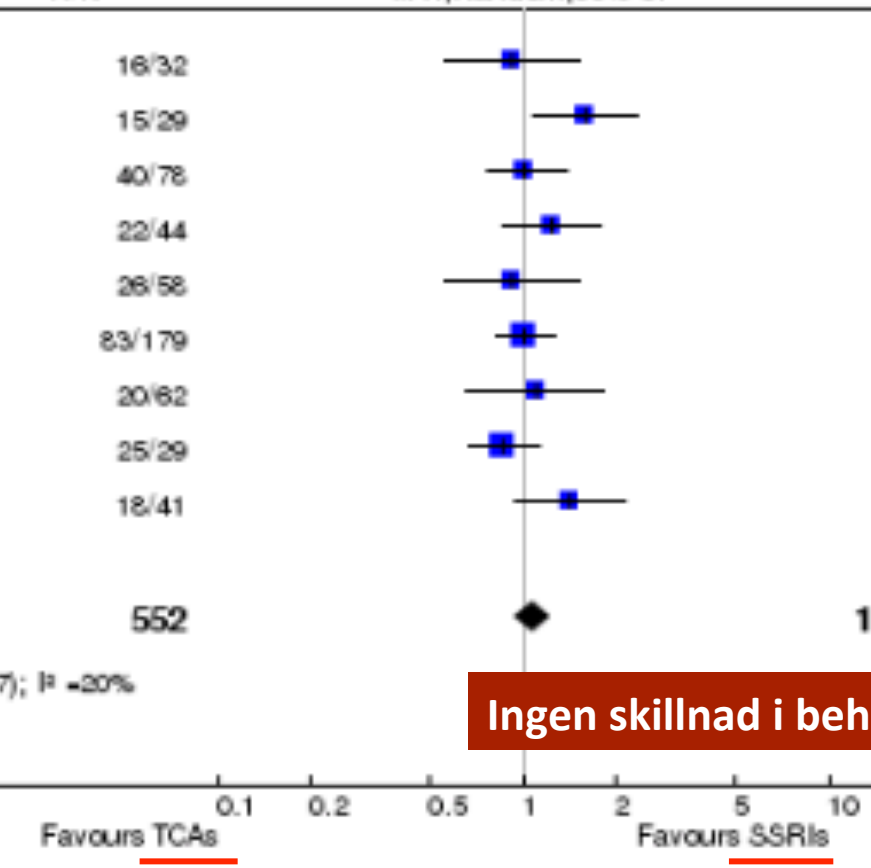
Tham et al
J Affect Dis
2016; 205: 1-12

Jämförelse behandlingseffekt TCA - SSRI

Review: Antidepressants for depressed elderly
Comparison: 1 All TCAs versus SSRIs
Outcome: 1 Failed to recover

Study or subgroup	All TCAs n/N	SSRIs n/N	Risk Ratio M-H,Random,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Random,95% CI
De Ronchi 1998	15/33	16/32		6.0 %	0.91 [0.55, 1.51]
Dorman 1991	23/28	15/29		9.5 %	1.59 [1.07, 2.35]
Feighner 1985	41/79	40/78		14.3 %	1.01 [0.75, 1.37]
Geretsegger 1995	29/47	22/44		10.4 %	1.23 [0.85, 1.79]
Hutchinson 1991	13/32	26/58		6.1 %	0.91 [0.55, 1.50]
Kyle 1998	87/186	83/179		22.2 %	1.01 [0.81, 1.26]
Mulsant 1998	19/54	20/62		6.0 %	1.09 [0.65, 1.82]
Navarro 2001	20/27	25/29		17.2 %	0.86 [0.66, 1.12]
Pelicier 1993	26/42	18/41		8.4 %	1.41 [0.93, 2.15]
Total (95% CI)	**528**	**552**		**100.0 %**	**1.07 [0.94, 1.22]**

Total events: 273 (All TCAs), 265 (SSRIs)
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 9.94, df = 8 (P = 0.27); I² =20%
Test for overall effect: Z = 0.98 (P = 0.33)



Ingen skillnad i behandlingseffekt mellan TCA och SSRI

Mottram P
Cochrane Review
2006

En publicerad placebokontrollerad RCT för 75+

Bakgrund: 174 patienter, 58 % kvinnor

Medelålder: 79,6 år

Diagnostik: Unipolär depression med medel HDRS-score 24/52.

