

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 utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder.

SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU ger ut flera rapportserier. I ”SBU Utvärderar” har SBU:s expertgrupper själva gjort den systematiska utvärderingen. Serien omfattar både etablerade metoder (gula rapporter) och nya metoder (Alert). ”SBU Kommenterar” sammanfattar och kommenterar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU svarar också på frågor direkt från beslutsfattare i vården via SBU:s Upplysningstjänst.

Välkommen att läsa mer om SBU:s rapporter och verksamhet på www.sbu.se.

Denna utvärdering publicerades år 2015. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt eller begränsat.

Denna rapport (nr 233) kan beställas från Strömberg distribution
Telefon: 08-779 96 85 • Fax: 08-779 96 10 • E-post: sbu@strd.se

Grafisk produktion av Anna Edling, SBU
Tryckt av Elanders Sverige AB, Mölnlycke, 2015
Rapportnr: 233 • ISBN 978-91-85413-76-8 • ISSN 1400-1403

Citera denna rapport: SBU. Behandling av depression hos äldre. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2015. SBU-rapport nr 233. ISBN 978-91-85413-76-8.

Behandling av depression hos äldre

En systematisk litteraturöversikt

Projektgrupp

Sakkunniga

Per Allard

Gerhard Andersson

Anne Söderlund

Anne Tham

SBU

Göran Bertilsson

(biträdande

projektledare)

Harald Gyllensvärd

(hälsoekonom)

Pia Johansson

(hälsoekonom)

Ulf Jonsson

(projektledare)

Therese Kedebring

(projektadministratör)

Hanna Olofsson

(informationsspecialist)

Externa granskare

Agneta Herlitz

Lars von Knorring

Ingela Skärsäter

SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering

Swedish Council on Health Technology Assessment

Innehåll

SBU:s sammanfattning och slutsatser	13
1. Inledning	25
Syfte	26
Målgrupper	27
2. Bakgrund	29
Förutsättningar och nulägesbeskrivning	29
Begrepp och definitioner	31
Äldre	31
Diagnostik och uppföljning av depression hos äldre	32
Samsjuklighet vid depression hos äldre	35
De mest sjuka äldre och sköra äldre	36
3. Metodbeskrivning	39
Frågor	39
Urvalskriterier	39
Avgränsningar	41
Metoder för urval av studier	41
Metoder för bedömning av studiernas vetenskapliga kvalitet	42
Metoder för sammanvägning av resultat	43
Det vetenskapliga underlagets styrka	43
4. Resultat av granskning av läkemedelsbehandling	47
Beskrivning av tillgängliga metoder	47
Flödesschema över studier av läkemedelsbehandling	49
Övergripande aspekter i studierna	51
Effekt och biverkningar av SSRI jämfört med placebo vid pågående depressiv episod	51
Beskrivning av studierna	51
Effekt av SSRI jämfört med placebo	52
Biverkningar av SSRI jämfört med placebo	55

Samlad bedömning	55
Sammanfattande tabeller	55
Effekt och biverkningar vid underhållsbehandling med SSRI vid depressiv episod i remission	56
Beskrivning av studierna	56
Effekt vid underhållsbehandling	57
Biverkningar vid underhållsbehandling	59
Samlad bedömning	59
Sammanfattande tabeller	59
Effekt och biverkningar av duloxetin jämfört med placebo vid pågående depressiv episod	60
Beskrivning av studierna	60
Effekt av duloxetin jämfört med placebo	61
Biverkningar av duloxetin jämfört med placebo	63
Samlad bedömning	66
Sammanfattande tabeller	66
Effekt och biverkningar av vortioxetin jämfört med placebo vid pågående depressiv episod	68
Beskrivning av studierna	68
Effekt av vortioxetin jämfört med placebo	68
Biverkningar av vortioxetin jämfört med placebo	68
Samlad bedömning	69
Sammanfattande tabeller	69
Effekt och biverkningar av venlafaxin jämfört med placebo vid pågående depressiv episod	70
Beskrivning av studierna	70
Effekt av venlafaxin jämfört med placebo	70
Biverkningar av venlafaxin jämfört med placebo	70
Samlad bedömning	71
Sammanfattande tabeller	71
Effekt och biverkningar av agomelatin jämfört med placebo vid pågående depressiv episod	72
Beskrivning av studierna	72
Effekt av agomelatin jämfört med placebo	72
Biverkningar av agomelatin jämfört med placebo	73
Samlad bedömning	73
Sammanfattande tabeller	73

Effekt och biverkningar av bupropion jämfört med placebo vid pågående depressiv episod	74
Beskrivning av studierna	74
Effekt av bupropion jämfört med placebo	75
Biverkningar av bupropion jämfört med placebo	75
Samlad bedömning	75
Sammanfattande tabeller	75
Effekt och biverkningar av SSRI jämfört med övriga antidepressiva läkemedel vid pågående depressiv episod	76
Beskrivning av studierna	76
Samlad bedömning	79
Sammanfattande tabeller	80
Effekt och biverkningar av reboxetin jämfört med placebo vid pågående depressiv episod efter stroke	81
Beskrivning av studierna	81
Effekt av reboxetin jämfört med placebo	81
Biverkningar av reboxetin jämfört med placebo	81
Samlad bedömning	82
Sammanfattande tabeller	82
Effekt och biverkningar av antidepressiva läkemedel jämfört med placebo vid pågående depressiv episod och Alzheimers sjukdom	83
Beskrivning av studierna	83
Samlad bedömning	84
Sammanfattande tabeller	85
Effekt och biverkningar av reboxetin jämfört med imipramin vid pågående depressiv episod	85
Beskrivning av studierna	85
Effekt av reboxetin jämfört med imipramin	86
Biverkningar av reboxetin jämfört med imipramin	86
Samlad bedömning	86
Sammanfattande tabell	87
Tilläggsbehandling till antidepressiva läkemedel	87

5. Resultat av granskning av psykologisk behandling	89
Beskrivning av tillgängliga metoder	89
Kognitiv beteendeterapi	89
Problemlösningsterapi	90
Reminiscensterapi och life review	90
Psykodynamisk terapi	90
Interpersonell psykoterapi	91
Flödesschema över studier av psykologisk behandling	91
Övergripande aspekter	92
Kognitiv beteendeterapi (KBT)	93
Beskrivning av studierna	93
Samlad bedömning	96
Problemlösningsterapi	96
Beskrivning av studierna	96
Samlad bedömning	100
Reminiscensterapi och life review	100
Beskrivning av studierna	100
Samlad bedömning	102
Interpersonell psykoterapi (IPT)	102
Beskrivning av studierna	102
Samlad bedömning	102
Övrig psykologisk behandling	103
Sammanfattande tabeller	103
6. Resultat av granskning av fysisk aktivitet	105
Beskrivning av metoden	105
Aerobträning	105
Styrketräning	106
Qi Gong och Tai Chi	106
Beskrivning av studierna	107
Samlad bedömning	108

7. Resultat av granskning av övriga behandlingar	109
Beskrivning av tillgängliga metoder	109
Elektrokonvulsiv behandling (ECT)	109
Ljusterapi	109
Kombinationsbehandlingar	110
Flödesschema över inkluderade studier	111
ECT	112
Beskrivning av studien	112
Samlad bedömning	112
Kombinationsbehandlingar	113
Beskrivning av studierna	113
Samlad bedömning	114
8. Etiska och sociala aspekter	115
Etiska dilemman vid val av behandlingsstrategi	115
Luckor i det vetenskapliga underlaget	116
Åtgärdernas förenlighet med etiska värden	118
Jämlikhet	118
Autonomi	119
Integritet	119
Strukturella faktorer med etiska komplikationer	120
Resurser och organisation	120
Professionella värderingar och särintressen	121
Sammanfattning av de etiska frågorna	122
9. Hälsoekonomiska aspekter	123
Beslutsproblem och frågeställningar	125
Behandlingskostnader	125
Systematisk litteraturoversikt	127
Metod	127
Resultat	127
Diskussion	130
Sammanfattande kommentarer	131

10. Diskussion	133
Metod och avgränsningar	133
Resultatdiskussion	134
Läkemedel	134
Psykologisk behandling	136
Fysisk aktivitet	138
Elektrokonvulsiv behandling (ECT)	138
Överförbarhet till svensk hälso- och sjukvård	139
Sammanhang och inramning	140
Deltagarna	140
Utfallsmåtten	142
Sammanfattning	142
11. Konsekvenser av rapportens bedömningar	143
12. Kunskapsluckor och framtida forskningsområden	147
Metodologiska utmaningar och brister i befintliga studier	147
Behov av framtida forskning	149
13. Studier som ligger till grund för resultat och slutsatser	151
14. Ordförklaringar och förkortningar	265
15. Personer som medverkat till rapporten	273
Projektets experter	273
Projektets kanslistöd	273
Externa granskare	274
Bindningar och jäv	274
16. Referenser	275

Bilagor

Rapportens bilagor är publicerade på www.sbu.se/233

Bilaga 1. Sökstrategier

Bilaga 2. Granskningsmallar

Bilaga 3. Exkluderade studier

SBU:s sammanfattning och slutsatser



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
Swedish Council on Health Technology Assessment

SBU:s sammanfattning och slutsatser

Depression hos äldre är ett allvarligt sjukdomstillstånd som kan leda till en betydande försämring av livskvalitet och en ökad risk för att dö i förtid. Tillståndet är vanligt och med en åldrande befolkning kommer problematiken sannolik att öka. Enligt uppskattningar kommer depression att i början av 2020-talet, vara den vanligaste orsaken till funktionsnedsättning hos den äldre befolkningen globalt, efter hjärt- och kärlsjukdomar.

Det finns ett antal olika behandlingsalternativ vid depression. Ett flertal antidepressiva läkemedel och psykologisk behandling har dokumenterad effekt vid depression hos vuxna i arbetsför ålder. Vid svåra depressioner är elektrokonvulsiv behandling (ECT) en effektiv behandling och vid lindriga depressioner finns ett visst stöd för att fysisk aktivitet har effekt.

Det är dock inte självklart att forskningresultaten för vuxna i allmänhet kan överföras till den äldre befolkningen. Detta gäller i synnerhet de allra äldsta och sköra äldre. Vi har sammanställt forskningen om nytta och risk med de vanligast förekommande behandlingsalternativen vid depression hos personer över 65 år. Studier av behandlingarnas effekt hos sköra äldre har vi undersökt separat.

Slutsatser

- ▶ Många äldre med depression blir inte tillräckligt hjälpta av antidepressiva läkemedel. I korttidsstudier har selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) inte haft påtagligt bättre effekt än placebo för äldre med depression. Men för de som förbättras under SSRI-behandling kan underhållsbehandling upp till ett år förebygga återinsjuknande.

- ▶ Den selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmaren duloxetin har utvärderats specifikt vid återkommande depression hos äldre och har en något bättre effekt än placebo på kort sikt, men ger ofta biverkningar som kan innebära särskilda problem för äldre.
- ▶ Psykologisk behandling i form av problemlösningsterapi kan minska depressionssymtom hos personer över 65 år med sviktande hälsa, men tillgången till sådan behandling är begränsad. Effekter av övrig psykologisk behandling samt effekter av fysisk aktivitet behöver undersökas i fler och större studier som avser både nytta och risk vid depression hos äldre.
- ▶ De behandlingar som enligt denna rapport har dokumenterad effekt har ännu inte utvärderats i hälsoekonomiska studier. Eftersom behandlingskosten per individ ofta är relativt låga, är det dock sannolikt att effektiv behandling också är kostnadseffektiv.
- ▶ Nyttan och risken med depressionsbehandling är otillräckligt studerat för sköra äldre över 65 års ålder. Det behövs kunskap om hur depressionsbehandling ska anpassas till dessa individers behov.
- ▶ 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.

Bakgrund och syfte

Allt fler människor i Sverige blir allt äldre och därmed ökar antalet personer med kroniska sjukdomar och sammansatta vårdbehov. Detta innebär ökade krav på tillgång till god och värdig vård och omsorg i kommuner och landsting. Depression är vanligt förekommande hos personer över 65 år och tillståndet tycks vara särskilt vanligt bland de allra äldsta.

Symtombilden vid depression hos äldre är heterogen, vilket kan försvåra upptäckt och diagnos. Kroppsliga och kognitiva symtom är vanliga och kan vara mer framträdande än affektiva symtom. Samsjuklighet och hög användning av andra läkemedel kan komplicera behandlingen.

Huvudsyftet med detta arbete var att sammanställa och utvärdera det vetenskapliga underlaget för de centrala behandlingsformerna vid depression hos sköra äldre. För att få en bredare kunskapsbas har vi även sammanställt och utvärderat det vetenskapliga underlaget för personer över 65 år i allmänhet.

Avsikten är att rapporten ska ge stöd till huvudmännen inom hälso- och sjukvård samt inom äldreomsorg. Centrala målgrupper är aktörer inom hälso- och sjukvård, vård och omsorg och socialtjänst. Andra viktiga målgrupper är patientföreningar och allmänhet.

Metod

Vi har på ett systematiskt sätt sammanställt och utvärderat randomiserade kontrollerade studier där alla deltagare över 65 år hade diagnosen depression eller kliniskt relevanta symtom på depression. De behandlingsformer vi utvärderade var antidepressiva läkemedel, psykologisk behandling, fysisk aktivitet, elektrokonvulsiv behandling (ECT), ljusterapi och kombinationer av behandlingar. Vi har granskat effekterna på depressionssymtom, återinsjuknande i depression, livskvalitet, funktionsförmåga, biverkningar, mortalitet, insjuknande och dödlighet i hjärt- och kärlsjukdom, suicid eller suicidförsök samt påverkan på närstående.

För att säkerställa att resultaten skulle bli så objektiva som möjligt och inte snedvridna, använde vi en metod som kallas systematisk översikt. Den systematiska översikten genomfördes i enlighet med SBU:s metodbok. Varje studie som bedömdes vara relevant för våra frågeställningar kvalitetsgranskades och studier av medelhög eller hög kvalitet inkluderades. Vid den slutliga bedömningen av det samlade vetenskapliga underlaget tillämpade vi det internationella GRADE-systemet (Faktaruta 1).

Faktaruta 1 Studiekvalitet, evidensstyrka och slutsatser.

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrka är ett mått på hur tillförlitligt resultatet är. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande faktorer som studiekvalitet, samstämmighet, överförbarhet, precision i data och risk för publikationsbias.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

- **Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕).** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○).** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○).** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med kraftigt försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○).** När studier saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet visar motsägande resultat, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

Slutsatser

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

Evidensgraderade resultat

Läkemedelsbehandling vid depression hos äldre

Vi identifierade 23 studier av medelhög kvalitet. Studierna utvärderade följande läkemedelsgrupper: icke-selektiva monoaminåterupptagshämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) och övriga antidepressiva. Vår bedömning av det vetenskapliga underlaget är följande:

- Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att behandling med SSRI inte leder till behandlingssvar (50 % minskning av skattade depressionssymtom) eller remission (minimala eller inga skattade depressionssymtom) i påtagligt större utsträckning än placebo, vid depression hos äldre över 65 år (⊕⊕○○).
- Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att underhållsbehandling med SSRI under upp till ett års tid minskar risken för återinsjuknande i depression jämfört med placebo, hos äldre över 65 år som tidigare svarat på sådan behandling (⊕⊕○○).
- Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att behandling med duloxetin leder till behandlingssvar (50 % minskning av skattade depressionssymtom) eller remission (minimala eller inga skattade depressionssymtom) i större utsträckning än placebo, vid återkommande depressioner hos äldre över 65 år (⊕⊕○○).
- Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med duloxetin medför ökad risk för muntorrhet och förstoppning jämfört med placebo, vid återkommande depressioner hos äldre över 65 år (⊕⊕⊕○).
- Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att behandling med duloxetin medför ökad risk för yrsel och diarré jämfört med placebo, vid återkommande depressioner hos äldre över 65 år (⊕⊕⊕○).

- Det finns ett otillräckligt vetenskapligt underlag för samtliga våra övriga frågeställningar när det gäller läkemedelsbehandling av depression eller depressionssymtom hos äldre över 65 år (⊕○○○).

Psykologisk behandling vid depression hos äldre

Vi identifierade 12 studier av medelhög kvalitet och en studie av hög kvalitet. Fyra av dessa studier utvärderade olika former av kognitiv beteendeterapi, fem av problemlösningsterapi, tre av reminiscensterapi/life review och en av interpersonell psykoterapi. Vår bedömning av det vetenskapliga underlaget är enligt följande:

- Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att problemlösningsterapi som tillägg till sedvanlig vård på kort sikt har bättre effekt än endast sedvanlig vård på depressionssymtom hos äldre över 65 år med sviktande hälsa (⊕⊕○○).
- Det finns ett otillräckligt vetenskapligt underlag för samtliga våra övriga frågeställningar när det gäller psykologisk behandling av depression eller depressionssymtom hos äldre över 65 år (⊕○○○).

Fysisk aktivitet vid depression hos äldre

Vi identifierade inga studier av minst medelhög kvalitet för någon av våra frågeställningar kring fysisk aktivitet. Vår bedömning av det vetenskapliga underlaget är enligt följande:

- Det finns ett otillräckligt vetenskapligt underlag för våra frågeställningar när det gäller fysisk aktivitet som behandling av depression eller depressionssymtom hos äldre över 65 år (⊕○○○).

Övriga behandlingar

Vi identifierade två studier av medelhög kvalitet som utvärderade stepped care-program, där insatserna stegvis ändras utifrån patientens behov. Inga studier av minst medelhög kvalitet identifierades för andra kombinationer av behandlingar, litium, elektrokonvulsiv behandling (ECT) eller ljusterapi. Vår bedömning av det vetenskapliga underlaget är enligt följande:

- Det finns ett otillräckligt vetenskapligt underlag för samtliga våra frågeställningar när det gäller ECT, litium, ljusterapi, eller kombinationsbehandling av läkemedel och psykoterapi som behandling av depression eller depressionssymtom hos äldre över 65 år (⊕○○○).

Sammanfattande diskussion och konsekvensanalys

I endast en liten minoritet av de inkluderade studierna översteg medelåldern hos deltagarna 80 år. Få studier inkluderade deltagare med en uttalad skörhet eller samsjuklighet. Detta medför att generaliserbarheten av resultaten till gruppen sköra äldre begränsas. Det finns ett stort, men inte tillgodosett, behov av behandlingsstudier som omfattar även de allra äldsta och sköra.

I våra inkluderade studier av antidepressiva läkemedel tycks majoriteten av deltagarna inte svara på behandling. Studierna pekar på att effekten av korttidsbehandling med SSRI-läkemedel inte är överlägsen placebo för personer över 65 år, medan det finns visst stöd för att SSRI som underhållsbehandling i upp till ett år är bättre än placebo för att förebygga återinsjuknande hos de som tidigare svarat på behandlingen.

Vi fann stöd för att korttidsbehandling med duloxetin, ett läkemedel inom gruppen serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), har bättre effekt än placebo hos äldre med återkommande depressioner. Duloxetin medför dock en ökad risk för biverkningar som t ex yrsel, muntorrhet, diarré och förstoppning. Studierna av duloxetin inkluderade endast patienter med återkommande depressioner, vilket kan ha bidragit till det positiva resultatet. Det är inte osannolikt att de äldre

som insjuknar för första gången, delvis skiljer sig från de äldre som sedan tidigare haft återkommande depressionsepisoder. I studierna av SSRI-läkemedlen framgick det i de flesta fallen inte om deltagarna hade återkommande depressioner eller om de insjuknade för första gången.

Det finns ett stort behov av evidensbaserade komplement och alternativ till läkemedelsbehandling. Inventeringar av psykiatrisk vård visar att tillgången till psykologisk behandling för äldre är närmast försumbar. Problemlösningsterapi var den enda psykologiska behandlingsformen som vi fann ett tillräckligt vetenskapligt underlag för. Denna behandlingsform kan ses som en enklare form av kognitiv beteendeterapi (KBT). Den samlade vetenskapliga litteraturen för problemlösningsterapi är inte lika omfattande som för KBT. För äldre är dock resultaten lovande, även om befintliga studier är små. En prövning av metoden i Sverige skulle vara värdefull, med tanke på bristen på evidensbaserad psykologisk behandling för äldre med depression.

För fysisk aktivitet hittade vi ingen studie med tillräckligt hög kvalitet. Detta understryker behovet av väl genomförda behandlingsstudier inom detta område. De studier som fanns hade få deltagare och ofta stort bortfall. Följsamheten till interventionerna var antingen låg eller beskrevs inte alls. Trots stora brister i det vetenskapliga underlaget kan fysisk aktivitet vara ett värdefullt komplement till annan depressionsbehandling för äldre. Metoden ingår vanligtvis i vårdutbudet i Sverige. Kognitiv nedsättning och sjukdom kan dock kräva att program och stödåtgärder anpassas. En central fråga är hur aktivitetsnivån bibehålls efter en behandlingsperiod, och i vilken mån insatser för beteendeförändring kan underlätta bibehållen fysisk aktivitet.

Vid svår depression, med eller utan psykossymtom, är elektrokonvulsiv behandling (ECT) ett viktigt behandlingsalternativ. ECT är en effektiv behandling vid djupa och livshotande depressiva tillstånd, där patienten vägrar mat och dryck eller är kataton eller gravt självmordsbenägen. För äldre fann vi inga randomiserade kontrollerade studier av tillräckligt god kvalitet. Kvalitetsregister ger en möjlighet att dokumentera effekten hos äldre och fånga upp signaler på eventuella biverkningar. Kvalitetsregistret ECT har en relativt god täckning och en betydande andel av de behand-

lade patienterna är äldre. Data från registret tyder på att ECT möjligen har bättre effekt för personer över 50 år än för yngre.

Oklarheterna kring hur depression hos äldre ska behandlas kräver svåra vetenskapliga, kliniska och etiska överväganden, där vetenskaplig stringens ställs mot beprövad erfarenhet och ekonomiska överväganden. Med nuvarande kunskap är det viktigt att noggrant följa upp hur den enskilde patienten svarar på behandlingen och att regelbundet överväga justering av behandlingsstrategin vid uteblivet behandlingssvar.

Ur ett samhällsperspektiv är depression hos äldre ett kostsamt tillstånd om behandling inte ges. Internationella studier visar att hälso- och sjukvårdskostnaderna för äldre personer med depression är minst dubbelt så höga som för de som inte är deprimerade. Även den informella vård och omsorg som ges av anhöriga, ökar kraftigt för personer äldre än 65 år som har depression. Mot bakgrund av att den äldre befolkningen redan har en lägre livskvalitet i genomsnitt än den yngre befolkningen, kan depression leda till en mycket låg sammantagen livskvalitet.

De betydande kostnaderna och förlusterna av livskvalitet gör det angeläget att behandla depression bland äldre. Det saknas hälsoekonomiska studier som belyser kostnadseffektiviteten i de behandlingar som har dokumenterad effekt för denna åldersgrupp. Behandlingskostnaderna för SSRI-preparat, duloxetin och problemlösningsterapi är emellertid låga, så det är därför troligt att de behandlingar som har visats vara effektiva, också är kostnadseffektiva.

Inventeringar av psykiatrisk vård för äldre tyder på att gruppen ofta nedprioriteras på ett sätt som inte står i samklang med riksdagens etiska plattform för prioriteringar. Det är viktigt att personliga, professionella eller politiska särintressen inte tillåts påverka prioriteringar och klinisk praxis på ett sätt som kan innebära en diskriminering av äldre, svårt sjuka och svaga grupper.

1. Inledning

Depression är ett globalt psykiskt sjukdomstillstånd som kan drabba människor i alla åldrar från tidiga barndomen till ålderdomen [1]. Cirka 5 procent av befolkningen har en pågående depression. Tillståndet medför ofta ett stort lidande, men också en ökad risk för kroppslig sjukdom och för tidig död. Det är därför angeläget att upptäcka och behandla depression.

Enligt uppskattningar kommer depression att i början av 2020-talet vara den vanligaste orsaken till funktionsnedsättning hos den äldre befolkningen globalt, efter hjärt- och kärl sjukdomar [2]. Skillnaden mellan studier vad gäller val av metod, diagnostiska kriterier och åldersavgränsningar har gett varierande information om förekomsten av depression hos äldre. Studier från Europa pekar dock på att cirka 10–15 procent av personer över 65 har en depression [3]. En svensk studie tyder på att förekomsten av depression hos äldre ökar med stigande ålder [4]. Uppskattningsvis 20–25 procent av de som bor i särskilt boende har symtom på depression och det är inte ovanligt att symtomen aldrig upptäcks och behandlas [5,6].

Det finns idag behandlingar som hjälper vid depression. I SBU:s (Statens beredning för medicinsk utvärdering) rapport från år 2004 om behandling av depressionssjukdomar, drogs slutsatsen att det finns ett stort antal antidepressiva läkemedel och flera psykoterapier som har dokumenterad effekt i behandling av depressioner hos vuxna [7]. Man konstaterade vidare att elektrokonvulsiv behandling (ECT) är en effektiv och säker behandling vid svåra depressioner. Fysisk aktivitet tycks också kunna ha en viss effekt på depressionssymtom [8].

För behandling av äldre med depression är kunskapsläget mer oklart. I rapporten från år 2004 konstaterade SBU att det fanns dokumenterad effekt av antidepressiva läkemedel och psykoterapi hos äldre upp till 75 års ålder, men att det helt saknades studier på personer över 80 år.

Symtombilden vid depression hos äldre är heterogen. Kroppsliga och kognitiva symtom är vanliga [9,10] och kan vara mer framträdande än affektiva symtom [11]. Det är därför inte självklart att behandlingar för äldre har samma effekt som för yngre vuxna. Samsjuklighet och läkemedelsanvändning komplicerar behandlingen av depression hos äldre ytterligare.

Allt fler människor i Sverige blir allt äldre och därmed ökar antalet personer med kroniska sjukdomar och med sammansatta vårdbehov. Detta innebär ökade krav på tillgång till god och värdig vård och omsorg i kommuner och landsting.

Regeringen gav i uppdrag till Socialstyrelsen och SBU att särskilt utvärdera kunskapsläget rörande de mest sjuka äldre (S2010/886/SF) när det gäller vanligt förekommande tillstånd, funktionsbedömningar, metoder för akut omhändertagande samt nytta och risk med läkemedel för äldre. Det här projektet har genomförts inom ramen för det uppdraget.

Syftet med regeringsuppdraget är att bygga upp en kunskapsbank som fortlöpande ska stödja huvudmän som är verksamma inom hälso- och sjukvård och inom äldreomsorg. Det ska ske genom att systematiskt identifiera kunskapsluckor, stimulera till ny kunskap och aktivt föra ut kunskap om ett värdigt omhändertagande och en god vård och omsorg av de mest sjuka äldre.

Syfte

Vi har granskat och sammanställt det vetenskapliga underlaget för de centrala behandlingsformerna vid depression hos sköra äldre samt hos äldre i allmänhet. Vi avgränsade oss till randomiserade kontrollerade studier där alla deltagarna var 65 år eller äldre och hade diagnosen depression eller kliniskt relevanta symtom på depression. Vi granskade de vanligaste behandlingsalternativen vid depression: antidepressiva läkemedel, psykologisk behandling, fysisk aktivitet, elektrokonvulsiv behandling (ECT), ljusterapi och kombinationer av behandlingar. Behandlingsformerna beskrivs närmare i respektive resultatkapitel.

Målgrupper

Rapporten ska ge stöd till huvudmän inom hälso- och sjukvård samt inom äldreomsorg. Andra målgrupper är socialtjänst, patientföreningar och allmänhet.

2. Bakgrund

Förutsättningar och nulägesbeskrivning

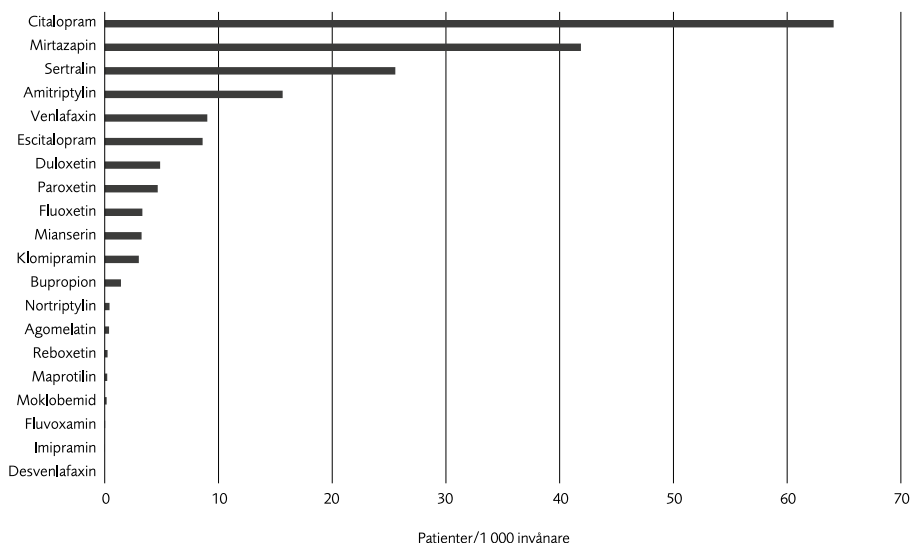
Största delen av patienter med depression får behandling i primärvården. Svårare tillstånd bör handläggas i den psykiatriska vården. Val av behandlingsform beror på om tillståndet är lindrigt, medelsvårt eller svårt. Nationella riktlinjer för behandling av depression och ångest publicerades av Socialstyrelsen år 2010 [12]. I korthet innebär riktlinjerna att hälso- och sjukvården vid lindrig depression bör erbjuda psykoterapi och bara i undantagsfall antidepressiva läkemedel. Man ska få råd om fysisk aktivitet som egenvård. Vid medelsvår depression ska patienten erbjudas psykoterapi/antidepressiva läkemedel. Vid svår depression är förstahandsvalen antidepressiva läkemedel och elektrokonvulsiv behandling (ECT) [12].

Antidepressiva läkemedel skrivs ut i högre grad till äldre än till yngre vuxna och förskrivningarna ökar med stigande ålder [13]. I åldersgruppen över 85 år, hämtade 26 procent av kvinnorna och 16 procent av männen ut antidepressiva läkemedel minst tre gånger under år 2010. Motsvarande siffror för åldersgruppen 65–74 år var 10 procent av kvinnorna och 5 procent av männen [13]. Citalopram, mirtazapin och sertralin var de vanligaste expedierade antidepressiva läkemedlen i Sverige år 2013 för personer som var 65 eller äldre (Figur 2.1).

Primärvården stod år 2012 för över 80 procent av förskrivningarna till personer över 85 år. I åldersgruppen 65–74 förskrevs 70 procent inom primärvården [14]. Av de som behandlades för en psykiatrisk diagnos år 2010, var andelen som fick behandling inom den specialiserade öppen- och slutenvården lägre för personer över 65 år än för vuxna personer under 65 år [13]. Detta ställer särskilda krav på kunskap om behandling av depression hos äldre även utanför den specialiserade psykiatriska vården.

Tillgången på psykologisk behandling för äldre med depression är närmast försumbar. Svensk förening för äldrepsykiatri (SFÄP) genomförde år 2006–2007 en inventering av äldrepsykiatri i Sverige [15]. Endast fyra landstingsområden rapporterade då att det fanns tillgång till steg 1-utbildad personal inom den äldrepsykiatriska verksamheten. År 2009 genomförde Socialstyrelsen en inventering av patientbesök inom den vuxenpsykiatriska öppenvården [13]. Den visade att personer över 65 års ålder fick tillgång till kognitiv beteendeterapi (KBT) i mindre utsträckning än yngre vuxna. I åldrarna 65–79 år fick 4 procent av männen och 15 procent av kvinnorna inom den psykiatriska öppenvården behandling med KBT. Bland äldre personer över 80 år fick 0 procent av männen och 6 procent av kvinnorna KBT. Denna behandling gavs då huvudsakligen i kombination med läkemedel.

Av de 4 711 patienterna som vårdades i slutenvård för svår till mycket svår depression under år 2013 fick 37 procent ECT. En betydande andel av de som behandlades med ECT var över 65 år, den äldsta var 93 år [16].



Figur 2.1 Expediering av antidepressiva läkemedel i Sverige under år 2013, för män och kvinnor 65 år eller äldre (Socialstyrelsens statistikdatabas, läkemedelsstatistik).

Begrepp och definitioner

Äldre

Åldersgruppen 65 år och äldre utgör idag knappt en femtedel av Sveriges befolkning och är snabbt växande. År 2030 beräknas var fjärde person i Sverige tillhöra den åldersgruppen. De allra äldsta ökar mest och antalet 100-åringar har fördubblats de senaste 15 åren [17].

Ett normalt åldrande medför mindre muskel- och benmassa och en tilltagande ledförslitning. Dessutom försämras syn och hörsel, immunförsvar, hjärtfunktion, lungfunktion och kognitiva funktioner. Detta leder bl a till ökad risk för fall och frakturer samt minskad motståndskraft för infektioner. Reservkapaciteten minskar också för de mentala funktionerna med ökad uttrötthet och sämre möjligheter att hantera olika typer av stress, såsom akut sjukdom, miljöförändringar eller händelser som drabbar närstående. Kronisk sjukdom och hög användning av läkemedel kan ytterligare öka trötthet, balansstörning, yrsel och fallbenägenhet.

Funktionen i vissa organ börjar försämrats redan från 30 års ålder, vilket t ex leder till att njurfunktionen är kraftigt försämrad hos merparten av alla 80-åringar. Åldrandets hastighet varierar mellan olika organ hos en och samma person och mellan olika personer. Därför borde man i medicinska sammanhang titta på biologisk ålder istället för på kronologisk ålder. Förutom ett naturligt åldrande i olika organ kan också en akut eller kronisk sjukdom bidra till en sänkt biologisk ålder. Det kan vara svårt att dra en skarp gräns mellan åldrande och sjukdom.

En akut sjukdom ger ofta diffusa eller ovanliga (atypiska) symtom hos äldre. Förvirring, trötthet, fallbenägenhet eller allmän sjukdomskänsla är vanliga, oberoende av bakomliggande tillstånd. Smärtuttrycken kan vara nedsatta vid fraktur eller hjärtinfarkt, och feberreaktioner kan utebli vid infektioner. Ovanliga symtom leder till diagnostiska svårigheter, inte minst gäller det för personer med demenssjukdom. Oro och aggressivitet hos äldre med demens kan bero på en rad olika tillstånd såsom infektion, läkemedelsbiverkning, förstoppning eller smärta. Ofta finns dessutom en kombination av medicinska, psykiska och sociala problem,

vilket försvårar diagnostik och behandling. I detta sammanhang bör nämnas att många läkemedel inte är utprovade på den äldre patientgruppen och det tillsammans med att äldre patienter ofta använder många olika läkemedel, kan få allvarliga konsekvenser.

Diagnostik och uppföljning av depression hos äldre

Följande två klassifikationssystem används vid psykiatrisk diagnostik i Sverige: Världshälsoorganisationens internationella klassifikation av sjukdomar och relaterade hälsoproblem – systematisk förteckning (ICD) [18] som är obligatorisk för rapportering till Socialstyrelsens hälsodataregister, och Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) [19] som ges ut av den amerikanska psykiatriska föreningen (APA). DSM har fått stor spridning i vetenskapliga sammanhang, men används även i klinisk praxis. Både ICD och DSM revideras med regelbundna mellanrum. De versioner som varit rådande sedan 1990-talet, DSM-IV och ICD-10, är i stora drag lika när det gäller definitionerna av depressionssjukdomar. Nyligen har DSM-5 publicerats, medan publicering av ICD-11 planeras till år 2017.

Depression förekommer antingen som en del av ett bipolärt syndrom, då individen både har depressiva och maniska eller hypomana sjukdomsepisoder, eller som ett unipolärt syndrom med endast depressionsepisoder. I denna rapport har vi endast inkluderat unipolär depression. Unipolär depression inkluderar enligt ICD-10:s terminologi diagnoserna depressiv episod, recidiverande depression och dystymi. Depressiv episod innebär att individen har haft symtom i minst två veckor och att det har förekommit ett visst antal depressionssymtom. Svårighetsgraden anges som lindrig, medelsvår, svår utan psykotiska symtom eller svår med psykotiska symtom. Vid återkommande depressiva episoder anges diagnosen recidiverande depression. Dystymi är en kronisk form av depression men med färre symtom än vid depressiv episod. För definition av en depressionsepisods olika faser se Faktaruta 2.1.

Faktabruta 2.1 Definitioner av faserna i depressionsförloppet.

Engelsk term	Svensk term	Definition
Episode	Episod	En episod är en tidsrymd av mer än ett bestämt antal dagar, under vilken patienten hela tiden har tillräckligt många och djupa symtom för att fylla syndromkriterierna för tillståndet.
Response, partial remission	Behandlingssvar, partiell remission	Behandlingssvar är när en partiell remission börjar. Partiell remission är en tidsrymd då individen är tillräckligt förbättrad för att syndromkriterierna inte längre ska vara uppfyllda, men har fortfarande mer än minimala symtom. Behandling är inte en förutsättning för att termen ska användas, en remission kan vara spontan.
Full remission	Full remission	Full remission är en tidsrymd då individen är tillräckligt förbättrad och fyller inte längre fyller syndromkriterierna och då eventuella symtom inte är mer än minimala. Behandling är inte en förutsättning för att termen ska användas, en remission kan vara spontan.
Recovery	Återställdhet	Återställdhet är en längre period under vilken eventuella symtom är minimala. Tillfrisknandet kan vara spontant.
Relaps	Återfall	Återfall innebär återkomst av symtom som fyller syndromkriterierna under en pågående period av remission, men före tillfrisknandet, enligt definitionen ovan. Ett återfall kan inträffa under partiell eller full remission.
Recurrence	Återinsjuknande	Återinsjuknande innebär uppkomst av en ny episod av egentlig depression och kan bara inträffa då individen är återställd.

Källa: Frank och medarbetare i svensk översättning från SBU:s rapport Behandling av depressionssjukdomar [7]

Diagnosen för depression grundas på observationer och information vid samtal med patienten. Samtalen kan kompletteras med bedömningsformulär, t ex strukturerade intervjuer och formulär för riktad screening. Formulär kan även användas för att följa upp behandlingseffekter.

SBU har tidigare sammanställt och granskat forskningen avseende bedömningsformulär för depression hos äldre [20]. Av de formulär som används för äldre (se Faktaruta 2.2) fann SBU endast stöd för tillräcklig träffsäkerhet när det gäller Geriatric Depression Scale (GDS-15 och GDS-30) som instrument för riktad screening.

Diagnostiken hos äldre försvåras av att kriterierna är utvecklade för vuxna i allmänhet. Äldres symtom faller ofta i varierande grad utanför DSM- och ICD-kriterierna [7]. Symtom som t ex förändringar i stämningläge och depressivt tankeinnehåll är inte alltid lika tydligt framträdande [8,9]. Det finns en högre samsjuklighet mellan depression och ångest hos äldre och det kan ibland vara svårt att skilja mellan tillståndet [10]. Kroppsliga och kognitiva symtom är vanliga [11,12] och kan vara mer framträdande än affektiva symtom [13].

Faktaruta 2.2 Sammanställning av bedömningsformulär för depression hos äldre.

Formulär	Syfte
Geriatric Depression Scale-30 (GDS-30)	Riktad screening tröskelvärde 11
Geriatric Depression Scale-15 (GDS-15)	Riktad screening tröskelvärde 6
Geriatric Depression Scale-20 (GDS-20)	Riktad screening
Hospital Anxiety and Depression scale (HADS)	Riktad screening tröskelvärde 6
Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)	Riktad screening tröskelvärde 10
Cornell Score of Depression in Dementia (CSDD)	Riktad screening
Beck Depression Inventory II (BDI-II)	Riktad screening
Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)	Riktad screening
Stroke Inpatient Depression Inventory (SIDI)	Riktad screening vid stroke
Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)	Bedömning av svårighetsgrad
Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)	Bedömning av svårighetsgrad

Källa: SBU:s rapport Diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom [20]

Samsjuklighet vid depression hos äldre

Depression hos äldre har klara beröringspunkter med kognitiv nedsättning och demens, både som riskfaktor och tidig yttring [14–16]. Organiska förändringar och kognitiva symtom är vanliga framför allt vid sent debuterande depressioner. Sådana depressioner kan vara uttryck för degenerativ hjärnsjukdom [17]. Depressionssymtom kan vara en del av symtompanoramata vid Parkinsons sjukdom, Alzheimers sjukdom eller cerebrovaskulära sjukdomar som t ex efter en stroke. Hos personer med Alzheimers sjukdom är depressionssymtom överrepresenterat med en prevalens på cirka 17 procent, där depressionssymtomen även kan vara ett tidigt tecken på en demenssjukdom [21].

Kroppslig sjukdom och depression är sammankopplade: att ha en depression samtidigt med en allvarlig kroppslig sjukdom ökar risken att dö i den kroppsliga sjukdomen. Likaså visar epidemiologiska studier att risken att drabbas av depression ökar med fysiska och psykiska funktionsnedsättningar [22].

Äldre med hjärt- och kärlsjukdom eller med riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom har högre förekomst av depressionssyndrom. Ofta finns då vitsubstansförändringar synliga på magnetrontgenbilder av hjärnan som ett uttryck för kärlsjukdom. Denna samsjuklighet ligger bakom tanken om en specifik vaskulär depression där kärlsjukdom i hjärnan skulle kunna predisponera, påskynda eller vidmakthålla depressionssymtom hos äldre [23].

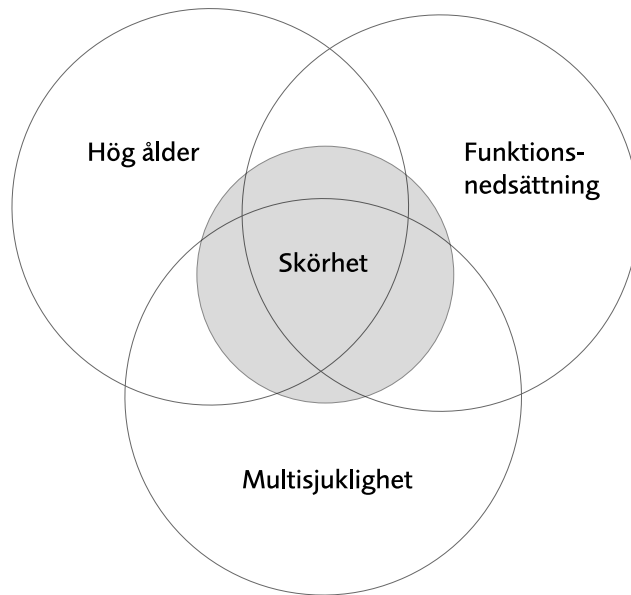
Även en del livsförändringar som kan drabba den äldre personen ökar risken för depression. Social isolering och upplevelse av förlust är påtagliga psykosociala riskfaktorer. Upplevelse av förlust kan utlösas både av konkreta händelser, som förlust av hälsa eller förlust av närstående pga dödsfall, och av mer komplexa upplevelser som rör personens jagkänsla, såsom förlust av autonomi eller social status. Många äldre är ensamma eller delvis ensamma vårdgivare till sköra närstående, vilket också är en riskfaktor för att drabbas av depression, särskilt om situationen också innebär social isolering [24].

De mest sjuka äldre och sköra äldre

Socialstyrelsens har föreslagit tre avgränsningar av gruppen de mest sjuka äldre [25]:

1. Kärnan i gruppen mest sjuka äldre utgörs av personer med omfattande behov av sjukvård och omfattande omsorg. År 2008 utgjorde denna grupp 2 procent av de som var 65 år och äldre (29 000 personer).
2. Förutom kärngruppen, innefattar avgränsningen ”omfattande omsorg” ytterligare personer med omfattande omsorgsinsatser från kommunen. De flesta i denna grupp är sannolikt helt beroende av hjälp för att klara av vardagliga aktiviteter. Med omfattande omsorg menas: permanent särskilt boende, beslut om 25 eller fler timmars hemtjänst per månad, korttidsboende eller beslut om insatser med stöd enligt lagen om stöd och service till funktionshindrade (LSS). År 2008 utgjorde gruppen med omfattande omsorg 10 procent av de som var 65 år och äldre (154 000 personer).
3. Den vidaste avgränsningen innefattar samtliga personer med omfattande sjukvård eller omfattande omsorg. Denna avgränsning kan t ex användas när kärngruppen ger otillräckligt underlag för att kunna statistiskt säkerställa skillnader mellan grupper, såsom i jämförelser mellan mindre kommuner. Med omfattande sjukvård avses: multisjuklighet, fler än 19 vård dagar i slutenvård, fler än tre inskrivningar i slutenvård eller fler än sju inskrivningar i öppen specialistvård. År 2008 utgjorde denna grupp 18 procent av de som var 65 år och äldre (286 000 personer).