Behandling: Citalopram 10-40 mg/d

Uppföljning: Målvärde HDRS < 10/52.

Hamilton Depression Rating Scale

Max 52 poäng:

0-7:	Normal
8-16:	Mild depression
17-23:	Måttlig depression
>24:	Svår depression

Responders:	Citalopram:	35 % (spridning 18-82 %)
	Placebo:	33 % (spridning 16-80 %)

För svår depression, HDRS >24/52;

Citalopram:	35 %
Placebo:	19 %

Roose et al
Am J Psych
2004; 161: 2050-9

Behandlingseffekt vid kombination med av depression med andra sjukdomar

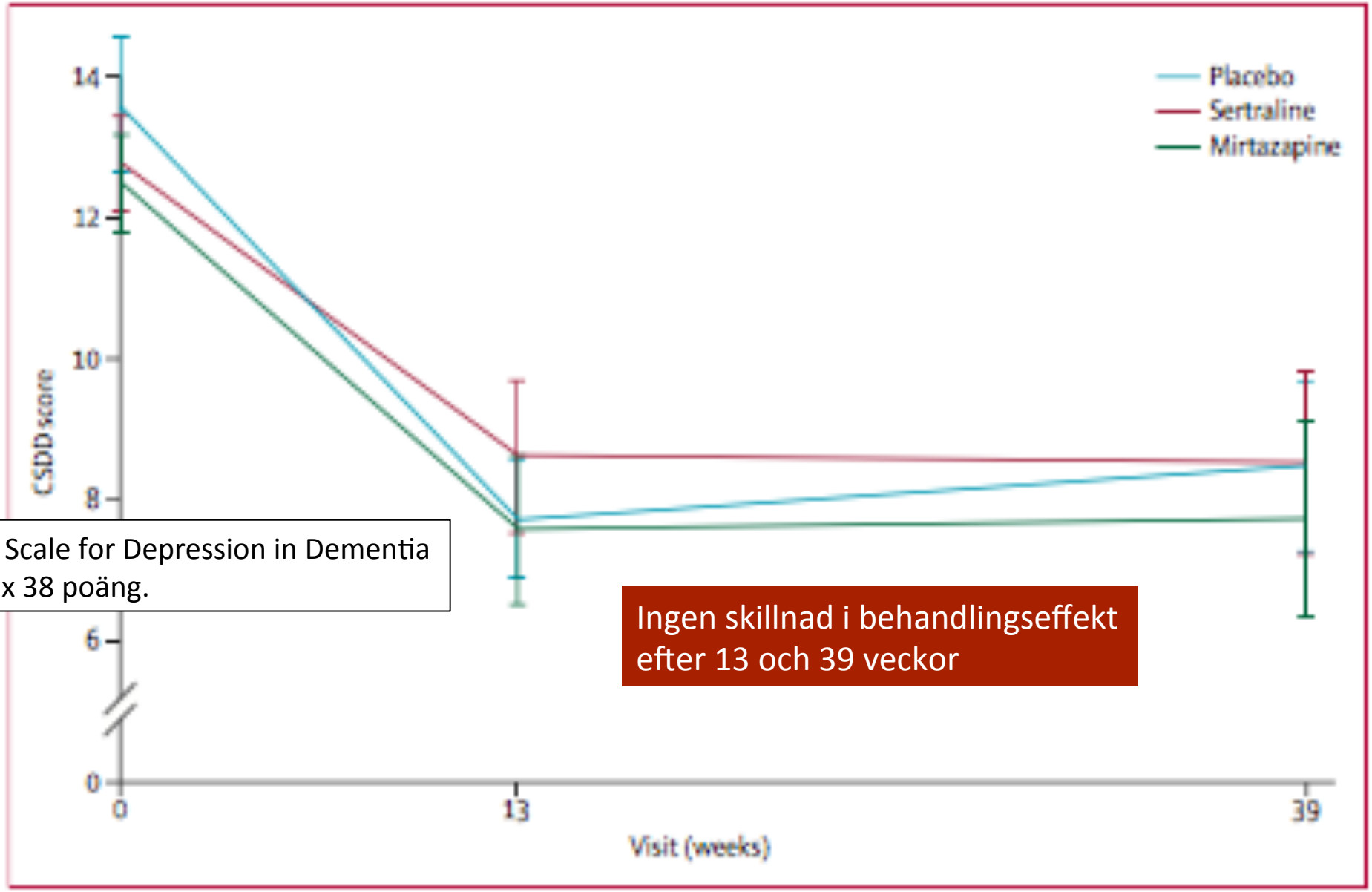
Exempel demens

Behandling med Sertralin eller Mirtazapin

218 patienter → RCT (107/111)

Banerjee et al
Lancet
2011; 378: 403-11

Behandling av depression vid demens



CSDD = Cornell Scale for Depression in Dementia
5 domäner, max 38 poäng.

Ingen skillnad i behandlingseffekt efter 13 och 39 veckor

Banerjee et al
Lancet
2011; 378: 403-11

Risker vid behandling med antidepressiva läkemedel

Heterogenitet

- Stora skillnader i P-koncentration för olika personer med samma dos. (genotyp, interaktioner p450 ⇒ ↑ eller ↓)

Om P-koncentration – dalvärde