Termen skörhet (frailty) kan användas för att beskriva personer med ökad risk för negativa händelser, som t ex att bli inlagd på sjukhus, att vara i behov av institutionsboende eller att avlida inom kort tid [9]. Det finns ett samband mellan ålder, multisjuklighet och funktionsnedsättning (Figur 2.2).



Figur 2.2 Förenklad bild av sambandet mellan hög ålder, funktionsnedsättning, multisjuklighet och skörhet.

Att vara skör innebär en minskad reservkapacitet i flera av kroppens funktioner vilket ger en ökad sårbarhet i samband med akut sjukdom eller psykosocialt trauma [26].

Skörhet definieras idag vanligen på två sätt [27]. Enligt den fenotypiska modellen kan skörhet beskrivas som förekomst av allmän svaghet, trötthet, nedsatt uthållighet, viktförlust, låg fysisk aktivitet, dålig balans, försämrade mentala funktioner och låg stresstolerans [28]. Enligt den andra definitionen, den så kallade kumulativa deficitmodellen, definieras skörhet utifrån antalet sjukdomar (multisjuklighet), funktionsförluster (ADL) och förekomst av vissa specifika hälsoproblem. Med denna modell beskrivs skörhet som ett föränderligt tillstånd som kan bli bättre eller sämre över tid och som kan påverkas genom olika insatser [29].

Förekomsten av skörhet visar stor variation mellan olika studier vilket i första hand beror på olika sätt att mäta skörhet. Förekomsten av skörhet hos personer över 65 år är enligt en översiktsartikel 14 procent med den fenotypiska modellen och 24 procent med den kumulativa deficitmodellen [30].

I de flesta studier som ingår i vår översikt redovisas inte graden av skörhet. För att sätta fokus på sköra äldre valde vi att gruppera de inkluderade studierna utifrån samsjuklighet. De studier där deltagarna hade en dokumenterad sjukdom eller funktionsnedsättning grupperades för sig, och de studier där deltagarna saknade sådan sjukdom eller funktionsnedsättning grupperades för sig.

3. Metodbeskrivning

En systematisk översikt innebär att man identifierar, samlar in och väger samman forskningsresultat från flera olika studier. Processen kännetecknas av systematik och öppenhet för att minska risken att resultaten snedvrids. Målet är att säkerställa tillförlitliga resultat. I detta kapitel beskrivs hur vi gått tillväga när underlaget för översikten tagits fram.

Frågor

Projektet har följande övergripande frågeställningar:

- Finns det nytta, risk och kostnadseffektivitet av olika behandlingsmetoder vid depression hos personer 65 år och äldre?
- Finns det nytta, risk och kostnadseffektivitet av olika behandlingsmetoder vid depression hos sköra personer 65 år och äldre?

Urvalskriterier

Våra urvalskriterier omfattade population, behandling, jämförelsealternativ, effektmått samt studiedesign. För att en studie skulle inkluderas krävdes att följande kriterier uppfylldes:

Population

Samtliga deltagare i studien skulle vara minst 65 år och ha en depressionsdiagnos (unipolärt förstämningssyndrom) eller ha klinisk relevanta symtom på depression. Populationer med en uttalad samsjuklighet eller skörhet studerades separat. I de fall en nedre åldersgräns inte var angiven inkluderades studien, förutsatt att deltagarnas genomsnittliga ålder översteg 75 år.

Intervention

Studien skulle utvärdera någon av följande metoder för behandling av depression hos äldre:

- Antidepressiva läkemedel listade i FASS 2014
- Tilläggsbehandling med läkemedel vid depression med psykotiska drag
- Psykologisk behandling
- Fysisk aktivitet
- Elektrokonvulsiv behandling (ECT)
- Ljusterapi
- Kombinationer av åtgärder.

Jämförelsealternativ

Kontrollgruppen skulle ha fått placebo, sedvanlig behandling, annan definierad behandling eller ingen behandling.

Effektmått

Metodens effekt skulle mätas på något eller flera av följande sätt:

- Förändring på tillgängliga reliabla och validerade depressionsskalor
- Livskvalitet eller påverkan på det dagliga livet, mätt med reliabla och validerade skattningsformulär eller med kvalitativ analysmetodik
- Funktionsförmåga: reliabla och validerade mått på aktiviteter i det dagliga livet (ADL), instrumentell ADL
- Kognition
- Biverkningar
- Återinsjuknande
- Mortalitet
- Insjuknande och dödlighet i hjärt- och kärlsjukdom
- Suicid eller suicidförsök
- Närståendepåverkan.

Studiedesign

Studien skulle vara randomiserad och kontrollerad (RCT).

Avgränsningar

Exkluderade populationer

Personer med bipolär sjukdom.

Exkluderade interventioner

Interventioner som huvudsakligen innebar en förändring av vårdens organisation eller införande av vårdprogram, och komplexa interventioner med oklarheter kring innehåll och sammansättning.

Uppföljningstid

Ingen avgränsning. Behandlingar med en uppföljningstid på mindre än sex månader från behandlingens start klassificerades som korttidsbehandling.

Antal deltagare

Inga avgränsningar.

Språk

Endast artiklar på engelska eller skandinaviska språk.

Metoder för urval av studier

Med stöd av urvalskriterier och avgränsningar identifierade vi relevanta studier i följande tre steg: 1) i litteratursökningar, 2) i urvalet av artikel-sammanfattningar samt 3) i urvalet av fulltextartiklar.

Litteratursökningarna genomfördes av en informationsspecialist tillsammans med projektgruppens experter. Först gjordes provsökningar utifrån tillgängliga systematiska översikter inom området. Därefter genomfördes den definitiva sökningen 2013-05-27 och en uppdaterad sökning 2014-06-26. Sökningarna gjordes i databaserna PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CINAHL och PsycInfo. En separat litteratursökning genomfördes för frågeställningen kring hälsoekonomi. Litteratursökningarna kompletterades med litteratur som identifierades i referenslistor från publicerade artiklar. Även läkemedelsföretag kon-

taktades för komplettering av studier, men inga studier tillkom. För en detaljerad beskrivning av söktermerna, se Bilaga 1.

Granskningen av artikelsammanfattningar gjordes parvis av projektgruppens experter. De artiklar som identifierades som möjligen relevanta av en expert, eller av bägge, beställdes i fulltext. De artiklar som med säkerhet inte uppfyllde kriterierna exkluderades.

Relevansbedömningen av artiklarna i fulltext genomfördes också parvis av projektgruppens experter. Vid oenighet fördes en diskussion inom läsparet. Ibland involverades hela projektgruppen i diskussionen och beslut om inklusion eller exklusion fattades genom konsensus.

Metoder för bedömning av studiernas vetenskapliga kvalitet

Vi bedömde studiernas vetenskapliga kvalitet med stöd av SBU:s mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier, se Bilaga 2. Hälsoekonomiska studier bedömdes med stöd av SBU:s mall för kvalitetsgranskning av empiriska hälsoekonomiska studier, se Bilaga 2. Studiernas kvalitet graderades som hög, medelhög, eller låg. Studier som sammantaget hade sådana brister att de inte bedömdes kunna utgöra ett tillförlitligt vetenskapligt underlag fick låg kvalitet och inkluderades inte i sammanvägningen av resultaten. Studier, där inga eller endast försumbara risker för systematiska fel hade identifierats, bedömdes ha hög kvalitet. Kvalitetsgranskningen gjordes av två av varandra oberoende experter. I de fall experterna inte var eniga avgjorde en tredje expert.

Data från de studier som hade hög eller medelhög kvalitet infördes sedan i tabeller (se tabellerna i Kapitel 13 Studier som ligger till grund för resultat och slutsatser).

Metoder för sammanvägning av resultat

För att våra resultat ska kunna stödja beslutsfattande inom hälso- och sjukvården måste de sammanfattas och presenteras på ett överskådligt sätt. Som komplement till att presentera effekterna i enskilda studier har vi därför även vägt samman studierna i så kallade metaanalyser.

Kontinuerliga effektmått, som t ex poäng på skattningsskalor, redovisas i form av medelvärden eller medelvärdesskillnad i enskilda studier. I de sammanvägda resultaten använder vi den standardiserade medelvärdeskillnaden (SMD). SMD innebär att skillnaderna räknas om till en och samma skala där enheten utgörs av standardavvikelse.

Effektmått som endast kan ha två värden, t ex att uppnå remission eller inte under behandling, redovisas som andel i vardera gruppen. I de sammanvägda resultaten använde vi i dessa fall oddskvoter (OR). Metaanalyserna gestaltas i så kallade forest plots (skogsdigram). Dessa innehåller bl a SMD eller OR med 95 procents konfidensintervall för varje studie och för den sammanvägda effekten.

Metaanalyserna har beräknats med hjälp av programmet Review Manager (version 5). Beräkningarna av de standardiserade medelvärdesskillnaderna har utgått från gruppernas medelvärden och standardavvikelser vid eftermätningen. Antalet deltagare som inkluderades i metaanalyserna från var och en av studierna är det antal i respektive studie som inkluderades vid eftermätningen. Om detta inte har rapporterats, har antalet deltagare som randomiserats till vardera betingelsen angivits i metaanalyserna. Random effects-modeller användes i samtliga analyser.

Det vetenskapliga underlagets styrka

Konfidensintervall är ett sätt att kvantifiera osäkerhet på. Det finns emellertid en osäkerhet som tillkommer utöver konfidensintervallen. Denna osäkerhet har t ex att göra med studiernas vetenskapliga kvalitet, om studiernas populationer motsvarar den population vi vill dra slutsatser om osv. Det innebär att våra resultat kan vara mer eller mindre osäkra som underlag för beslut inom hälso- och sjukvården. För att underlätta beslutsfattandet har vi därför bedömt hur stor osäkerheten är utöver

konfidensintervallen. Vid denna bedömning använde vi GRADE (the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), se Faktaruta 3.1 [31]. Ett internationellt nätverk av forskare inom hälso- och sjukvården har sedan år 2000 utvecklat denna metod för kvalitetsgradering av resultat i vetenskapliga studier.

GRADE-bedömningen genomfördes successivt under flera projektmöten. Evidensstyrkan enligt GRADE för varje resultat i de olika studierna baseras på bedömning av fem typer av problem som på olika sätt bidrar till osäkerheten:

1. ***Bristande vetenskaplig kvalitet.*** Resultaten riskerar att vara systematiskt snedvridna t ex på grund av stort bortfall eller brister i randomiseringen (risk of bias).
2. ***Bristande samstämmighet.*** Resultaten i de olika studierna är inte entydiga (inconsistency, heterogeneity).
3. ***Bristande överförbarhet.*** Studierna motsvarar inte fullt ut det som våra slutsatser avser att omfatta. Exempelvis kan kulturella aspekter eller skillnader i vårdssystem medföra osäkerhet om resultaten är överförbara till svenska förhållanden (indirectness of evidence).
4. ***Bristande precision.*** Antalet observationer är så få att skattningen av effekternas storlek blir osäker (imprecision), dvs ett brett konfidensintervall samt att konfidensintervallen överlappar kliniska relevansgränser.
5. ***Snedvriden publicering.*** Publicerade forskningsresultat ger inte en representativ bild av faktiska forskningsresultat. Detta kan t ex bero på att studier med statistiskt signifikanta resultat är lättare att publicera än de utan sådana resultat (publication bias).

När det gäller randomiserade kontrollerade studier utgår evidensgraderingen från den högsta nivån, varefter avdrag på 1–2 poäng kan göras för dessa källor till osäkerhet, se SBU:s metodbok Kapitel 10 [32]. I denna rapport har vi redovisat skälen till avdrag och hur mycket avdrag som gjorts (exempelvis –1) i de sammanfattande tabellerna i resultatavsnitten.

Faktaruta 3.1 Studiekvalitet, evidensstyrka och slutsatser.

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrka är ett mått på hur tillförlitligt resultatet är. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande faktorer som studiekvalitet, samstämmighet, överförbarhet, precision i data och risk för publikationsbias.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

- **Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕).** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○).** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○).** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med kraftigt försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○).** När studier saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet visar motsägande resultat, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

Slutsatser

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

4. Resultat av granskning av läkemedelsbehandling

Beskrivning av tillgängliga metoder

Det är oklart vad som händer i kroppen vid en depression. Genom kunskapen om hur vissa läkemedel mot depression verkar, utgår man dock från att signalsubstanserna serotonin, noradrenalin och dopamin är inblandade. Antidepressiva läkemedel påverkar på olika sätt signalsystemen i hjärnan. Vissa läkemedel verkar på signalering förmedlad av signalsubstanserna serotonin eller noradrenalin i hjärnan, andra påverkar båda, och några har effekt även på dopamin. Läkemedlet agomelatin har förutom effekt på serotonin även effekt på melatoninsystemet.

Det finns ett stort antal läkemedel för behandling av depression. I Farmaceutiska Specialiteter i Sverige (FASS) finns en sammanställning av läkemedelsfakta. Exempel på antidepressiva läkemedelsgrupper är:

- Tricykliska (TCA)
- Tetracykliska
- Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)
- Selektiva noradrenalinåterupptagshämmare
- Selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)
- Noradrenergt och specifikt serotonergt antidepressivt läkemedel (NaSSA)
- Noradrenalin- och dopaminåterupptagshämmare (NDRI)
- Reversibla monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare).

Ett flertal av de läkemedel som benämns som antidepressiva läkemedel används också vid behandling av andra psykiatriska sjukdomstillstånd såsom paniksyndrom, social fobi, tvångssyndrom (OCD) och ätstörningar.

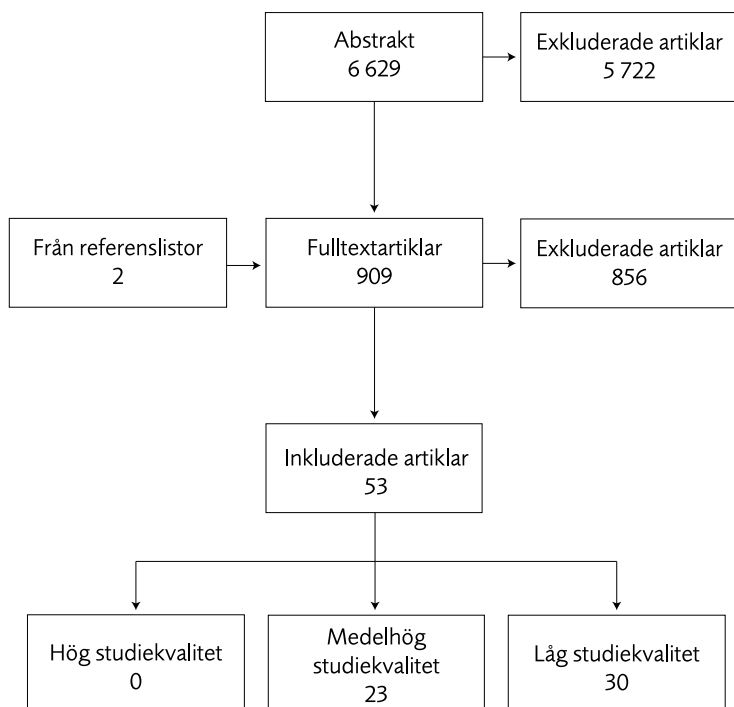
Antidepressiva läkemedel påverkar framför allt de serotonerga, noradrenerga och dopaminerga neurotransmittersystemen. Hittills har inget av de nyare antidepressiva läkemedlen visat sig ha snabbare depressionsbehandlingseffekt än de ursprungliga. Biverkansprofilen är dock skonammare för de nyare, vilket i högsta grad berör valet av läkemedel till äldre och sköra patienter. SSRI är den gruppen antidepressiva läkemedel som i störst utsträckning skrivs ut till äldre.

Vid valet av antidepressiva läkemedel för äldre patienter är det viktigt att beakta en ökad känslighet för biverkningar, en förändrad läkemedelsmetabolism, en inverkan av andra läkemedel och somatisk samsjuklighet. Man måste även ta ställning till vilken beredningsform som är lämplig för den enskilda patienten: vanlig tablett, munlöslig tablett, droppar eller möjligen intravenöst dropp. Stöd för val av dosering för den äldre patienten finns angivna i FASS. Hos äldre personer börjar vanligtvis läkemedelsbehandlingen med en lägre dos än måldosen.

Oavsett vilket antidepressivt läkemedel den äldre deprimerade patienten får, går det inte att tidsmässigt förutspå när en antidepressiv terapi kommer att ge en märkbar behandlingseffekt. Hos yngre och vuxna brukar det ta mellan två och åtta veckor innan en påtaglig effekt på depressionssymtomen kan förväntas. Hos äldre tar det i regel längre tid och de kan dessutom behöva en mer försiktig dositering.

En antidepressiv behandlingsstrategi omfattar två sammanhängande behandlingsperioder. Först genomförs akutbehandling av patientens depressionssymtom. När depressionssymtomen försvunnit (remission) är det viktigt att fortsätta behandlingen. Denna fas kallas underhållsbehandling. Det vanligaste då är att fortsätta med samma läkemedel som under akutbehandlingen, men beredningsformen kan ändras. Den kliniskt rekommenderade längden av underhållsbehandling för äldre är minst 12 månader. Om behandlingen avbryts för tidigt finns en stor risk för återfall i depression och denna risk verkar vara större för äldre än för yngre [33].

Flödesschema över studier av läkemedelsbehandling



Figur 4.1 Flödesschema över inkluderade studier.

Sammanlagt 909 fulltextartiklar granskades. Av dessa kunde 856 exkluderas eftersom de inte uppfyllde ett eller flera av våra inklusionskriterier. De resterande 53 artiklarna kvalitetsgranskades och av dessa bedömdes 23 vara av medelhög kvalitet och 30 av låg kvalitet (Figur 4.1). De studier som bedömdes ha låg kvalitet tabellerades inte.

De studier som hade medelhög kvalitet identifierades i följande läkemedelsgrupper och läkemedel:

- Icke-selektiva monoaminåterupptagshämmare: amitriptylin och imipramin

- Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI): fluoxetin, citalopram, paroxetin, sertralin, fluvoxamin och escitalopram
- Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare): moklobemid
- Övriga läkemedel: mianserin, mirtazapin, reboxetin, bupropion, venlafaxin, duloxetin, agomelatin och vortioxetin (Lu AA21004).

Studier med Johannesört har vi inte kunnat utvärdera då vi bedömde det som mycket osäkert vilket läkemedel patienterna i studierna egentligen hade erhållit.

Studierna med medelhög kvalitet kan grupperas enligt följande:

- Åtta placebokontrollerade studier vid pågående depressiv episod [34–41]
- Sex direktjämförande studier av olika läkemedel vid pågående depressiv episod [42–47]
- Fyra placebokontrollerade studier av pågående depressiv episod vid Alzheimers sjukdom [48–51]
- En studie av pågående depressiv episod efter stroke [52]
- Fyra studier av underhållsbehandling för att förebygga återinsjuknande vid depressiv episod i remission [53–56].

För följande frågor identifierades endast studier som bedömdes vara av låg kvalitet till följd av stora bortfall och andra risker för systematiska fel:

- Jämförelser mellan två olika SSRI [57–60]
- Venlafaxin jämfört med andra läkemedel [61,62]
- Mianserin jämfört med maprotilin [63]
- Litium som tilläggsbehandling till antidepressiva läkemedel [64,65]
- Jämförelser mellan amitriptylin, dotiepin och mianserin [66]
- Sertralin jämfört med fysisk aktivitet [67].

Övergripande aspekter i studierna

I några studier fanns deltagare med uttalad skörhet. Fyra placebokontrollerade studier vid Alzheimers sjukdom inkluderades [48–51] och en studie där deltagarna hade post-strokedepression [52]. I de övriga studierna var deltagarnas skörhet inte angiven och endast i en studie var medelåldern över 80 år [50].

Det är viktigt att notera att populationerna i de inkluderade studierna sannolikt skiljer sig åt i diagnostiska avseenden, och det kan ha betydelse för hur patienterna svarar på behandling. I samtliga studier som utvärderade t ex duloxetin, ingick endast deltagare med återkommande depressioner [37–39]. Detta gällde även för agomelatin och vortioxetin [34,37]. I två placebokontrollerade SSRI-studier framgick att deltagarna antingen hade återkommande depressioner eller var nyinsjuknade medan detta inte framgick i övriga studier [40,41].

De vanligaste utfallsmåtten var remission, behandlingssvar och biverkningar. Definitionen av dessa varierade något mellan studierna. Vi inkluderade också några studier som mätte risken för återinsjuknande. Däremot identifierade vi inga studier som utvärderade effekten på livskvalitet, funktionsförmåga, mortalitet, suicidalt beteende, närstående-påverkan eller hjärt- och kärlinsjuknande.

Effekt och biverkningar av SSRI jämfört med placebo vid pågående depressiv episod

Beskrivning av studierna

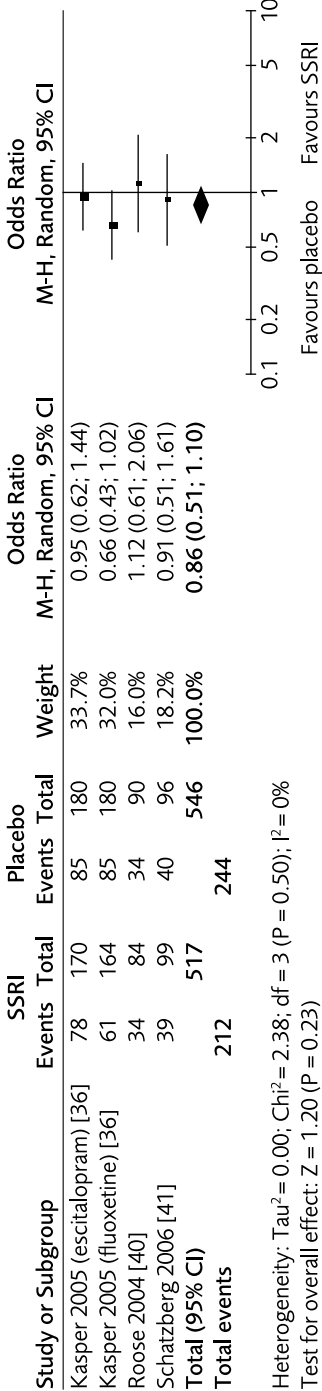
Sammanlagt identifierade vi åtta dubbelblindade, randomiserade placebokontrollerade studier. Fem av dessa bedömdes vara av låg kvalitet pga stort bortfall eller andra risker för systematiska fel [68–73]. Tre studier bedömdes vara av medelhög kvalitet [36,40,41]. Samtliga studier var multicenterstudier och deltagarna hade rekryterats i Belgien, Tjeckien, Ungern, Storbritannien, Spanien, Italien, Slovakien, Nederländerna och USA.

Samtliga studier sträckte sig över åtta veckor. Deltagarna var diagnostiserade enligt DSM-IV:s kriterier för egentlig depression och hade återkommande depressioner. Andelen kvinnor varierade från 45 procent till 77 procent. Medelåldern varierade från 71 år till 80 år. Totalt fick 366 deltagare placebo och 521 fick SSRI (264 fick fluoxetin, 84 fick citalopram och 173 fick escitalopram). En studie hade även 104 deltagare som fick venlafaxin [41]. En studie jämförde två olika SSRI-preparat mot placebo [36]. Bortfallet varierade från 17 procent till 30 procent i grupperna som fick SSRI och 12 procent till 25 procent för grupperna som fick placebo (se Tabell 13.1.1).

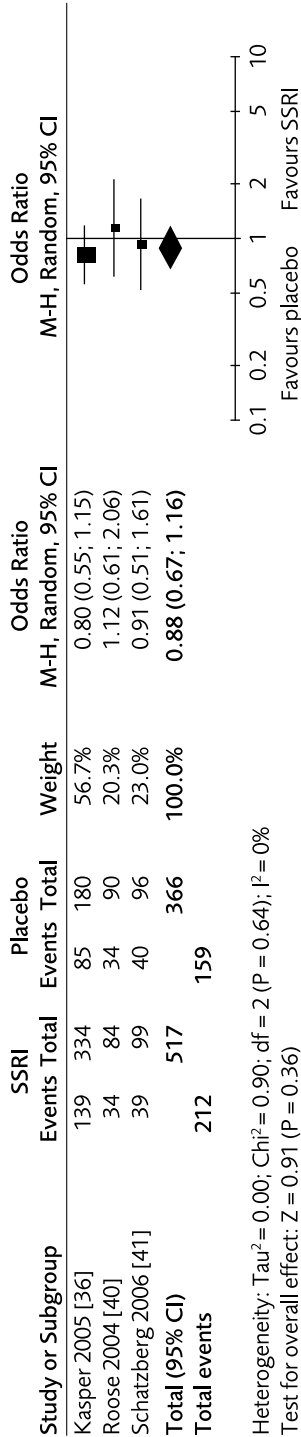
Remission var det primära utfallsmåttet i en studie [40], medan förändring i HAM-D-21 och MADRS var de primära utfallsmåtten i två studier [36,41]. Andra utfallsmått var respons och biverkningar. Remission vid behandlingens slut efter åtta veckor, definierades på olika sätt i de tre studierna: 10 poäng eller lägre på HAM-D-24, 7 poäng eller lägre på HAM-D-21, samt 12 poäng eller lägre på MADRS. Respons definierades som en minskning i symtomen på HAM-D eller MADRS med >50 procent efter åtta veckor. Biverkningarna redovisades vid en rapporteringsfrekvens på minst 5 procent i två studier och minst 2 procent i en studie (se Tabell 13.1.1).

Effekt av SSRI jämfört med placebo

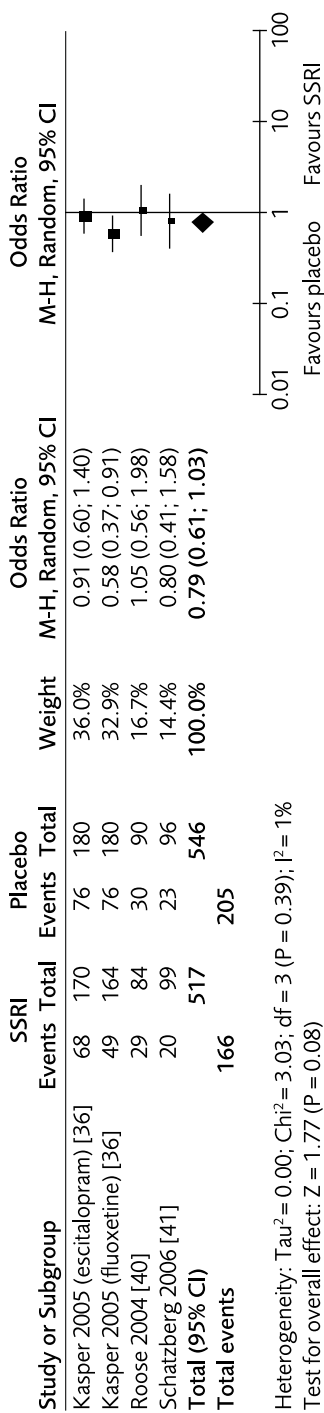
Ingen av de inkluderade studierna visade på att SSRI hade en signifikant bättre effekt på något av utfallsmåtten jämfört med placebo. Däremot hade fluoxetin sämre effekt än placebo på remission i en av studierna [36]. En metaanalys av respons och remission visade inte på någon signifikant skillnad mellan grupperna (se Figur 4.2 och 4.4). Metaanalysen inkluderade totalt 883 deltagare, varav 517 fick SSRI (170 fick escitalopram, 263 fick fluoxetin, 84 fick citalopram) och 366 deltagare fick placebo. En av studierna hade tre armar (escitalopram och fluoxetin mot placebo) vilket medförde att kontrollgruppen inkluderades två gånger i en av metaanalyserna. En separat metaanalys med adderat resultat för behandlingarna fluoxetin och escitalopram gav ett liknande resultat (respons: SSRI 41 % mot placebo 43 %; remission: SSRI 32 % mot placebo 35 %) (se Figur 4.3 och 4.5).



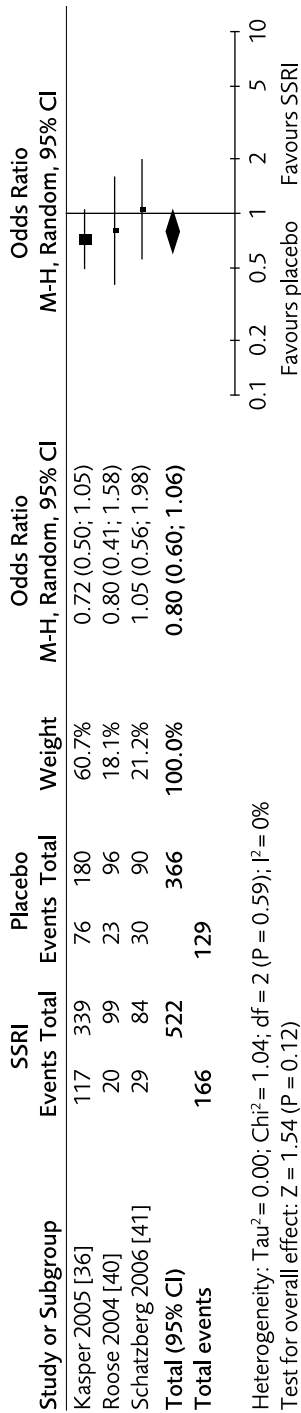
Figur 4.2 Respons hos deltagare med depression som behandlats med SSRI eller placebo. Kontrollgruppen inkluderades dubbelt i analysen av Kasper och medförfattare.



Figur 4.3 Respons hos deltagare med depression som behandlats med SSRI eller placebo. Summerade resultat av escitalopram och fluoxetin i analysen av Kasper och medförfattare.



Figur 4.4 Remission hos deltagare med depression som behandlats med SSRI eller placebo. Kontrollgruppen inkluderades dubbelt i analysen av Kasper och medförfattare.



Figur 4.5 Remission hos deltagare med depression som behandlats med SSRI eller placebo, med summerade resultat av escitalopram och fluoxetin i studien av Kasper och medförfattare.

Biverkningar av SSRI jämfört med placebo

Illamående, minskad sexlust, agitation och viktnedgång var signifikant vanligare vid SSRI-behandling än vid placebobehandling i två studier [36,41]. I den tredje studien rapporterades inga signifikanta skillnader i biverkningsfrekvens mellan SSRI och placebo [40] (se Tabell 13.1.1).

Samlad bedömning

Vi bedömer att de identifierade studierna är väl genomförda. De har även en viss geografisk spridning. Studierna är dock förhållandevis få och därför behövs fler oberoende studier. Risken för systematiska fel bedöms vara medelhög. Vi bedömer vidare att uppskattningarnas precision är bristande.

Den samlade bedömningen är att det finns begränsat vetenskapligt stöd för att behandling med SSRI varken leder till remission eller behandlings-svar i en påtagligt större utsträckning än placebo (se Tabell 4.1). Dock kan åtta veckor vara en alltför kort behandlingstid för att se effekt hos äldre. Vi bedömer vidare att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om SSRI medför ökad risk för biverkningar jämfört med placebo (se Tabell 4.1).

Sammanfattande tabeller

Tabell 4.1 Sammanfattning av evidensgraderade resultat för SSRI jämfört med placebo vid pågående depressiv episod.

Åtgärd Utfall	Jämförelse	Antal deltagare Studier	Skörhet	Resultat	Veten-skapligt underlag	Kommentar
SSRI MADRS	Placebo	337 SSRI 180 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
SSRI HAM-D-21	Placebo	100 SSRI 96 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
SSRI Respons	Placebo	521 SSRI 366 placebo 3 RCT	Inte angivet	Inte bättre än placebo	⊕⊕○○	-1 studiekvalitet -1 precision

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.1 fortsättning

Åtgärd Utfall	Jämförelse	Antal deltagare Studier	Skörhet	Resultat	Veten- skapligt underlag	Kommentar
SSRI Remission	Placebo	521 SSRI 366 placebo 3 RCT	Inte angivet	Inte bättre än placebo	⊕⊕○○	-1 studiekvalitet -1 precision
SSRI Biverk- ningar	Placebo	264 SSRI 276 placebo 2 RCT	Inte angivet	Ingen skillnad	⊕○○○	-1 studiekvalitet -2 precision

För övriga frågeställningar saknas studier av minst medelhög kvalitet (⊕○○○)

HAM-D-21 = Hamilton depression rating scale 21 items; **MADRS** = Montgomery-Åsberg depression rating scale; **RCT** = Randomised controlled trial; **SSRI** = Selective serotonin reuptake inhibitor

Effekt och biverkningar vid underhålls- behandling med SSRI vid depressiv episod i remission

Beskrivning av studierna

Sammanlagt identifierade vi fyra dubbelblindade, randomiserade, placebo-kontrollerade studier av medelhög kvalitet [53–56]. Två var multicenterstudier och två var singelcenterstudier. I studierna ingick deltagare från USA, Storbritannien, Danmark, Tjeckoslovakien, Frankrike, Tyskland, Nederländerna, Polen, Slovakien och Spanien. Samtliga studier hade parallell studiedesign. I två studier var behandlingstiden 24 till 48 veckor [53,54]. I de övriga två var behandlingstiden 100 respektive 110 veckor [55,56]. Samtliga deltagare uppfyllde kriterierna för egentlig depression enligt DSM-IV eller DSM-III-R. Efter läkemedelsbehandlingen uppnådde en del av deltagarna remission, definierat som 11 respektive 12 poäng eller lägre på MADRS eller tio eller lägre på HAM-D-17. De deltagare som inte uppnådde remission exkluderades från vidare deltagande i studien. Efter randomisering fick deltagarna en underhållsbehandling med placebo eller ett SSRI-läkemedel (citalopram, escitalopram, paroxetin eller sertralin) (se Tabell 13.1.2).

Andelen kvinnor varierade från 56 procent till 82 procent. Medelåldern varierade från 72 år till 78 år. Deltagarna var mellan 65 år och 90 år gamla. Sammanlagt randomiserades 426 deltagare till underhållsbehandling under 24 och 48 veckor, varav 212 fick SSRI-behandling (152 fick citalopram, 60 fick escitalopram) och 214 fick placebo. Till underhållsbehandlingen under två år randomiserades totalt 166 deltagare, varav 91 fick SSRI (57 fick sertralin, 35 fick paroxetin) och 75 fick placebo. Bortfallet varierade från 7 till 25 procent i grupperna som fick SSRI och från 9 procent till 23 procent i grupperna som fick placebo (se Tabell 13.1.2).

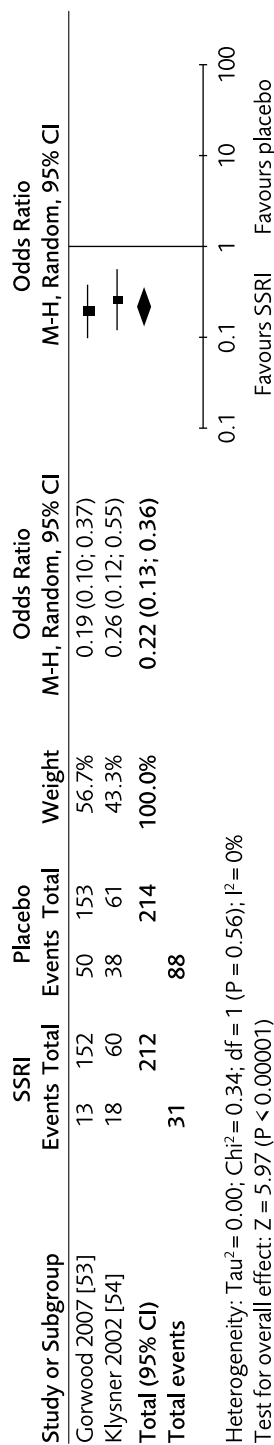
Det primära utfallsmåttet var återfall, definierat som 22 poäng eller högre på MADRS [53,54] eller 13 respektive 15 poäng eller högre på HAM-D-17 [55,56] och DSM-kriterier för egentlig depression [56] (se Tabell 13.1.2).

Effekt vid underhållsbehandling

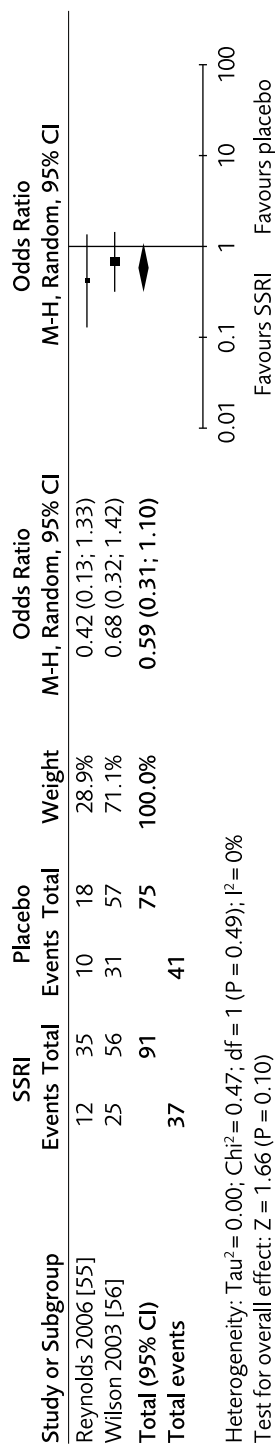
I två studier minskade underhållsbehandling med SSRI risken för återfall signifikant inom 24 respektive 48 veckor [53,54]. I de två studierna där underhållsbehandlingen varade längre än ett år (100 respektive 110 veckor) visades ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna [55,56].

En metaanalys på två av studierna med 24 respektive 48 veckors underhållsbehandling, visade att SSRI (citalopram, escitalopram) signifikant minskade antalet återfall jämfört med placebo med en oddskvot på 0,22 och ett 95-procentigt konfidensintervall från 0,13 till 0,36 (se Figur 4.6). Numbers needed to treat (NNT) beräknades till 3,8 (95-procentigt konfidensintervall från 3 till 6) vilket motsvarar att cirka fyra patienter i remission behöver få underhållsbehandling med SSRI för att undvika återfall hos en patient, jämfört med placebo.

En metaanalys av de två studierna för underhållsbehandling med SSRI (paroxetin, sertralin) jämfört med placebo under 100 respektive 110 veckor visade ingen signifikant skillnad mellan grupperna för återfallsrisk (se Figur 4.7). I metaanalysen ingick totalt 229 deltagare, varav 119 fick SSRI (63 fick paroxetin, 56 fick sertralin) och 110 fick placebo.



Figur 4.6 Totalt antal återfall i depression vid underhållsbehandling med ecitalopram och citalopram jämfört med placebo, vid en behandlingstid upp till ett år.



Figur 4.7 Totalt antal återfall i depression vid underhållsbehandling med paroxetin och sertralin, vid en behandlingstid upp till två år.

Biverkningar vid underhållsbehandling

Vid underhållsbehandling med citalopram under minst 48 veckor rapporterades en signifikant större andel biverkningar såsom trötthet (fatigue), svettningar och skakningar (tremor) jämfört med placebo [54]. I två studier förekom inga signifikanta skillnader mellan behandlingsgrupperna [53,55] och i en studie rapporterades inga biverkningar [56].

Samlad bedömning

Vi bedömer att de inkluderade studierna är väl genomförda men att antalet studiedeltagare och studier är förhållandevis få. Fler oberoende studier behövs. Risken för systematiska fel bedöms vara medelhög och precisionen bedöms vara otillräcklig.

Den samlade bedömningen är att det finns begränsat vetenskapligt stöd för att underhållsbehandling med SSRI, upp till ett års tid, minskar risken för återinsjuknande jämfört med placebo (se Tabell 4.2). Vi bedömer vidare att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att underhållsbehandling med SSRI, under längre tid än ett år, minskar risken för återinsjuknande i depression jämfört med placebo (se Tabell 4.2). Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om underhållsbehandling med SSRI medför en ökad risk för biverkningar jämfört med placebo (se Tabell 4.2).

Sammanfattande tabeller

Tabell 4.2 Sammanfattning av evidensgraderade resultat för underhållsbehandling med SSRI vid depressiv episod i remission.

Åtgärd Utfall	Jämförelse	Antal deltagare Studier	Skörhet	Resultat	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Underhålls- behandling med SSRI upp till 1 år Återinsjuk- nande	Placebo	212 SSRI 214 placebo 2 RCT	Inte angivet	Åtgärd bättre än jämförelse	⊕⊕○○	-1 studiekvalitet -1 precision

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.2 fortsättning

Åtgärd Utfall	Jämförelse	Antal deltagare Studier	Skörhet	Resultat	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Underhålls- behandling med SSRI upp till 1 år Återinsjuk- nande	Placebo	91 SSRI 75 placebo 2 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	-1 studiekvalitet -1 samstä- mighet -1 precision
Underhålls- behandling med SSRI upp till 1 år Biverk- ningar	Placebo	303 SSRI 289 placebo 4 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	-1 studiekvalitet -1 samstä- mighet -1 precision
För övriga frågeställningar saknas studier av minst medelhög kvalitet (⊕○○○)						

RCT = Randomised controlled trial; SSRI = Selective serotonin reuptake inhibitor

Effekt och biverkningar av duloxetin jämfört med placebo vid pågående depressiv episod

Beskrivning av studierna

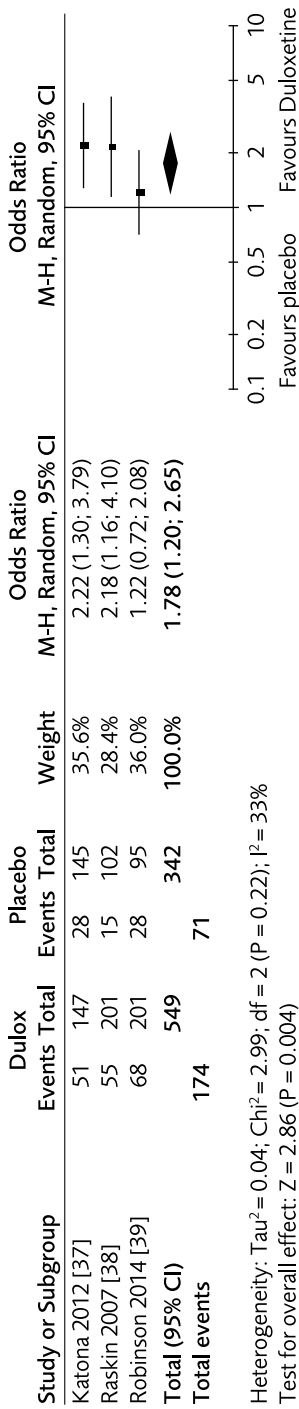
Sammanlagt identifierades tre dubbelblindade, randomiserade, placebo-kontrollerade studier av medelhög kvalitet [37–39]. Studierna var rapporterade i totalt fem publikationer, varav två bedömdes vara av låg kvalitet [74,75]. Samtliga studier var multicenterstudier och utförda i USA, Kanada, Finland, Frankrike, Tyskland, Sverige, Mexiko, Puerto Rico och Ukraina. Studierna hade parallell design. Behandlingstiden var åtta veckor för två studier [37,38] och 12 veckor i en studie [39]. Samtliga deltagare var diagnostiserade enligt DSM-IV:s kriterier för egentlig depression. Samtliga deltagare hade återkommande depressioner. Huvuddelen av deltagarna var kvinnor (59 % till 69 %). Medelåldern varierade från 70 år till 73 år och åldersspannet spände från 65 års ålder upp till 90 års ålder. Totalt fick 370 deltagare placebo och 607 fick duloxetin. I en studie ingick även 156 deltagare som fick vortioxetin [37]. Bortfallet varierade från 15 procent till 28 procent i grupperna som fick duloxetin och från 12 procent till 36 procent i grupperna som fick placebo (se Tabell 13.1.1).

Remission var det primära utfallsmåttet i en studie [38], medan förändringar på HAM-D-skalan var det primära utfallsmåttet i två studier [37,39]. Andra utfallsmått var respons och biverkningar. Remission definierades som sju poäng eller lägre på HAM-D-17 efter åtta eller 12 veckor. Utfallsmåttet för respons var definierat som en minskning i symtomen på HAM-D med >50 procent efter åtta eller 12 veckor. Biverkningar redovisades vid en rapporteringsfrekvens på minst 5 procent (se Tabell 13.1.1).