Biverkningar hos äldre personer

- Hyponatremi (fr.a. kvinnor)
  SIADH
- Balans/fall
- Blödning
  fr.a. serotoninerga lm
- LQTS → Kardiella arytmier

Snabb utsättning

→ risk för

- Oro / rastlöshet
- Sömnbesvär
- Huvudvärk
- Delirium
- Balansproblem
- Illamående
- Svettning
- Bukbesvär

Ev. bara vid ett par missade doser

Nedtrappning bör ske under minst en månad

Disposition

- Patient
- Epidemiologi
- **Diagnostik**
- Behandling
- Riktlinjer
- Konklusion

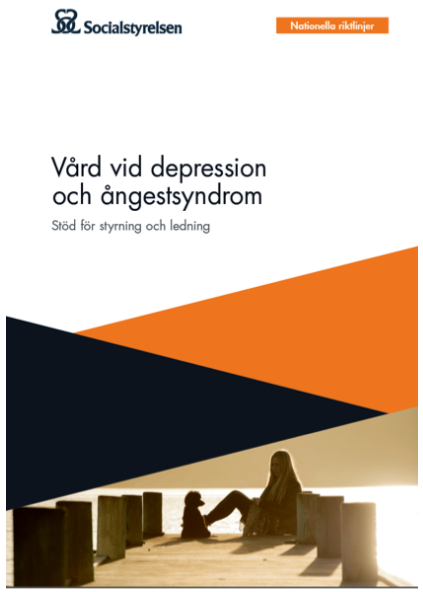
Socialstyrelsen

Nationella riktlinjer

Vård vid depression och ångestsyndrom

Stöd för styrning och ledning

Socialstyrelsen 2017



Behandling: Lindrig – medelsvår depression

Rekommendationer

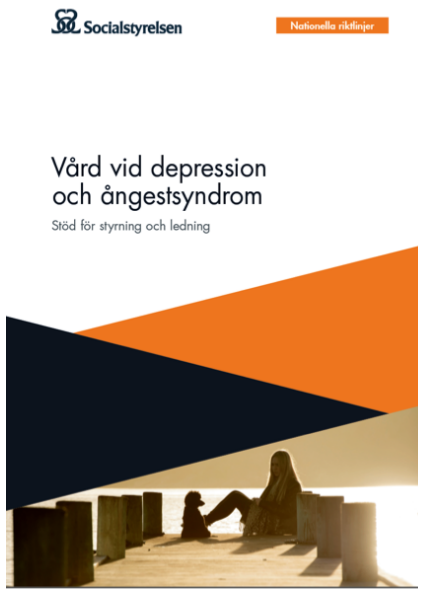
Hälso- och sjukvården bör

- erbjuda KBT till vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression (*prioritet 2*)
- erbjuda IPT till vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression (*prioritet 3*)
- erbjuda behandling med antidepressiva läkemedel till vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression (*prioritet 3*).