Effekt av duloxetin jämfört med placebo

Två av studierna rapporterade att duloxetin var signifikant mer effektivt än placebo i att uppnå remission och respons efter åtta veckors behandling [37,38]. Den tredje studien visade inte någon signifikant skillnad mellan grupperna efter 12 veckors behandling [39]. I denna studie beskrevs resultatet för remission i en grafisk figur och uppskattades med en ungefärlig siffra.

En metaanalys av de tre inkluderade studierna visade på signifikant större andel i remission med duloxetin (32 %) än med placebo (21 %), med en oddskvot på 1,78 och ett 95-procentigt konfidensintervall från 1,20 till 2,65 (se Figur 4.8). Numbers needed to treat (NNT) beräknades till 9,1, vilket motsvarar att cirka nio deltagare behöver behandling med duloxetin under åtta veckor, för att en deltagare ska uppnå remission, jämfört med placebo (95-procentigt konfidensintervall från 20 till 6). Metaanalysen inkluderade totalt 891 deltagare, varav 549 fick duloxetin och 342 fick placebo (se Figur 4.8).



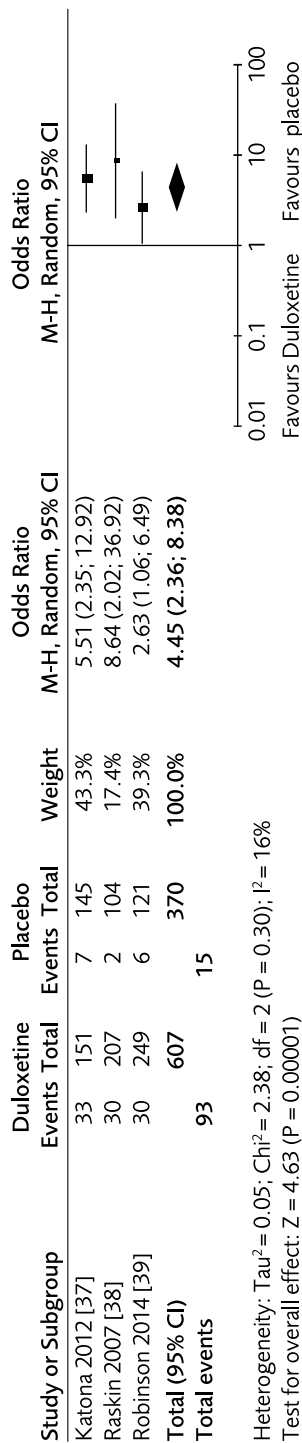
Figur 4.8 Remission hos deltagere med depression som behandlats med duloxetin eller placebo.

Biverkningar av duloxetin jämfört med placebo

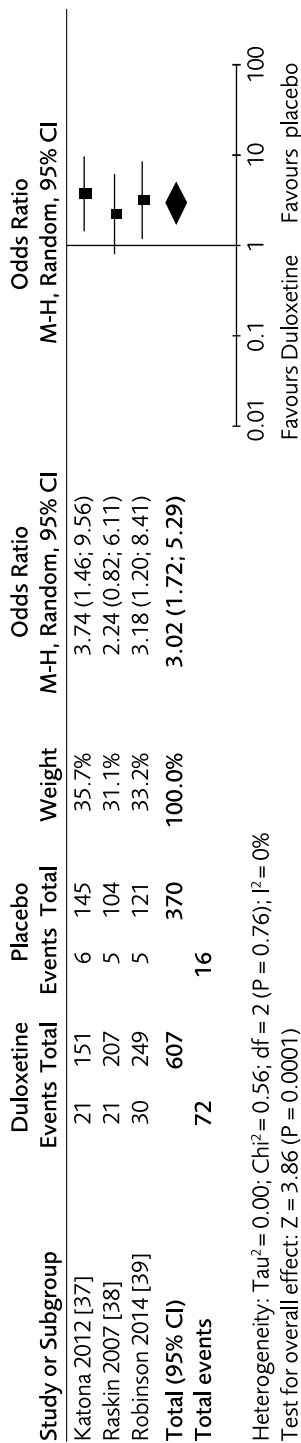
De biverkningar som rapporterades av minst 5 procent av deltagarna i någon av grupperna, redovisades i artiklarna. Muntorrhet, illamående, yrsel, sömnlighet, diarré, trötthet (fatigue), förstoppning, hyperhidros (stora svettmängder) och övre luftvägsinfektion var relativt vanliga vid behandling med duloxetin jämfört med placebo. Förekomsten av muntorrhet var signifikant vanligare vid behandling med duloxetin jämfört med placebo i samtliga tre studier [37–39]. Förstoppning och diarré var signifikant vanligare vid behandling med duloxetin jämfört med placebo i två av tre studier (se Tabell 13.1.1).

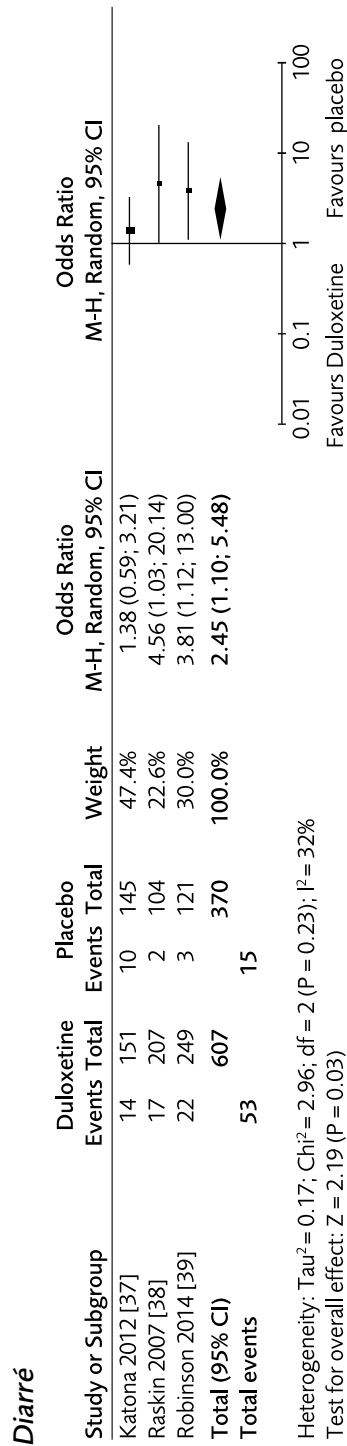
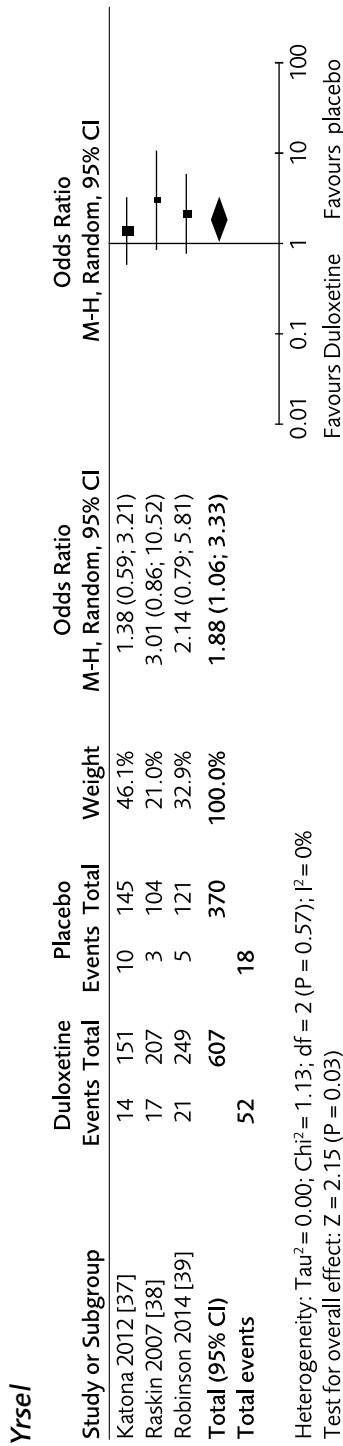
Metaanalyser av de tre studierna visade på signifikant ökad risk för muntorrhet, förstoppning, diarré och yrsel vid behandling med duloxetin jämfört med placebo (se Figur 4.9). Totalt ingick 977 deltagare i metaanalyserna, varav 607 fick duloxetin och 370 fick placebo.

Muntorrhet



Förstoppning





Figur 4.9 Metaanalyser av muntorrhet, förstoppning, diarré och yrsel hos deltagare med depression som behandlats med duloxetin respektive placebo.

Samlad bedömning

Samtliga studier bedömdes vara relativt väl genomförda och har viss geografisk spridning. Det finns dock ett behov av studier gjorda av oberoende forskargrupper. Risken för systematiska fel bedöms vara medelhög. Meta-analyserna visade på bristande precision när det gäller förekomsten av biverkningar.

Den samlade bedömningen är att det finns begränsat vetenskapligt stöd för att behandling med duloxetin leder till respons och remission i större utsträckning än behandling med placebo vid återkommande depressioner hos äldre över 65 år (se Tabell 4.3). Vi bedömer vidare att det finns måttligt starkt vetenskapligt stöd för att behandling med duloxetin medför en högre risk för muntorrhet och förstoppning än behandling med placebo vid återkommande depressioner hos äldre över 65 år (se Tabell 4.3). Vi bedömer också att det finns begränsat vetenskapligt stöd för att behandling med duloxetin medför en högre risk för yrsel och diarré jämfört med placebo vid återkommande depressioner hos äldre över 65 år, samt att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om behandling med duloxetin medför ökad risk för andra biverkningar (se Tabell 4.3).

Sammanfattande tabeller

Tabell 4.3 Sammanfattning av evidensgraderade resultat för duloxetin jämfört med placebo vid pågående depressiv episod.

Åtgärd Utfall	Jämförelse	Antal deltagare Studier	Skörhet	Resultat	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Duloxetin Respons	Placebo	607 duloxetin 370 placebo 3 RCT	Inte angivet	Åtgärd bättre än jämförelse	⊕⊕○○	-1 studiekvalitet -1 samstä- mighet
Duloxetin Remission	Placebo	358 duloxetin 249 placebo 2 RCT	Inte angivet	Åtgärd bättre än jämförelse	⊕⊕○○	-2 studiekvalitet ¹

Tabellen fortsätter på nästa sida

¹ Rapporteringsbias då en studie inte angav utfall

Tabell 4.3 fortsättning

Åtgärd Utfall	Jämförelse	Antal deltagare Studier	Skörhet	Resultat	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Duloxetin HAM-D	Placebo	249 duloxetin 121 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
Duloxetin Biverkningar (muntorrhet)	Placebo	607 duloxetin 370 placebo 3 RCT	Inte angivet	Åtgärd sämre än jämförelse	⊕⊕⊕○	-1 studiekvalitet
Duloxetin Biverkningar (förstopp- ning)	Placebo	607 duloxetin 370 placebo 3 RCT	Inte angivet	Åtgärd sämre än jämförelse	⊕⊕⊕○	-1 studiekvalitet
Duloxetin Biverkningar (yrsel)	Placebo	607 duloxetin 370 placebo 3 RCT	Inte angivet	Åtgärd sämre än jämförelse	⊕⊕○○	-1 studiekvalitet -1 precision
Duloxetin Biverkningar (diarré)	Placebo	607 duloxetin 370 placebo 3 RCT	Inte angivet	Åtgärd sämre än jämförelse	⊕⊕○○	-1 studiekvalitet -1 precision
Duloxetin Biverkningar (illamående)	Placebo	358 duloxetin 249 placebo 2 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	-1 studiekvalitet -1 samstä- mighet -1 precision
Duloxetin Biverkningar (sömnighet)	Placebo	358 duloxetin 249 placebo 2 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	-1 studiekvalitet -1 samstä- mighet -1 precision
Duloxetin Biverkningar (trötthet)	Placebo	358 duloxetin 249 placebo 2 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	-1 studiekvalitet -1 samstä- mighet -1 precision
Duloxetin Biverkningar (övriga)	Placebo	607 duloxetin 370 placebo 3 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	-1 studiekvalitet -2 precision
För övriga frågeställningar saknas studier av minst medelhög kvalitet (⊕○○○)						

HAM-D = Hamilton depression rating scale; **RCT** = Randomised controlled trial

Effekt och biverkningar av vortioxetin jämfört med placebo vid pågående depressiv episod

Beskrivning av studierna

En dubbelblindad, randomiserad, placebokontrollerad studie av medelhög kvalitet identifierades [37]. Studien var en multicenterstudie utförd i Kanada, Finland, Frankrike, Tyskland, Sverige, Ukraina och USA. Studien hade parallell design med tre armar (vortioxetin, duloxetine och placebo). Samtliga deltagare var diagnostiserade enligt DSM-IV:s kriterier för egentlig depression, och hade MADRS-poäng på minst 26 och MMSE-poäng på minst 24. Samtliga deltagare hade återkommande depressioner. Drygt 60 procent av deltagarna var kvinnor. Medelåldern var runt 71 år och åldersspannet var 65 till 88 år (se Tabell 13.1.1).

Det primära utfallsmåttet var förändringen på HAM-D-24 efter åtta veckor. De sekundära utfallsmåtten var remission, respons och biverkningar. Remission definierades som en HAM-D-17-poäng på sju eller lägre. Respons definierades som en minskning av symtomen på HAM-D-24-skalan med minst 50 procent efter åtta veckors behandling. Totalt fick 156 deltagare vortioxetin, 151 fick duloxetine och 145 fick placebo. Bortfallet var 13 procent för vortioxetin, 15 procent för duloxetine och 12 procent för placebo (se Tabell 13.1.1).

Effekt av vortioxetin jämfört med placebo

Det primära utfallsmåttet visade på en signifikant effekt av vortioxetin jämfört med placebo efter åtta veckor, med en skillnad mellan grupperna på 3,3 poäng på HAM-D-24. Vortioxetin hade även en signifikant större effekt än placebo på remission (29,2 % jämfört med 19,3 %) och respons (53,2 % jämfört med 35,2 %) (se Tabell 13.1.1).

Biverkningar av vortioxetin jämfört med placebo

Efter åtta veckors behandling var illamående signifikant vanligare med vortioxetin (21,8 %) jämfört med placebo (8,3 %) (se Tabell 13.1.1).

Samlad bedömning

Den identifierade studien bedöms vara väl genomförd, men antalet deltagare var relativt lågt. Fler oberoende studier behövs. Risken för systematiska fel bedöms vara medelhög.

Den samlade bedömningen är att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om behandling med vortioxetin leder till en minskning av symtomen på HAM-D-24-skalan eller leder till respons eller remission i större utsträckning än behandling med placebo (se Tabell 4.4). Vi bedömer vidare att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för om behandling med vortioxetin medför ökad risk för illamående jämfört med placebo (se Tabell 4.4).

Sammanfattande tabeller

Tabell 4.4 Sammanfattning av evidensgraderade resultat för vortioxetin jämfört med placebo vid pågående depressiv episod.

Åtgärd Utfall	Jämförelse	Antal deltagare Studier	Skörhet	Resultat	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Vortioxetin HAM-D-24	Placebo	156 vortioxetin 145 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
Vortioxetin Respons	Placebo	156 vortioxetin 145 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
Vortioxetin Remission	Placebo	156 vortioxetin 145 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
Vortioxetin Biverkningar (illamående)	Placebo	156 vortioxetin 145 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
Vortioxetin Biverkningar (övriga)	Placebo	156 vortioxetin 145 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
För övriga frågeställningar saknas studier av minst medelhög kvalitet (⊕○○○)						

HAM-D-24 = Hamilton depression rating scale 24 items; **RCT** = Randomised controlled trial;

Effekt och biverkningar av venlafaxin jämfört med placebo vid pågående depressiv episod

Beskrivning av studierna

En dubbelblindad, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie av medelhög kvalitet identifierades [41]. Studien hade parallell design med tre armar och var utförd i USA. Samtliga deltagare var diagnostiserade enligt DSM-IV-kriterier för egentlig depression, och hade HAM-D-21-poäng på minst 20 och MMSE-poäng på minst 18. Andelen kvinnor varierade från 45 procent till 56 procent i de tre grupperna. Deltagarna var 65 år eller äldre och med en medelålder på 71 år. Totalt randomiserades 300 deltagare, varav 104 till venlafaxin, 100 till fluoxetin och 96 till placebo. Bortfallet i studien var 25 procent för venlafaxin, 30 procent för fluoxetin och 25 procent för placebo (se Tabell 13.1.1).

Primärt utfallsmått var förändring på HAM-D-21 efter åtta veckor. Sekundära utfallsmått var remission och respons. Remission definierades som HAM-D-21-poäng på sju eller lägre efter åtta veckor. Respons definierades som en minskning av symtomen på HAM-D-21-skalan med minst 50 procent efter åtta veckor (se Tabell 13.1.1).

Effekt av venlafaxin jämfört med placebo

Det fanns inga signifikanta skillnader i medelvärde på HAM-D-21 eller i andelarna som uppnått remission och respons vid behandling med venlafaxin jämfört med placebo efter åtta veckor (se Tabell 13.1.1).

Biverkningar av venlafaxin jämfört med placebo

Illamående, förstoppning, yrsel, svettningar och minskad sexlust var signifikant vanligare vid behandling med venlafaxin än med placebo (se Tabell 13.1.1).

Samlad bedömning

Den inkluderade studien bedöms vara väl genomförd, men antalet deltagare var relativt lågt. Risken för systematiska fel bedöms vara medelhög.

Den samlade bedömningen är att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om behandling med venlafaxin leder till en större minskning av symtomen på HAM-D-21-skalan jämfört med placebo (se Tabell 4.5). Vi bedömer vidare att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om behandling med venlafaxin medför en ökad risk för biverkningar jämfört med placebo (se Tabell 4.5).

Sammanfattande tabeller

Tabell 4.5 Sammanfattning av evidensgraderade resultat för venlafaxin jämfört med placebo vid pågående depressiv episod.

Åtgärd Utfall	Jämförelse	Antal deltagare Studier	Skörhet	Resultat	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Venlafaxin HAM-D-21	Placebo	104 venlafaxin 96 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
Venlafaxin Biverkningar (illamående)	Placebo	104 venlafaxin 96 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
Venlafaxin Biverkningar (förstopp- ning)	Placebo	104 venlafaxin 96 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
Venlafaxin Biverkningar (yrsel)	Placebo	104 venlafaxin 96 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
Venlafaxin Biverkningar (svettningar)	Placebo	104 venlafaxin 96 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
Venlafaxin Biverkningar (minskad sexlust)	Placebo	104 venlafaxin 96 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.5 fortsättning

Åtgärd Utfall	Jämförelse	Antal deltagare Studier	Skörhet	Resultat	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Venlafaxin Biverkningar (övriga)	Placebo	104 venlafaxin 96 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie

För övriga frågeställningar saknas studier av minst medelhög kvalitet (⊕○○○)

HAM-D-21 = Hamilton depression rating scale 21 items; **RCT** = Randomised controlled trial

Effekt och biverkningar av agomelatin jämfört med placebo vid pågående depressiv episod

Beskrivning av studierna

En dubbelblindad, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie av medelhög kvalitet identifierades [76]. Studien var utförd i Argentina, Finland, Mexiko, Portugal och Rumänien. Samtliga deltagare var diagnostiserade enligt DSM-IV:s kriterier för egentlig depression och hade HAM-D-17 poäng på minst 22 och MMSE-poäng på minst 27. Alla deltagarna hade återkommande depressioner. Drygt 65 procent var kvinnor. Deltagarna var 65 år eller äldre med en medelålder på 72 år. Totalt randomiserades 222 deltagare, varav 151 till agomelatin och 71 till placebo. Bortfallet var 17 procent för agomelatin och 30 procent för placebo (se Tabell 13.1.1).

Primära utfallsmåttet var förändring på HAM-D-17 efter åtta veckor. Sekundära utfallsmått var respons och remission. Remission definierades som HAM-D-17-poäng på sju eller lägre. Respons definierades som en minskning av symtomen på HAM-D-17 med minst 50 procent efter åtta veckor (se Tabell 13.1.1).

Effekt av agomelatin jämfört med placebo

Det primära utfallsmåttet visade på en signifikant effekt av agomelatin jämfört med placebo efter åtta veckor, med en skillnad mellan grupperna på 2,67 poäng på HAM-D-17. Agomelatin hade även en signifikant

större effekt än placebo på respons (59,5 % jämfört med 38,6 %) men inte på remission (16,9 % jämfört med 10,0 %) (se Tabell 13.1.1).

Biverkningar av agomelatin jämfört med placebo

Efter åtta veckors behandling var insomningsbesvär, muntorrhet, huvudvärk och diarré de vanligaste biverkningarna av agomelatin. Det redovisades dock inte om biverkningarna var signifikant vanligare för agomelatin än för placebo (se Tabell 13.1.1).

Samlad bedömning

Den identifierade studien bedöms vara väl genomförd, men antalet deltagare var relativt lågt. Fler oberoende studier behövs. Risken för systematiska fel bedöms vara medelhög.

Den samlade bedömningen är att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om behandling med agomelatin leder till en minskning av symtom på HAM-D-17-skalan eller till respons eller remission i större utsträckning än behandling med placebo (se Tabell 4.6). Vi bedömer vidare att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om behandling med agomelatin medför ökad risk för biverkningar jämfört med placebo (se Tabell 4.6).

Sammanfattande tabeller

Tabell 4.6 Sammanfattning av evidensgraderade resultat för agomelatin jämfört med placebo vid pågående depressiv episod.

Åtgärd Utfall	Jämförelse	Antal deltagare Studier	Skörhet	Resultat	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Agomelatin HAM-D-17	Placebo	151 agomelatin 71 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
Agomelatin Respons	Placebo	151 agomelatin 71 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.6 fortsättning

Åtgärd Utfall	Jämförelse	Antal deltagare Studier	Skörhet	Resultat	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Agomelatin Remission	Placebo	151 agomelatin 71 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
Agomelatin Biverkningar	Placebo	151 agomelatin 71 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie

För övriga frågeställningar saknas studier av minst medelhög kvalitet (⊕○○○)

HAM-D-17 = Hamilton depression rating scale 17 items; **RCT** = Randomised controlled trial

Effekt och biverkningar av bupropion jämfört med placebo vid pågående depressiv episod

Beskrivning av studierna

En dubbelblindad, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie av medelhög kvalitet identifierades [35]. Studien var utförd i Österrike, Belgien, Kanada, Kroatien, Finland, Frankrike, Tyskland, Indien, Lettland, Nederländerna, Norge, Polen, Ryssland, Sydafrika och USA. Samtliga deltagare var diagnostiserade enligt DSM-IV:s kriterier för egentlig depression och hade minst 18 poäng på HAM-D-17 och minst 24 poäng på MMSE samt minst en fyra på CGS-I. Medelåldern var runt 71 år och åldersspannet var 65 till 89 år. Totalt randomiserades 418 deltagare, varav 211 till bupropion och 207 till placebo. Bortfallet var 22 procent för bupropion och 23 procent för placebo (se Tabell 13.1.1).

Det primära utfallsmåttet var förändring på MADRS. Remission definierades som 11 poäng eller lägre på MADRS efter 10 veckor. Respons definierades som 50 procents minskning av symtom på MADRS efter 10 veckors behandling (se Tabell 13.1.1).

Effekt av bupropion jämfört med placebo

Resultatet visade inte på en signifikant skillnad mellan grupperna i förändringen av medelvärdet på MADRS-skalan. Det var inte heller någon signifikant skillnad i andelen deltagare som uppnådde remission vid bupropionbehandling (33 %) jämfört med placebo (33 %). Däremot uppnådde en signifikant större andel deltagare respons av bupropion (53 %) jämfört med placebo (43 %) (se Tabell 13.1.1).

Biverkningar av bupropion jämfört med placebo

Studien rapporterade inga signifikanta skillnader avseende biverkningar efter 10 veckors behandling.

Samlad bedömning

Den identifierade studien bedöms vara väl genomförd, men antalet deltagare var förhållandevis litet. Fler oberoende studier behövs. Risken för systematiska fel bedöms vara medelhög.

Den samlade bedömningen är att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om behandling med bupropion leder till en minskning av symtom på MADRS-skalan jämfört med placebo (se Tabell 4.7). Vi bedömer vidare att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om behandling med bupropion medför ökad risk för biverkningar jämfört med placebo (se Tabell 4.7).

Sammanfattande tabeller

Tabell 4.7 Sammanfattning av evidensgraderade resultat för bupropion jämfört med placebo vid pågående depressiv episod.

Åtgärd Utfall	Jämförelse	Antal deltagare Studier	Skörhet	Resultat	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Bupropion MADRS	Placebo	211 bupropion 207 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.7 fortsättning

Åtgärd Utfall	Jämförelse	Antal deltagare Studier	Skörhet	Resultat	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Bupropion Respons	Placebo	211 bupropion 207 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
Bupropion Remission	Placebo	211 bupropion 207 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
Bupropion Biverkningar	Placebo	211 bupropion 207 placebo 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie

För övriga frågeställningar saknas studier av minst medelhög kvalitet (⊕○○○)

MADRS = Montgomery-Åsberg depression rating scale; **RCT** = Randomised controlled trial

Effekt och biverkningar av SSRI jämfört med övriga antidepressiva läkemedel vid pågående depressiv episod

Beskrivning av studierna

Sammanlagt identifierade vi 13 randomiserade, kontrollerade studier. Åtta av dessa bedömdes vara av låg kvalitet pga stort bortfall eller andra risker för systematiska fel [77–86]. Fyra dubbelblindade och en singelblindad studie bedömdes vara av medelhög kvalitet [42–44,46,47]. Tre var multicenterstudier och två var singelcenterstudier. De var utförda i Schweiz, Österrike, Belgien, Estland, Norge, Sverige, Storbritannien, Danmark, Irland och Israel. Samtliga studier hade parallell design. En studie hade en behandlingstid på fyra veckor, två på åtta veckor, en på 12 veckor och en på 22 veckor (se Tabell 13.1.3).

Deltagarna var diagnostiserade enligt kriterier för egentlig depression i DSM-III-R, DSM-III eller DSM-IV. Andelen kvinnor varierade från 53 procent till 81 procent. Medelåldern varierade mellan 73 år och 78 år med åldersspannet 64 år till 95 år. Totalt fick 452 deltagare SSRI och

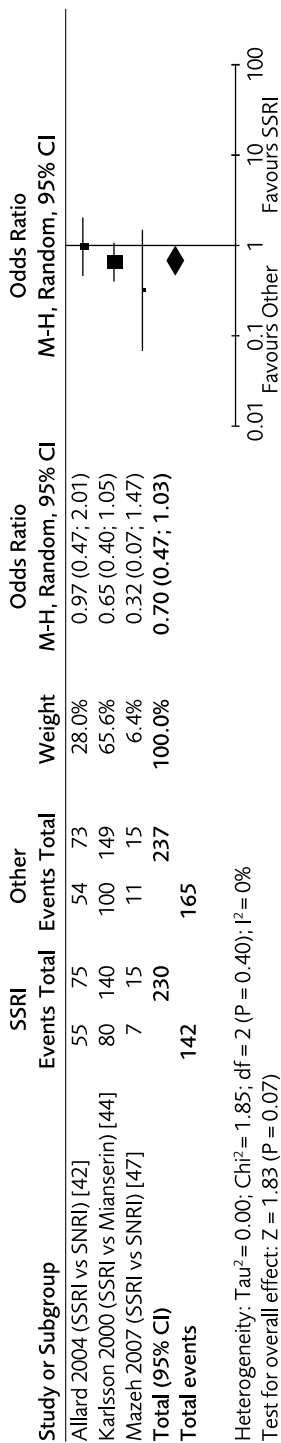
470 fick annan läkemedelsbehandling mot depression. Av de som fick SSRI fick 417 citalopram, 20 fluvoxamin och 15 paroxetin. Av de som fick andra läkemedel fick 186 amitriptylin, 91 venlafaxin, 20 moklobemid och 173 mianserin. Bortfallet varierade från 0 procent till 24 procent i grupperna som fick SSRI, och 0 procent till 30 procent för grupperna som fick andra läkemedel (se Tabell 13.1.3).

Remission var det primära utfallsmåttet i en studie, medan klinisk relevant förändring var primärt utfallsmått i en annan studie. I övriga studier var det inte redovisat vilket utfallsmått som var det primära. Den kliniskt relevanta förändringen var definierad som en förändring på fyra poäng på MADRS. Utfallsmåttet remission definierades något olika i studierna: som 10, 11 eller 12 eller lägre på MADRS eller som 10 eller lägre på HAM-D-17. Utfallsmåttet respons var definierat som en minskning i symtomen på HAM-D eller MADRS med >50 procent efter 4, 8, 12 eller 22 veckors behandling. Biverkningar rapporterades vid en rapporteringsfrekvens på 5 procent eller mer (se Tabell 13.1.3).

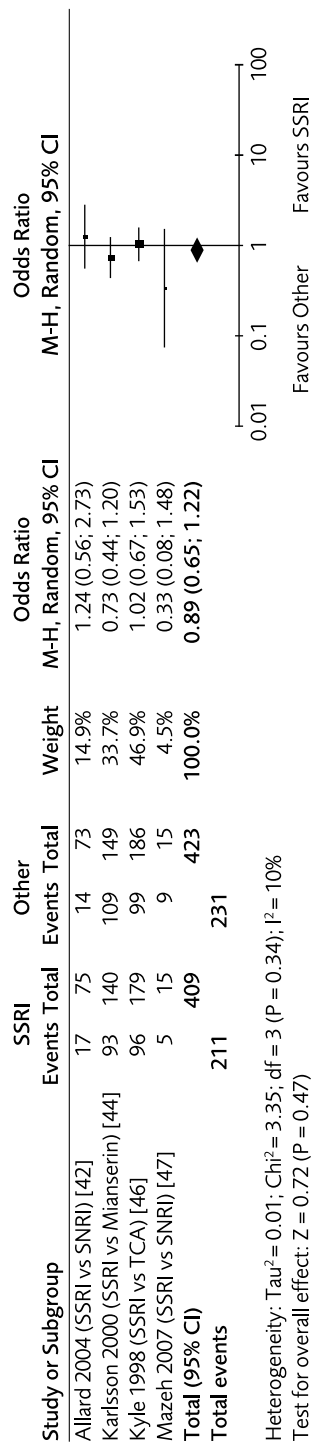
Effekt av SSRI jämfört med övriga antidepressiva läkemedel

Av fem studier visade två signifikant bättre effekt av läkemedlen som inte var SSRI, medan tre studier inte visade någon signifikant skillnad mellan läkemedlen. Moklobemid gav en signifikant bättre effekt jämfört med fluvoxamin (SSRI) avseende förändring på MADRS efter fyra veckor [43]. I denna studie ingick totalt 40 deltagare. Venlafaxin gav en signifikant bättre effekt än paroxetin (SSRI) på respons och remission efter åtta veckor [47]. Denna studie hade totalt 30 deltagare. Tre studier visade inte någon signifikant skillnad mellan amitriptylin, venlafaxin och mianserin jämfört med citalopram (SSRI) avseende remission efter 8–22 veckor (se Tabell 13.1.3) [42,44,46].

En metaanalys visade inte någon signifikant skillnad mellan grupperna för andelen deltagare som uppnådde respons och remission (se Figur 4.10 och 4.11). I metaanalysen för respons inkluderades tre studier med sammanlagt 467 deltagare (se Figur 4.10) och i metaanalysen för remission inkluderades fyra studier med sammanlagt 832 deltagare (se Figur 4.11).



Figur 4.10 Respons hos deltagare med depression som behandlats med SSRI respektive andra antidepressiva läkemedel.



Figur 4.11 Remission hos deltagare med depression som behandlats med SSRI respektive andra antidepressiva läkemedel.

Biverkningar av SSRI jämfört med övriga antidepressiva läkemedel

I två studier rapporterades biverkningar med en frekvens på minst 5 procent, medan gränsen för att redovisa biverkningar var oklar i de övriga tre studierna. I jämförelsen mellan citalopram och amitriptylin var illamående signifikant vanligare av citalopram (12,8 % mot 4,8 %) medan muntorrhet var signifikant vanligare av amitriptylin (34,4 % mot 7,3 %). I jämförelsen mellan citalopram och mianserin var insomnia (sömnlöshet) signifikant vanligare vid citalopram (11 % mot 4 %), medan sömnhet och trötthet (fatigue) var vanligare vid mianserin (sömnighet: 1,2 % mot 5,8 %, trötthet: 1,8 % mot 8,1 %) (se Tabell 13.1.3).

Samlad bedömning

Vi bedömer att de inkluderade studierna är väl genomförda. Två studier hade relativt få deltagare. I dessa studier var effekten av övriga depressionsläkemedel bättre än för SSRI. Fler oberoende studier behövs. Riskerna för systematiska fel bedöms vara medelhög och uppskattningarnas precision bedöms vara otillräcklig.

Den samlade bedömningen är att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om det finns skillnad mellan SSRI och övriga läkemedel avseende effekt och biverkningar (se Tabell 13.1.3).

Sammanfattande tabeller

Tabell 4.8 Sammanfattning av evidensgraderade resultat för SSRI jämfört med andra antidepressiva läkemedel vid pågående depressiv episod.

Åtgärd Utfall	Jämförelse	Antal deltagare Studier	Skörhet	Resultat	Veten- skapligt underlag	Kommentar
SSRI MADRS	Övriga läkemedel vid depression	20 SSRI 20 övriga 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
SSRI Klinisk relevans 4 poäng på MADRS	Övriga läkemedel vid depression	163 SSRI 173 övriga 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
SSRI Respons	Övriga läkemedel vid depression	230 SSRI 237 övriga 3 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	-1 studiekvalitet -1 samstä- mighet -1 precision
SSRI Remission	Övriga läkemedel vid depression	409 SSRI 423 övriga 4 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	-1 studiekvalitet -1 samstä- mighet -1 precision
SSRI Biverkningar	Övriga läkemedel vid depression	452 SSRI 471 övriga 5 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	-1 studiekvalitet -1 samstä- mighet -1 precision

För övriga frågeställningar saknas studier av minst medelhög kvalitet (⊕○○○)

MADRS = Montgomery-Åsberg depression rating scale; **RCT** = Randomised controlled trial; **SSRI** = Selective serotonin reuptake inhibitor

Effekt och biverkningar av reboxetin jämfört med placebo vid pågående depressiv episod efter stroke

Beskrivning av studierna

En dubbelblindad, randomiserad, placebokontrollerad studie av medelhög kvalitet identifierades [52]. Studien var utförd på ett center i Italien och hade parallell design. Patienter som hade haft stroke under de föregående 12 månaderna inkluderades. Samtliga deltagare uppfyllde kriterierna för egentlig depression enligt DSM-IV. Andelen kvinnor varierade från 53 procent respektive 56 procent i grupperna. Deltagarna var 65 år eller äldre med en medelålder mellan 77 år och 78 år. Totalt randomiserades 31 deltagare, varav 16 fick reboxetin och 16 fick placebo. Studien hade inget bortfall (se Tabell 13.1.4).

Det primära utfallsmåttet var förändring på HAM-D efter 16 veckor och det sekundära utfallsmåttet var förändring på BDI efter 16 veckor (se Tabell 13.1.4).

Effekt av reboxetin jämfört med placebo

På det primära utfallsmåttet HAM-D rapporterades efter 16 veckor en signifikant större effekt vid behandling med reboxetin än med placebo (se Tabell 13.1.4). På det sekundära utfallsmåttet BDI rapporterades efter 16 veckor en signifikant större effekt vid behandling med reboxetin än med placebo (Tabell 13.1.4).

Biverkningar av reboxetin jämfört med placebo

Risken för biverkningar var inte signifikant högre vid behandling med reboxetin än med placebo.

Samlad bedömning

Den inkluderade studien bedöms vara väl genomförd, men inkluderade relativt få deltagare. Fler oberoende studier behövs för att bedöma effekt och biverkningar. Risken för systematiska fel bedöms vara medelhög och precisionen bedöms vara otillräcklig.

Den samlade bedömningen är att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om behandling med reboxetin leder till en minskning av symtom på HAM-D-skalan och BDI-skalan vid pågående depressiv episod efter stroke, jämfört med placebo (se Tabell 4.9). Vi bedömer vidare att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om behandling med reboxetin medför högre risk för biverkningar jämfört med placebo (se Tabell 4.9).

Sammanfattande tabeller

Tabell 4.9 Sammanfattning av evidensgraderade resultat för reboxetin jämfört med placebo vid pågående depressiv episod.

Åtgärd Utfall	Jämförelse	Antal deltagare Studier	Skörhet	Resultat	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Reboxetin HAM-D	Placebo	16 reboxetin 16 placebo 1 RCT	Stroke- patienter	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
Reboxetin BDI	Placebo	16 reboxetin 16 placebo 1 RCT	Stroke- patienter	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
Reboxetin Biverkningar	Placebo	16 reboxetin 16 placebo 1 RCT	Stroke- patienter	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie

För övriga frågeställningar saknas studier av minst medelhög kvalitet (⊕○○○)

BDI = Becks depression inventory; **HAM-D** = Hamilton depression rating scale; **RCT** = Randomised controlled trial

Effekt och biverkningar av antidepressiva läkemedel jämfört med placebo vid pågående depressiv episod och Alzheimers sjukdom

Beskrivning av studierna

Sammanlagt identifierade vi fem dubbelblindade, randomiserade, placebo-kontrollerade studier. En av dessa studier bedömdes ha låg kvalitet pga stort bortfall [87]. Fyra studier bedömdes ha medelhög kvalitet [48–51]. Studierna var utförda i Storbritannien och USA. Tre var multicenterstudier och en var singelcenterstudie. Samtliga deltagare var diagnostiserade enligt kriterier för Alzheimers sjukdom [88]. I två studier var deltagarna diagnostiserade enligt DSM-IV:s kriterier för egentlig depression [49,51]. I de övriga två studierna ingick deltagare som hade tre respektive åtta eller mer på CSDD-skalan [48,50]. Andelen kvinnor varierade från 50 procent till 100 procent. Medelåldern varierade från 76 år till 90 år. Åldersspannet var inte angivet i någon av studierna (se Tabell 13.1.4).

Det primära utfallsmåttet i en studie var förändringar på CSDD-skalan efter 13 och 39 veckor [48]. De primära och sekundära utfallsmåtten var oklara för de övriga tre studierna. Andra utfallsmått som inkluderades var förändringar och respons på HAM-D och CSDD. Respons var definerat som en minskning på CSDD-skalan med minst 50 procent efter åtta veckor (se Tabell 13.1.4).

Totalt fick 172 deltagare sertralin, 108 fick mirtazapin och 165 fick placebo. Bortfallet varierade från 12–36 procent i grupperna som fick sertralin och från 14–26 procent i grupperna som fick placebo. För gruppen som fick mirtazapin var bortfallet 30 procent (se Tabell 13.1.4).

Effekt av antidepressiva läkemedel jämfört med placebo

Tre studier visade inga signifikanta skillnader mellan behandling med antidepressiva läkemedel och placebo för utfallsmåtten CSDD och HAM-D [48,50,51]. En studie rapporterade att sertralin var signifikant effektivare än placebo i att uppnå respons efter 12 veckors behandling [49]. I den studien deltog 44 deltagare, varav 24 fick sertralin och 20 fick placebo (se Tabell 13.1.4).

Biverkningar av antidepressiva läkemedel jämfört med placebo

I två av tre studier rapporterades biverkningar [48,49]. I dessa två studier var statistiska skillnader inte beräknade. Dock rapporterade en studie att behandling med sertralin och mirtazapin gav totalt sett fler biverkningar än placebo. Mag- och tarmproblem och illamående rapporterades vara vanligare vid behandling med sertralin än med placebo [48]. Sömnighet och sedering var signifikant vanligare vid behandling med mirtazapin än med placebo [48] (se Tabell 13.1.4).

Samlad bedömning

Vi bedömer att de inkluderade studierna är väl genomförda, men att antalet deltagare var relativt lågt. Risken för systematiska fel bedöms vara medelhög. Den studie som visade på skillnader i effekt mellan grupperna var relativt liten.

Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om behandling med antidepressiva läkemedel leder till minskning av symtom på CSDD-skalan vid pågående depressiv episod och Alzheimers sjukdom (se Tabell 4.10). Det finns också otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om behandling med antidepressiva läkemedel medför ökad risk för biverkningar för denna målgrupp (se Tabell 4.10).

Sammanfattande tabeller

Tabell 4.10 Sammanfattning av evidensgraderade resultat för antidepressiva läkemedel jämfört med placebo vid pågående depressiv episod och Alzheimers sjukdom.

Åtgärd Utfall	Jämförelse	Antal deltagare Studier	Skörhet	Resultat	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Antidepressiva läkemedel vid Alzheimers sjukdom CSDD	Placebo	280 anti-depressiva läkemedel 165 placebo 3 RCT	Demens Alzheimers sjukdom Vårdhems-patienter	Otillräckligt underlag	⊕○○○	-1 studie-kvalitet -1 samstämmighet -1 precision
Antidepressiva läkemedel vid Alzheimers sjukdom Biverkningar	Placebo	239 anti-depressiva läkemedel 131 placebo 2 RCT	Demens Alzheimers sjukdom Vårdhems-patienter	Otillräckligt underlag	⊕○○○	-1 studie-kvalitet -1 samstämmighet -1 precision

För övriga frågeställningar saknas studier av minst medelhög kvalitet (⊕○○○)

CSDD = Cornell scale for depression in dementia; **RCT** = Randomised controlled trial

Effekt och biverkningar av reboxetin jämfört med imipramin vid pågående depressiv episod

Beskrivning av studierna

En dubbelblindad, randomiserad, placebokontrollerad studie av medelhög kvalitet identifierades [45]. Studien var en multicenterstudie med parallell design som utfördes i Australien, Belgien, Brasilien, Frankrike, Tyskland, Irland och Storbritannien. Samtliga deltagare var diagnostiserade enligt DSM-III-R:s kriterier för egentlig depression och hade 18 poäng eller högre HAM-D och 22 poäng eller högre på MMSE. Andelen kvinnor varierade från 74 procent till 78 procent. Medelåldern varierade från 74 år till 75 år. Deltagarna var 65 år eller äldre. Totalt randomiserades 347 deltagare, varav 176 fick reboxetin och 171 imipramin. Bortfallet var 28 procent för reboxetin och 26 procent för imipramin (se Tabell 13.1.3).

Biverkningar var det primära utfallsmåttet, medan remission och respons var de sekundära utfallsmåtten. Remission definierades som 10 poäng eller mindre på HAM-D efter åtta veckor. Respons var definierat som en minskning i symtom på HAM-D med minst 50 procent efter åtta veckor (se Tabell 13.1.3).

Effekt av reboxetin jämfört med imipramin

Det fanns inga signifikanta skillnader mellan reboxetin och imipramin avseende HAM-D, respons eller remission efter åtta veckor (se Tabell 13.1.3).

Biverkningar av reboxetin jämfört med imipramin

Högt blodtryck var signifikant vanligare med imipramin än med reboxetin. Totalt rapporterades fyra dödsfall i anslutning till studien. Samtliga dödsfall förekom i gruppen som behandlades eller hade behandlats med imipramin. Det är oklart om dödsfallen hade samband med imipramin-behandlingen (se Tabell 13.1.3).

Samlad bedömning

Den identifierade studien verkar väl genomförd, men antalet deltagare var relativt lågt. Risken för systematiska fel bedöms vara medelhög.

Den samlade bedömningen är att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om det finns en skillnad i effekt mellan reboxetin och imipramin på depressionssymtom mätta med HAM-D (se Tabell 4.11). Det finns också otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om risken för biverkningar skiljer sig åt mellan reboxetin och imipramin (se Tabell 4.11).

Sammanfattande tabell

Tabell 4.11 Sammanfattning av evidensgraderade resultat för reboxetin jämfört med imipramin vid pågående depressiv episod.

Åtgärd Utfall	Jämförelse	Antal deltagare Studier	Skörhet	Resultat	Veten- skapligt underlag	Kommentar
Reboxetin HAM-D	Imipramin	176 reboxetin 171 imipramin 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
Reboxetin Biverkningar (högt blodtryck)	Imipramin	176 reboxetin 171 imipramin 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
Reboxetin Biverkningar (övriga)	Imipramin	176 reboxetin 171 imipramin 1 RCT	Inte angivet	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie

För övriga frågeställningar saknas studier av minst medelhög kvalitet (⊕○○○)

HAM-D = Hamilton depression rating scale; **RCT** = Randomised controlled trial

Tilläggsbehandling till antidepressiva läkemedel

Två studier med litium som tilläggsbehandling till antidepressiva läkemedel identifierades [64,65]. Båda studierna bedömdes vara av låg kvalitet pga stor risk för systematiska fel såsom stort bortfall och oklarheter kring randomiseringsmetod.