Hälso- och sjukvården kan

- erbjuda fysisk aktivitet till vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression (*prioritet 6*)
- erbjuda korttids-PDT till vuxna med lindrig till medelsvår egentlig depression (*prioritet 7*)

Socialstyrelsen
201700



Behandling: Svår depression

Rekommendationer

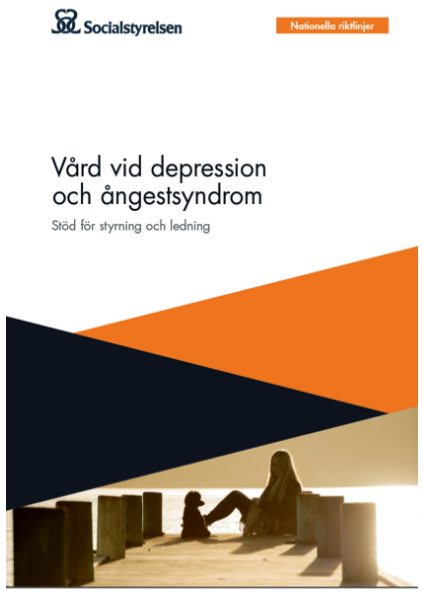
Hälso- och sjukvården bör

- erbjuda ECT till vuxna med svår egentlig depression (*prioritet 1*)
- erbjuda behandling med antidepressiva läkemedel till vuxna med svår egentlig depression (*prioritet 1*)
- erbjuda behandling med litium som tillägg till antidepressiva läkemedel till vuxna med svår, behandlingsresistent egentlig depression (*prioritet 2*)

Hälso- och sjukvården kan

- erbjuda behandling med rTMS till vuxna med medelsvår till svår egentlig depression (*prioritet 4*).

Socialstyrelsen
201700



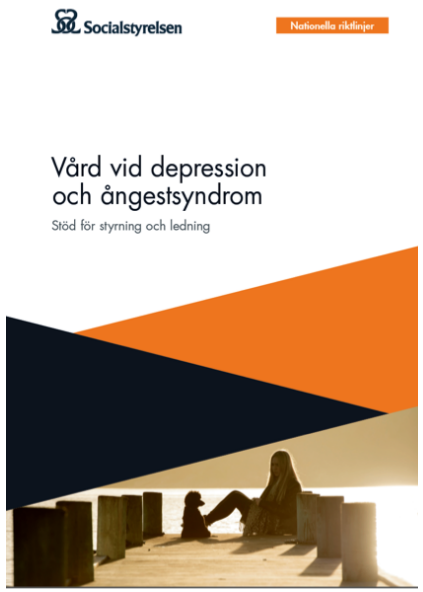
Prevention: Recidivprofylax

Rekommendationer

Hälso- och sjukvården bör

- erbjuda återfallsförebyggande behandling med antidepressiva läkemedel till vuxna som efter recidiverande episoder av egentlig depression uppnått remission (*prioritet 1*)
- erbjuda återfallsförebyggande behandling med KBT eller mindfulness-baserad kognitiv terapi till vuxna som efter recidiverande episoder av egentlig depression uppnått remission (*prioritet 3*).