För samtliga frågeställningar saknas studier av minst medelhög kvalitet (⊕○○○)

5. Resultat av granskning av psykologisk behandling

Beskrivning av tillgängliga metoder

Det finns ett stort antal olika former av psykologisk behandling. Behandlingarna kan förmedlas på flera olika sätt, t ex som individuell behandling, gruppbehandling, självhjälpsböcker och som internetadministrerade behandlingar. Mycket talar för att olika former och format av psykologisk behandling har effekt vid depression, men de flesta studier har genomförts med deltagare i arbetsför ålder. Nedan beskrivs kortfattat vanligt förekommande metoder som kan vara relevanta för äldre personer med depression.

Kognitiv beteendeterapi

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är den mest beforskade psykologiska behandlingsformen och rekommenderas som depressionsbehandling i Socialstyrelsens Nationella Riktlinjer [12]. KBT är mycket vanlig i Sverige och i västvärlden och behandlingen utgår från att människans tankar, känslor och beteenden på ett ömsesidigt sätt styr och påverkar varandra. KBT är ett paraplybegrepp för terapier som delvis betonar olika aspekter. Till exempel fokuserar beteendeaktivering vid depression främst på patientens beteende, medan kognitiv terapi vid depression huvudsakligen riktar in sig på patientens sätt att tänka. Kortfattat kännetecknas KBT av ett strukturerat tillvägagångssätt, av en agenda för sessionerna, av hemuppgifter samt av konkreta övningar. Fokus ligger ofta i nuet och i framtiden men man kan även arbeta med tidigare upplevelser och trauman [89].

På senare tid har en form av KBT som kallas Acceptance and commitment therapy (ACT) fått uppmärksamhet. Terapiformen bygger på acceptansbegreppet och för in aspekter såsom värderingar och har inslag av humanistisk terapi [89]. Det finns idag få studier av ACT för depres-

sion. Även en form av Mindfulness-baserad kognitiv terapi har utvecklats som främst är inriktad på att förebygga återinsjuknande i depression [89].

Problemlösningsterapi

Problemlösningsterapi kan sägas vara en variant av KBT, men den skiljer sig väsentligt från vanlig KBT. Problemlösningsterapi går ut på att klienten identifierar ett eller flera problem, genererar alternativa lösningar (brain storm), väljer en lösning, gör en plan för genomförande och genomför planen. Slutligen sker en utvärdering av hur det fungerat. Det finns flera kontrollerade studier kring denna behandlingsform för depression [89]. Problemlösningsterapi är relativt enkel att genomföra och har anpassats för sköra äldre.

Reminiscensterapi och life review

Även reminiscensterapi och life review kan betraktas som behandlingsformer som ryms under KBT-paraplyet [89]. Reminiscensterapi och life review är visserligen två olika metoder men de har stora likheter. Terapierna kan se olika ut men går i korthet ut på att individen ska gå igenom sitt liv för att bearbeta tidigare händelser och göra ett ”bokslut”. Man kan även arbeta mer strukturerat och gå från år till år, vilket är kännetecknande för life review. I arbetet med äldre personer kan det tyckas logiskt att inte ha allt fokus på framtiden utan snarare bearbeta minnen. Även om metoderna har beröringspunkter med psykodynamisk terapi (fokus ligger på det förflutna) är det en aktiv terapimetod och man arbetar inte med terapirelationen på samma sätt som i psykodynamisk terapi.

Psykodynamisk terapi

Psykodynamisk terapi kännetecknas av att man fokuserar på känslor och terapirelationen. Fokus ligger på tidigare upplevelser och mönster i patientens handlingar, tankar, känslor, upplevelser och relationer. Det är också viktigt att lyfta fram sådant som patienten inte är omedelbart medveten om och det finns ett intresse för historiska händelser i patientens liv och barndomsupplevelser. I stort är det en heterogen terapiform

med många varianter vad gäller innehåll och längd. Det finns psykodynamisk behandling för äldre personer med depression [90].

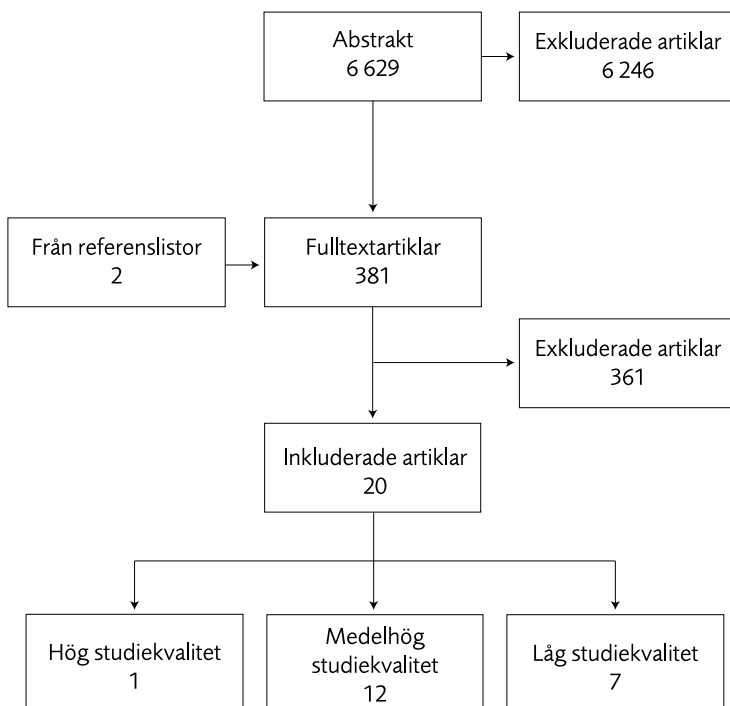
Interpersonell psykoterapi

Interpersonell psykoterapi (IPT) har gott forskningsstöd och rekommenderas, i Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för depression [12]. IPT är en behandling som inleds med en kartläggning och en identifiering av fokusområden för terapin (t ex rollförändring). Därefter är det en stödjande behandling som har sitt fokus på sociala relationer i livet och i mindre utsträckning på själva terapirelationen. Det är inte en form av psykodynamisk terapi utan kan ses som en form av social aktivering och som en bearbetande terapi. Teoribildningen bakom IPT är relativt begränsad även om anknytningsteorin av Bowlby ses som viktig [89].

Flödesschema över studier av psykologisk behandling

Sammanlagt 381 artiklar granskades i sin helhet. Av dessa kunde 361 exkluderas eftersom de inte uppfyllde våra inklusionskriterier (se Bilaga 3). De resterande 20 studierna kvalitetsgranskades och av dessa bedömdes en vara av hög kvalitet, tolv av medelhög kvalitet och sju av låg kvalitet (Figur 5.1). Studierna av låg kvalitet bedömdes inte vara tillräckligt tillförlitliga och tabellerades inte. För följande behandlingsformer identifierade vi åtminstone en studie av medelhög eller hög kvalitet:

- Kognitiv beteendeterapi
- Problemlösningsterapi
- Reminiscensterapi
- Interpersonell psykoterapi.



Figur 5.1. Flödesschema över litteratursökningen på psykologisk behandling.

Övergripande aspekter

I ett antal av de inkluderade studierna av psykologisk behandling rekryterades deltagare med uttalad skörhet. Detta gällde samtliga studier av problemlösningsterapi där deltagarna i två studier hade lindriga till måttliga kognitiva besvär [91,92], medan deltagarna i tre andra studier hade hjärt- och kärlsjukdom och kronisk obstruktiv lungsjukdom [93–95]. I en av studierna av reminiscensterapi rekryterades deltagare som fick stöd inom socialtjänsten [96], medan deltagare i en annan studie av samma terapiform bodde på vårdhem och hade kroniska sjukdomar [97]. En KBT-studie rekryterade deltagare från ett äldreboende [98]. Deltagarna i studierna hade en medelålder på 70–81 år.

Till skillnad från läkemedelsstudierna, hade deltagarna i studierna av psykologisk behandling inte alltid en fastställd depressionsdiagnos. De hade istället i flera studier identifierats med skattningsskalor eller screeninginstrument för depression. Detta förfaringssätt skapar oklarhet kring hur stor andel av deltagarna som har en diagnostiserbar depressionsepisod. Det kan även medföra att en mer heterogen grupp av deltagare rekryteras, vilket försvårar bedömningen av resultatens överförbarhet. Vi har ändå valt att inkludera den typen av studier, så länge alla deltagare hade kliniskt relevanta symtom på depression. Dessa studier har hållits separata i sammanvägningen av resultaten.

En annan skillnad från läkemedelsstudierna är att studierna av psykologisk behandling inte redovisade andelen som uppnått remission och behandlingssvar. Endast genomsnittliga värden på skattningsskalor före och efter behandling redovisades. Inte heller biverkningar och oönskade effekter rapporterade. Mått på funktionsförmåga, mortalitet, suicidalt beteende, närståendepåverkan eller hjärt- och kärlinsjuknande användes inte i studierna. Endast i enstaka studier rapporterades mått på livskvalitet.

Kognitiv beteendeterapi (KBT)

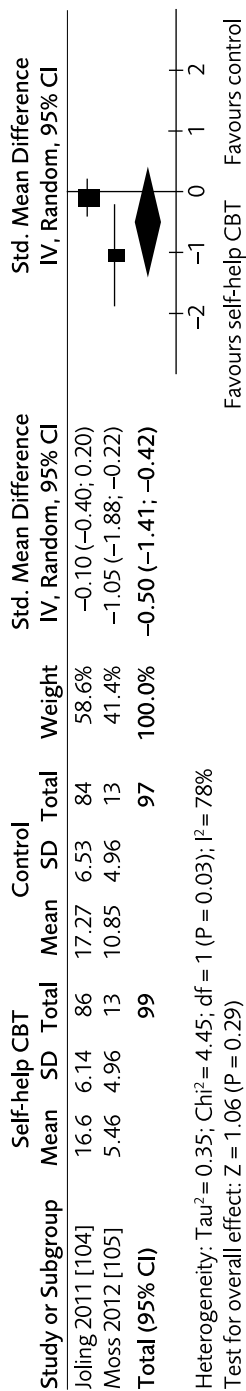
Beskrivning av studierna

Vi identifierade sammanlagt åtta relevanta studier av olika former av KBT, varav fyra bedömdes vara av låg kvalitet pga stort bortfall [99–102]. I de övriga fyra studierna varierade interventionernas utformning och deltagarnas sjukdomsbild kraftigt. En studie från Storbritannien bedömdes vara av hög kvalitet [103]. Studien utvärderade individuell KBT för äldre med depressionsdiagnos. En liten studie från USA utvärderade KBT, huvudsakligen förmedlad i grupp, för personer med depressionsdiagnos på ett äldreboende [98]. Två studier genomförda i Nederländerna [104] respektive USA [105], utvärderade självhjälpsböcker som byggde på KBT-tekniker för äldre med depressionssymtom. Inga studier av ACT eller mindfulnessbaserad kognitiv terapi identifierades.

I studien från Storbritannien randomiserades sammanlagt 204 äldre personer med depressionsdiagnos till tre olika betingelser: 12 individuella sessioner KBT, motsvarande mängd ospecifika samtal, eller sedvanlig vård [103]. Medelåldern bland deltagarna var 74 år och majoriteten var kvinnor. Uppföljning efter 10 månader visade på en liten men statistiskt signifikant effekt (cirka 2 poäng på BDI) till förmån för KBT, jämfört med de två övriga betingelserna. Bortfallet varierade från 16 till 22 procent i de 3 grupperna.

I den amerikanska studien av Hyer och medarbetare randomiserades 25 deprimerade personer på ett äldreboenden till antingen KBT eller sedvanlig vård [98]. KBT-betingelsen förmedlades genom 13 grupp-sessioner och två individuella sessioner. En personlig handledare utsågs till varje deltagare. Deltagarnas medelålder var runt 80 år och majoriteten var män. Samtliga slutförde behandlingen och vid behandlingens slut var depressionssymtomen i genomsnitt 5,5 poäng lägre i KBT-gruppen, mätt med GDS – short form.

I en studie från Nederländerna utvärderade Joling och medarbetare den KBT-baserade självhjälpsmanualen *Coping with depression* [104]. Sammanlagt 170 personer över 75 års ålder med subsyndromal depression randomiserades antingen till självhjälpsprogrammet eller till sedvanlig vård under tre månaders tid. Deltagarnas genomsnittliga ålder var 81 år och huvuddelen var kvinnor. Bortfallet var 21 procent i självhjälpsgruppen och 7 procent i kontrollgruppen. Inga kliniskt relevanta skillnader i depressionssymtom mellan de bägge grupperna noterades vid behandlingens slut. I en mindre studie i USA [105] utvärderade Moss och medarbetare självhjälpsboken *Overcoming depression one step at a time* [106] för äldre med depressionssymtom. Behandlingen bygger på beteendeaktivering. Sammanlagt 26 deltagare randomiserades till att antingen gå igenom självhjälpsboken under fyra veckors tid eller att stå på väntelista. I gruppen som randomiserades till självhjälpsboken var bortfallet 23 procent. Efter behandlingens slut hade de som slumpats till att genomgå självhjälpsboken i genomsnitt cirka 5 poäng lägre skattning av depressionssymtom med HDRS. En sammanvägning av de två studierna visar på en kraftig heterogenitet avseende effektstorlekarna (Figur 5.2).



Figur 5.2 Metaanalys av randomiserade kontrollerade studier av KBT i självhjälpsboksformat, jämfört med väntelista, för äldre med kliniskt relevanta depressionssymtom utan fastställd depressionsdiagnos.

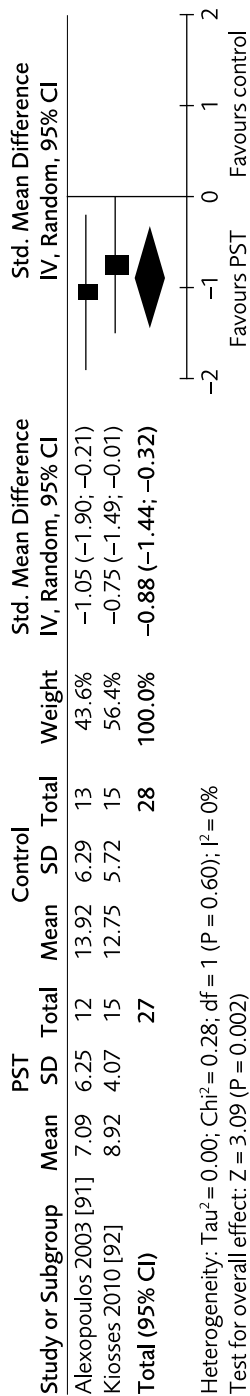
Samlad bedömning

Studien av Serfaty och medarbetare är väl genomförd, men trots ett relativt stort antal deltagare är precisionen för den uppskattade effekten osäker [103]. Vidare är överförbarheten till svenska förhållanden oklar. Studien av Hyer och medarbetare är mycket liten och både interventionen och deltagarnas sjuklighet skiljer sig åt från studien av Serfaty och medarbetare [98]. Resultaten av de två studierna av självhjälpböcker pekar i olika riktning. Sammantaget bedöms det vetenskapliga underlaget därför vara otillräckligt för att bedöma effekten av KBT vid depression eller depressionssymtom hos äldre.

Problemlösningsterapi

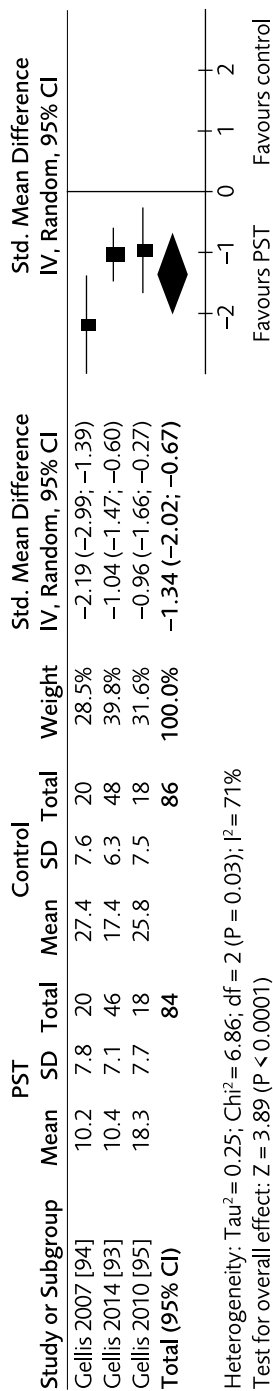
Beskrivning av studierna

För problemlösningsterapi identifierades sammanlagt fem mindre randomiserade kontrollerade studier av medelhög kvalitet. Samtliga hade genomförts i USA. Två studier av en och samma forskargrupp jämförde problemlösningsterapi med stödsamtal för äldre personer med pågående depressionsepisod och med lindriga till måttliga kognitiva besvär [91,92]. Den ena gruppen fick manualbaserad problemlösningsterapi medan den andra fick standardiserade stödsamtal med ospecifika komponenter, såsom förmedlande av empati och optimism. I båda grupperna bestod behandlingen av en session per vecka i 12 veckor. Studierna inkluderade sammanlagt 55 deltagare. Deltagarnas medelålder var 74 år i den ena studien och cirka 80 år i den andra. I den ena studien var könsfördelningen jämn [91], medan majoriteten av deltagarna i den andra studien var kvinnor [92]. Bortfallet var måttligt och något större i gruppen som fick stödsamtal. Vid behandlingens slut visade studierna på en stor effektstorlek till förmån för problemlösningsterapi (Figur 5.3).



Figur 5.3 Metaanalys av randomiserade kontrollerade studier av problemlösningsterapi jämfört med stödsamtal för äldre med depressionsdiagnos och lindriga till måttliga kognitiva besvär.

En annan forskargrupp i USA genomförde tre relativt små randomiserade kontrollerade studier som jämförde problemlösningsterapi med sedvanlig vård för äldre personer med somatisk sjukdom och kliniskt relevanta symtom på depression men utan fastställd depressionsdiagnos [93–95]. Deltagarna i en av studierna fick vård i hemmet för en rad olika medicinska åkommor [94], medan deltagarna i de andra studierna hade kardiovaskulär sjukdom [95] respektive hjärtsvikt eller kronisk obstruktiv lungsjukdom [93]. Genomsnittsåldern i studierna var mellan 76 och 80 år, och majoriteten av deltagarna i samtliga studier var kvinnor. I två av studierna bestod problemlösningsterapin av sex sessioner i patientens hem under sex till åtta veckors tid [94,95], medan den tredje studien kombinerade problemlösningsterapi via telefon varje vecka i åtta veckor med daglig monitorering av bl a puls och blodtryck [93]. Bortfallet i studierna var 5 procent, 17 procent respektive 18 procent. I två av studierna följdes resultaten upp efter sex månader [93,94], medan en studie endast mätte resultaten direkt efter avslutad behandling. Effekten mättes med depressionsskattningsskalorna BDI respektive HDRS. Samtliga studier visade en stor effekt till förmån för problemlösningsterapi och effekten kvarstod efter sex månader. Sammanlagt inkluderades data från 170 deltagare i en metaanalys av de tre studierna. Analysen visade på en sammanvägd stor effektstorlek men med en betydande heterogenitet i effekt mellan studierna (Figur 5.4).



Figur 5.4 Metaanalys av randomiserade kontrollerade studier av problemlösningsterapi jämfört med sedvanlig vård för äldre med somatisk sjuklighet och kliniskt relevanta depressionssymtom utan fastställd depressionsdiagnos.

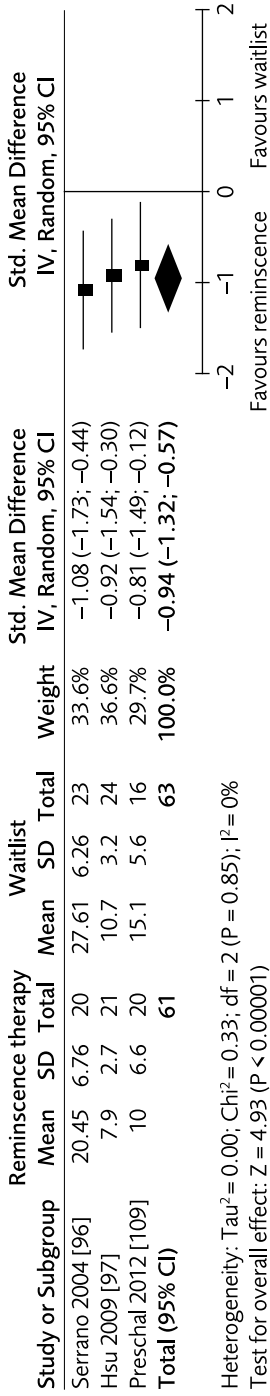
Samlad bedömning

Stora effekter fanns i samtliga inkluderade studier av problemlösningsterapi. Resultaten är lovande, men samtidigt finns faktorer som gör de estimerade effekterna osäkra. Det låga antalet deltagare i flertalet av studierna innebär osäkerhet om randomiseringen har fungerat på tillfredställande sätt. Vidare finns en osäkerhet avseende överförbarhet till svenska förhållanden, eftersom samtliga studier är genomförda i USA. Den samlade bedömningen är att det finns ett begränsat vetenskapligt stöd för att problemlösningsterapi, som tillägg till sedvanlig vård, på kort sikt har bättre effekt än sedvanlig vård på depressionssymtom hos äldre med sviktande hälsa.