Socialstyrelsen 201700



Tabell 7. Indikatorer för depression och ångestsyndrom hos vuxna

Nummer	Namn	Målnivå
Utredning		
Indikator V1.1*	Identifiering av depression med EPDS	-
Indikator V1.2*	Tillgänglighet till primär bedömning av vårdbehov	-
Indikator V1.3*	Tillgänglighet till uppföljning med förnyad kontakt	-
Indikator V1.4	Diagnostisering med klinisk bedömning kompletterad med strukturerad intervju	≥ 80 procent
Indikator V1.5*	Somatisk undersökning vid diagnostisering	-
Indikator V1.6	Strukturerad bedömning av beroendeproblematik	≥ 80 procent
Indikator V1.7	Strukturerad bedömningsprocess av suicidrisk	≥ 90 procent
Behandling		
Indikator V2.1	Psykologisk behandling med KBT, IPT eller PDT vid depression	≥ 60 procent
Indikator V2.2	Psykologisk behandling med KBT vid ångestsyndrom	≥ 70 procent
Indikator V2.3	Läkemedelsbehandling med antidepressiva vid egentlig depression	-
Indikator V2.4	Läkemedelsbehandling med bensodiazepiner vid ångestsyndrom	≤ 10 procent
Indikator V2.5	Följsamhet till antidepressiv läkemedelsbehandling	-
Indikator V2.6	Fysisk aktivitet vid egentlig depression	-
Indikator V2.7	Behandling med ECT vid svår egentlig depression	≥ 40 procent
Indikator V2.8	Behandling med rTMS vid egentlig depression	-
Indikator V2.9	Psykologisk behandling med KBT , IPT eller PDT eller läkemedelsbehandling med antidepressiva vid depression	-
Indikator V2.10	Psykologisk behandling med KBT eller läkemedels-behandling med antidepressiva vid ångestsyndrom	-

*Utvecklingsindikator

n=17

EDPS: Edinburgh Postnatal Depression Scale

Totalt 37 indikatorer

14 / 17 avser depression hos vuxna

5 /14 har målnivåer

Socialstyrelsen
201700

Disposition

- Patient
- Epidemiologi
- **Diagnostik**
- Behandling
- Riktlinjer
- Konklusion

Konklusion

- Patienter som förbättras under SSRI-behandling: Underhållsbehandling upp till ett år ⇒ recidiv ↓
- Duloxetin (SNRI) vid recidiverande depression, dock ofta biverkningar
- KBT, särskilt (problemlösnings-behandling) vid lindrig-måttlig depression
- Inget vetenskapligt underlag angående depression hos sköra äldre personer (frailty)
  Sämre effekt vid hög ålder och vid frailty (?) pga neurodegeneration ↑ ?
  Ökad risk för biverkningar?
- Råd: Planera utsättning av antidepressiva redan vid insättningen.
- Mycket stora placeboeffekter
- Integrerad vård över tid (DBU-modellen)

”*I väntan på mer kunskap om hur depressionsbehandling på bästa sätt ska utformas för äldre är det särskilt viktigt att följa upp behandlingsresultatet noggrant och att ompröva behandlingsstrategin om patienten inte tillfrisknar*”. /SBU 2015

Problem med det vetenskapliga kunskapsläget

D - Diagnostik

- Mix olika typ av depression
  - 1:a depression – rec. depression
  - Vxl svårighetsgrad mild – måttlig – svår
  - Vxl duration
- Stora ålders-skillnader
- Ej separerat kvinnor – män
- Vxl kognitiv funktion
- Vxl grad av multisjuklighet, ej beskriven
- Sällan uppgifter om biologiskt åldrande (frailty)

B - Behandling

- Olika läkemedel inom och mellan klasser

  Stor skillnad metabolism
- Olika doser
- Compliance
- Stora positiva, vxl effekter av placebo

Studier

Heterogenitet

Multicenter

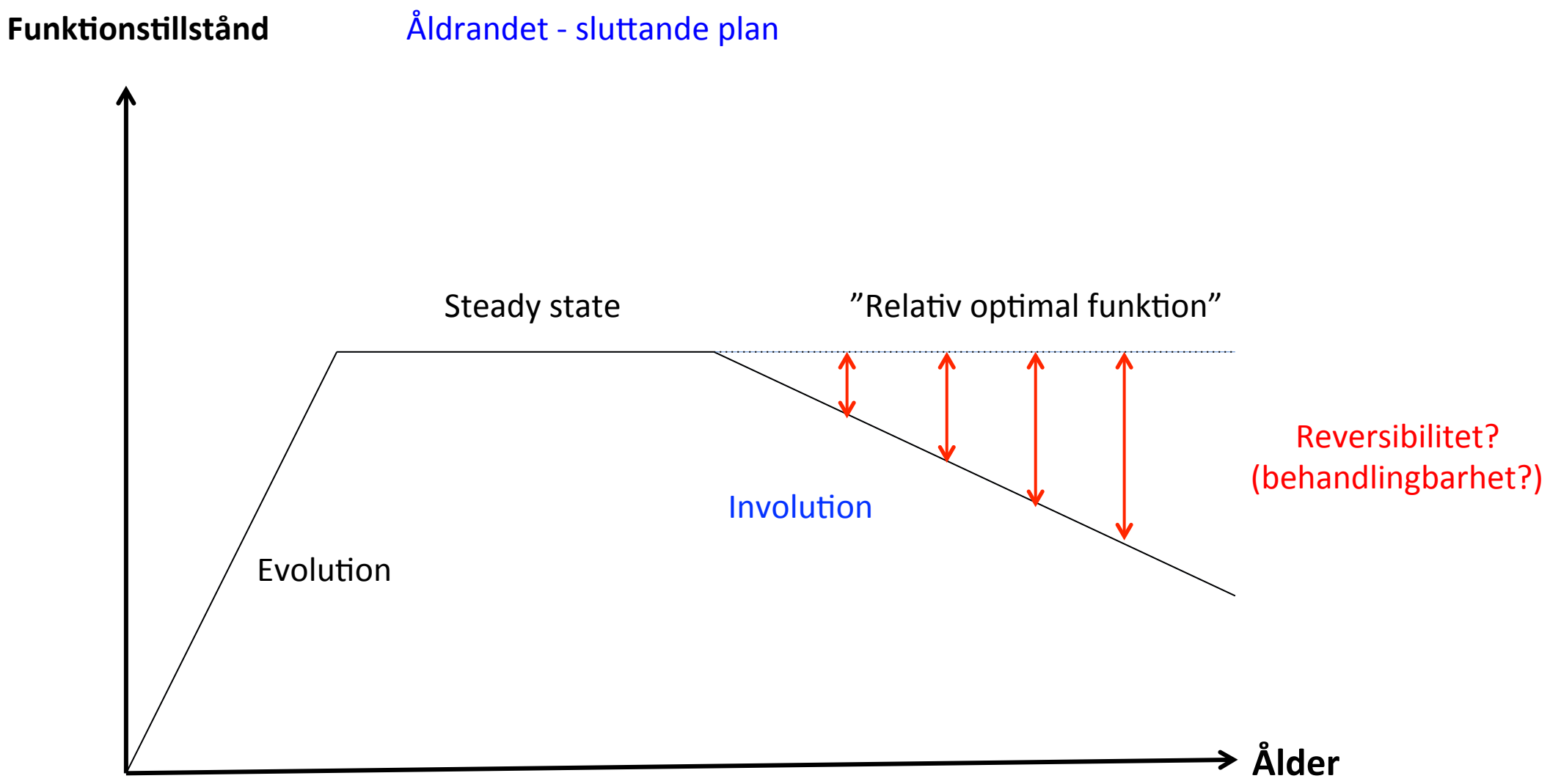
Låg-medelhög studiekvalitet

Omfattande publication bias

U - Uppföljning

- Tveksam definition av respons
- Tveksam definition av ”remission”

⇒ Svårt att dra slutsatser


Funktionstillstånd
Åldrandet - sluttande plan
Steady state
”Relativ optimal funktion”
Reversibilitet?
(behandlingbarhet?)
Involution
Evolution
Ålder

Etisk fråga

Tack för ordet!

Hemsida: www.gunnar-akner.se

Blog: www.aknerblog.wordpress.com