Reminiscensterapi och life review

Beskrivning av studierna

Sammanlagt fem relevanta studier av reminiscensterapi och life review identifierades, varav två studier bedömdes vara av låg kvalitet pga stort bortfall [107] och ofullständig information [108]. De övriga tre studierna bedömdes vara av medelhög kvalitet och var genomförda i Spanien [96], Schweiz [109] och Taiwan [97]. Dessa studier jämförde reminiscensterapi med väntelista för äldre personer med kliniskt relevanta depressionssymtom, men utan fastställd diagnos. Interventionernas upplägg och innehåll varierade något. Behandlingen bestod av fyra individuella sessioner i den spanska studien, åtta grupp-sessioner i den taiwanesiska studien, och sex sessioner som delvis genomfördes datoriserat i den schweiziska studien. Deltagarnas medelålder varierade från 70 till 77 år. I studierna från Taiwan var könsfördelningen jämn, medan majoriteten av deltagarna i de övriga studierna var kvinnor. I den spanska studien rekryterades deltagare som fick stöd inom socialtjänsten, medan deltagarna i den taiwanesiska studien bodde på vårdhem och hade kroniska sjukdomar. Sammanlagt 124 personer inkluderades i analyserna i de tre studierna. Bortfallet varierade från 6 procent totalt i den taiwanesiska studien till 20 procent i interventionsgruppen i den spanska studien. Effekten mättes med depressionsskattningsskalor (GDS, CES-D, BDI-II) vid behandlingens slut. Samtliga studier visade på en stor effekt till förmån för reminiscensterapi (Figur 5.5).



Figur 5.5 Metaanalys av randomiserade kontrollerade studier av reminiscensterapi, jämfört med väntelista, för äldre med kliniskt relevanta symptom på depression utan fastställd depressionsdiagnos.

Samlad bedömning

Precis som för problemlösningsterapi är de stora estimerade effekterna lovande. Det finns dock en rad försvagande faktorer, som t ex det låga antalet deltagare och osäkerheten avseende överförbarhet till svenska förhållanden. En genomgående brist är att inga ITT-analyser genomförts, trots att bortfallet inte är försumbart. Vi bedömer att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för reminiscensterapi som behandling vid depression eller depressionssymtom hos äldre.

Interpersonell psykoterapi (IPT)

Beskrivning av studierna

En relevant studie identifierades och bedömdes vara av medelhög kvalitet [55]. Studien genomfördes i USA och utvärderade effekten av underhållsbehandling på risken att återinsjukna i depression hos personer som svarat på behandling med paroxetin och IPT. Deltagarna var 70 år eller äldre och hade diagnostiserats med en pågående depressionsepisod. Snittåldern var 77 år och majoriteten av deltagarna var kvinnor. Inledningsvis fick samtliga behandling med paroxetin och psykoterapi. De 116 deltagare som svarade på behandlingen randomiserades till fyra olika former av underhållsbehandling under två års tid: paroxetin och IPT; paroxetin och uppföljningsträffar; placebo och IPT; placebo och uppföljningsträffar. IPT gavs en gång i månaden. Underhållsbehandling med paroxetin minskade risken att återinsjukna, men resultaten visade inte att IPT hade en effekt på risken för återfall. Studien finns även beskriven i kapitel 4, Resultat av granskning av läkemedelsbehandling.

Samlad bedömning

Studien är väl genomförd men relativt liten. Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om IPT som underhållsbehandling har effekt på risken för återinsjuknande i depression hos äldre.

Övrig psykologisk behandling

Endast en relevant studie av någon annan form av psykologisk behandling identifierades. Studien var genomförd i Taiwan och utvärderade en behandlingsform som författarna kallade ”Self-worth therapy” [110]. Den bestod av strategier för att hantera depressionssymtom och uppleva värdighet i livets slutskede. Studien bedömdes vara av låg kvalitet till följd av stort bortfall.

Sammanfattande tabeller

Tabell 5.1 Sammanfattning av evidensgraderade resultat för psykologisk behandling av depressiv episod hos äldre.

Åtgärd Utfall	Jämförelse	Antal deltagare Studier	Skörhet	Resultat	Veten- skapligt underlag	Kommentarer
KBT (individuell) + sedvanlig vård Depressions- symtom (BDI-II)	Stödsamtal + sedvanlig vård	137 1 RCT	–	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
KBT (individuell) + sedvanlig vård Depressions- symtom (BDI-II)	Sedvanlig vård	137 1 RCT	–	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
KBT (grupp) Depressions- symtom (GDS-SF)	Väntelista	25 1 RCT	Sviktande hälsa	Otillräckligt underlag	⊕○○○	En studie
Problemlös- nings-terapi Depressions- symtom (HAM-D)	Stödsamtal	55/2 RCT	Lindrig kognitiv svikt	Otillräckligt underlag	⊕○○○	–1 studiekvalitet –1 över förbarhet –1 precision

För övriga frågeställningar saknas studier av minst medelhög kvalitet (⊕○○○)

BDI-II = Beck depression inventory 2; **GDS-SF** = Geriatric depression scale short form; **HAM-D** = Hamilton depression rating scale; **KBT** = Kognitiv beteendeterapi; **RCT** = Randomised controlled trial;

Tabell 5.2 Sammanfattning av evidensgraderade resultat för psykologisk behandling av depressionssymtom hos äldre som inte har fastställd depressionsdiagnos.

Åtgärd	Jämförelse	Antal deltagare Studier	Skörhet	Resultat	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
KBT (självhjälp) Depressions-symtom (CES-D, HDRS)	Väntelista	196 2 RCT	-	Otillräckligt underlag	⊕○○○	-1 studiekvalitet -1 överförbarhet -1 samstämmighet
Problemlösningsterapi Depressions-symtom (BDI, HDRS)	Sedvanlig vård	191 3 RCT	Sviktande hälsa	Åtgärd bättre än jämförelse	⊕⊕○○	-1 studiekvalitet -1 överförbarhet
Reminiscens-terapi Depressions-symtom (BDI-II, CES-D, GDS)	Väntelista	124 3 RCT	Varierade	Otillräckligt underlag	⊕○○○	-1 studiekvalitet -1 överförbarhet -1 precision

För övriga frågeställningar saknas studier av minst medelhög kvalitet (⊕○○○)

BDI = Becks depression inventory; **BID-II** = Beck depression inventory 2; **CES-D** = Center for epidemiologic studies depression scale; **GDS** = Geriatric depression scale; **HDRS** = Hamilton depression rating scale; **KBT** = Kognitiv beteendeterapi; **RCT** = Randomised controlled trial

6. Resultat av granskning av fysisk aktivitet

Beskrivning av metoden

I denna rapport definieras fysisk aktivitet som ”kroppsrörelser åstadkomna av muskulatur som resulterar i energiförbrukning”, vilket inkluderar allt från hushållsarbete till intensiv aerob- och styrketräning [111,112]. Effekten av fysisk aktivitet som behandling vid depression i olika åldrar har studerats länge. För att uppnå en positiv effekt finns riktlinjer från brittiska NICE (National Institute for Health and Care Excellence) som rekommenderar cirka en timmes träning tre gånger i veckan i 10–14 veckor vid lindrig eller måttlig depression [113]. En viss träningseffekt uppnås efter 12 veckors träning. Många äldre är dock inte tillräckligt fysiskt aktiva [114]. Nedan följer en beskrivning av de tre huvudsakliga formerna av fysisk aktivitet som utvärderats vid depression.

Aerobträning

Med åldern förändras den kardiovaskulära funktionen till det sämre [115]. Trots det kan konditionsträning genomföras på ett likartat sätt för både äldre och yngre.

Aerobträning handlar om att framför allt öka konditionen genom att i träning kontinuerligt aktivera stora muskelgrupper under längre perioder (mer än 10 minuter per period och totalt 30–60 minuter) för att bli andfådd och få ökad puls. Intensiteten av aerobträning bör ha moderat eller hög intensitet. Moderat intensitet (5–6 på en skala där 0 är vila och 10 är maximal ansträngning) innebär en ansträngningsnivå då personen fortfarande klarar av att prata. Hög intensitet (7–8 på samma skala) innebär ansträngning då personen inte klarar av att säga mer än par ord åt gången [116]. Exempel på aerobträning är att springa, promenera raskt, dansa och cykla.

Styrketräning

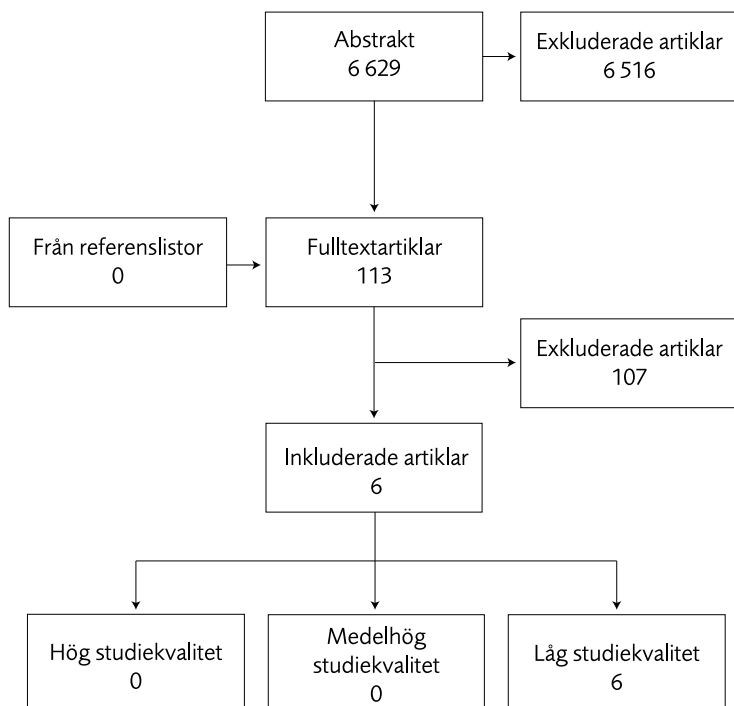
Minskad muskelstyrka är en fysiologisk effekt av ökande ålder [117]. Lexell och medarbetare visade att muskelfibrerna i lårmuskulaturen minskar i antal med 39 procent mellan 20–80 års ålder [118]. Styrketräning innebär övningar där musklerna arbetar mot tyngdkraft och kan genomföras med samma principer hos äldre personer som hos yngre. Styrketräningen läggs upp utifrån antal repetitioner av en övning där motståndet är beräknat som antal procent av en maximal repetition av samma övning, t ex 3–8 repetitioner av en rörelse med motstånd som är 80 procent av personens maximala ansträngning i samma rörelse [116]. Exempel på styrketräning är att lyfta vikter, arbeta med olika träningsmaskiner i gym, göra armhävningar eller sit-ups.

Qi Gong och Tai Chi

Qi Gong innebär övningar med långsamma rörelser som integreras med andningsövningar och koncentration. Qi Gong beskrivs som ett holistiskt sätt att göra rörelser med ”mindfulness” och anses ge ökad blodcirkulation. Oftast genomförs Qi Gong stående. Tai Chi innebär meditation i rörelse och kan anses vara en undergrupp av Qi Gong. Rörelserna är förutbestämda och utförs i serier, rytmiskt och långsamt med noggrannhet och kombineras med meditation.

Flödesschema över inkluderade studier av fysisk aktivitet

Sammanlagt granskades 113 artiklar i fulltext. Av dessa kunde 107 exkluderas eftersom de inte uppfyllde våra inklusionskriterier (se Bilaga 3). De resterande sex studierna kvalitetsgranskades och samtliga bedömdes vara av låg kvalitet (Figur 6.1). Studier av låg kvalitet bedöms inte utgöra tillräckligt tillförlitligt vetenskapligt underlag och tabellerades därför inte.



Figur 6.1 Flödesschema över litteratursökningen för fysisk aktivitet.

Beskrivning av studierna

Av de sex relevanta studierna var tre genomförda i Hong Kong, två i USA och en i Australien. I de tre studierna från Hong Kong bestod den experimentella interventionen av Qi Gong [121,122] eller Tai Chi [123]. De amerikanska studierna utvärderade aerobträning kombinerat med styrketräning [67,119]. Den australiensiska studien utvärderade endast styrketräning [120]. Träningen genomfördes under 10–16 veckors tid och träningstiden varierade mellan 30–60 minuter per tillfälle och skedde tre [67,120–123] till fem [119] dagar per vecka.

Jämförelsebetingelserna varierade: sedvanlig vård respektive sertralin (antidepressivt läkemedel) [67]; aktivitet i form av olika typer av handarbete respektive att spela sällskapsspelet mahjong [123]; korta råd om

fysisk aktivitet och var man kan gå och träna [120]; läsande och diskuterande av tidningsartiklar [121,122]; och promenader med en ledare eller allmänna samtal med en av forskarna [119].

Samtliga studier var relativt små och det totala antalet deltagare i de sex studierna var 270. Deltagarna var rekryterade från olika typer av boenden för äldre personer, genom läkarmottagningar eller genom annons. Medelåldern varierade mellan 74 och 89 år och andelen kvinnor var mellan 62 procent och 89 procent. I fyra studier hade deltagarna, förutom depressionssymtom, även annan sjuklighet såsom långvarig smärta, högt blodtryck, hjärtsjukdom, artros, diabetes, Alzheimers sjukdom eller demens [123].

De sex studierna visade blandade resultat. En liten studie, som jämförde fysisk aktivitet i form av aerob- och styrketräning under 16 veckors tid med sedvanlig vård eller sertralin, rapporterade inga signifikanta skillnader mellan de tre grupperna [67]. En studie som jämförde Tai Chi med sällskapsspelet mahjong eller med olika typer av handarbete, rapporterade att mahjong hade en signifikant effekt på depressionsnivå i jämförelse med de två andra grupperna, men att effekten inte kvarstod vid sex månaders uppföljning [123]. En studie som jämförde 10 veckors progressiv styrketräning med korta råd om fysisk aktivitet, fann inga signifikanta skillnader i depressionsnivå mellan grupperna efter avslutad intervention, eller sex månader efter interventionen [120]. Två studier rapporterade att qigong minskade depressionssymtom, och ökade self-efficacy och välmåend, i större utsträckning än vad läsande och diskuterande av tidningsartiklar gjorde [121,122]. En studie fann ingen signifikant skillnad på depressionsskattningar mellan de som fick individuell träning med både styrka, balans och aerobträning och de som endast fick aerobträning i form av promenader [119].

Samlad bedömning

Vår samlade bedömning är att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av fysisk aktivitet vid depression eller depressionssymtom hos personer över 65 års ålder. Samtliga sex studier bedöms vara av låg kvalitet pga stort bortfall och oklarheter kring studiernas genomförande eller andra risker för systematiska fel.

7. Resultat av granskning av övriga behandlingar

Beskrivning av tillgängliga metoder

Vid sidan av läkemedel, psykologisk behandling och fysisk aktivitet finns ytterligare några behandlingsmetoder som används inom klinisk praxis. I denna rapport har vi avgränsat oss till att utvärdera elektrokonvulsiv behandling (ECT), ljusterapi, och kombinationer av olika insatser. Beskrivningarna av ECT och ljusterapi är delvis hämtade från Kunskapsguiden (www.kunskapsguiden.se).

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

ECT är en metod vars syfte är att utlösa ett kontrollerat epileptiskt anfall. Vid behandlingen leds svag elektrisk ström mellan två elektroder som placerats på personens huvud. Personen är nedsövd och ges muskelavslappnande medel för att reducera de fysiska reaktionerna på anfallet.

ECT kan ges vid svår depression eller där risken för självmord bedöms som stor. ECT är också ett alternativ när läkemedelsbehandling inte fungerar eller orsakar svåra biverkningar. Behandlingen förekommer också vid svåra maniska sjukdomstillstånd. Återfallsrisken är hög och det är vanligt att fortsätta att behandla med litium, underhålls-ECT eller antidepressiva läkemedel.

Ljusterapi

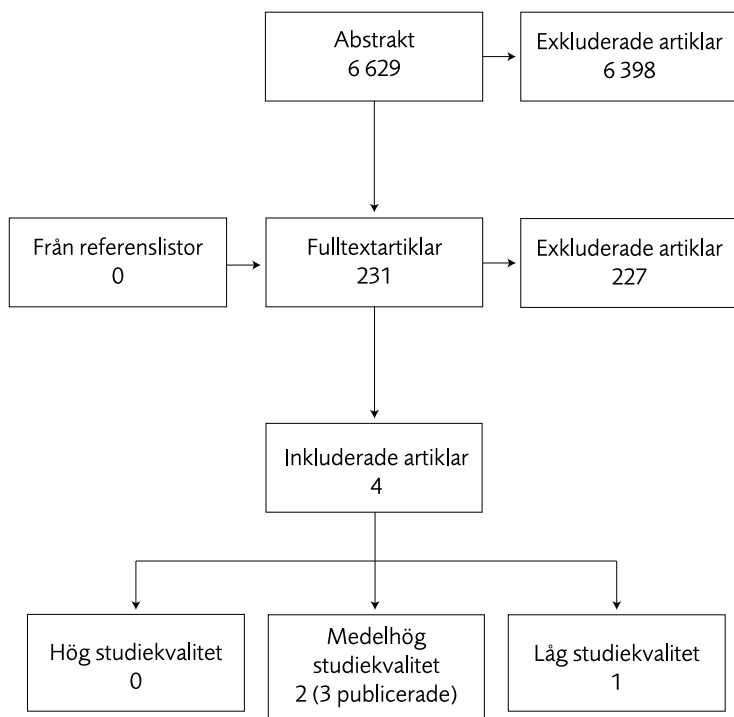
För en del människor innebär övergången till ny årstid att man varje år insjuknar i depression, en så kallad årstidsbunden depression. Den är vanligast under hösten eller tidiga vintern. Ljusterapi används ibland som behandling. Vid ljusterapi används vitt ljus vars våglängder liknar dem hos dagsljuset. Behandlingen genomförs i speciella ljusbehandlingsrum eller i hemmet med hjälp av ljuslampor.

Ett stort antal studier har undersökt effekterna av ljus, givet vid olika tidpunkter på dygnet, med olika våglängder, ljusstyrkor och exponeringstider. Trots det har man inte vetenskapligt lyckats säkerställa effekten av ljusterapi.

Kombinationsbehandlingar

En rad olika behandlingsprogram används vid depression, där insatser förmedlade av team av olika professioner kombineras. En vanligt förekommande modell är en så kallad stepped care-modell, där insatserna stegvis ändras utifrån patientens behov. Upplägget är då ofta att man börjar med självhjälpsinsatser, för att sedan stegra intensiteten genom att erbjuda terapeutledd psykologisk behandling och läkemedel till de som inte blir bra.

Flödesschema över inkluderade studier



Figur 7.1 Flödesschema över studier av övriga behandlingsmetoder vid depression hos äldre.

Sammanlagt 231 artiklar granskades i fulltext. Av dessa kunde 227 artiklar exkluderas eftersom de inte uppfyllde våra inklusionskriterier. De resterande fyra artiklarna (från 3 studier) kvalitetsgranskades. Två av dessa studier (3 artiklar) [124–126] bedömdes vara av medelhög kvalitet och en av låg kvalitet [127] (Figur 7.1). Studierna av låg kvalitet bedömdes inte vara tillräckligt tillförlitliga och tabellerades därför inte. Båda studierna av medelhög kvalitet utvärderade stepped care.

ECT

Beskrivning av studien

En randomiserad kontrollerad studie identifierades men den bedömdes vara av låg kvalitet pga oklarheter kring randomisering, gruppernas sammansättning och blindning [127]. I studien, som var utförd på ett center i Storbritannien, undersöktes effekten av unilateral ECT jämfört med bilateral ECT. Medelåldern var 73 år och åldersspannet gick från 64 till 86 år. Huvuddelen av deltagarna var kvinnor (75 %). Deltagarna hade varit deprimerade i över en månad och haft svårt att äta, hade sömnproblem och energiförlust. Dementa patienter inkluderades om de kunde uppge namn, födelsedatum och år samt namnet på sjukhuset.

Totalt inkluderades 33 deltagare i studien. Endast 29 deltagare randomiserades, varav 13 till unilateral ECT och 16 till bilateral ECT. En deltagare föll bort efter randomiseringen (3 %). ECT gavs två gånger i veckan tills deltagarna ansågs vara bra eller tills det inte gick att fortsätta. Antalet behandlingstillfällen varierade från 4 till 11. Det var oklart vad som var de primära och sekundära utfallsmåtten. I studien mättes depressionssymtom (HAM-D), minnesfunktioner, återhämtningstid och biverkningar. Resultaten hanterades blindat av oberoende utvärderade. Det fanns inga signifikanta skillnader mellan grupperna i symtomminskning på HAM-D-skalan och på minnesfunktioner efter tre veckor. Återhämtningstiden var dock signifikant längre för gruppen som fick bilateral ECT jämfört med gruppen som fick unilateral ECT. Få biverkningar rapporterades under studien.

Samlad bedömning

Det behövs fler och större studier för att kunna dra slutsatser om effekt och biverkningar vid behandling med ECT hos äldre.

Kombinationsbehandlingar

Beskrivning av studierna

Vi identifierade två studier av medelhög kvalitet som utvärderade stepped care jämfört med sedvanlig vård för äldre med depressionssymtom [124,126]. I den ena studien genomfördes även en tvåårsuppföljning som var publicerad i en separat artikel [125]. Båda studierna var genomförda i Nederländerna.

I en studie var deltagarna 75 år eller äldre och hade förhöjda depressionssymtom som kvarstod efter tre månaders avvaktande, men utan att uppfylla kriterierna för varken depressionsdiagnos eller ångestdiagnos [126]. Sammanlagt 170 deltagare inkluderades i studien, varav knappt hälften hade mer än två kroniska sjukdomar. Stepped care-programmet, som syftade till att förebygga insjuknande i depressionssjukdom eller ångestsyndrom, jämfördes med sedvanlig vård. Behandlingsprogrammet bestod av tre steg om vardera tre månader: Först erbjöds deltagarna självhjälpskursen ”Coping with depression”. Materialet är baserat på KBT-principer för depressionsbehandling och har anpassats för att kunna användas individuellt för äldre över 75 års ålder. De som därefter fortfarande hade förhöjda depressionssymtom, erbjöds sju sessioner problemlösningsterapi med en psykiatrisjuksköterska. De som även efter detta hade förhöjda depressionssymtom, fick slutligen rådet att diskutera lämplig läkemedelsbehandling med sin primärvårdsläkare. Den sedvanliga vården var inte definierad i studien mer än att patienterna hade obegränsad möjlighet att söka vård. Vid uppföljning efter ett år hade 11,6 procent av deltagarna i behandlingsprogrammet utvecklat depressionssjukdom eller ångestsyndrom, att jämföra med 23,8 procent i kontrollgruppen. Vid tvåårsuppföljningen hade 19,7 procent i behandlingsgruppen och 39,2 procent i kontrollgruppen utvecklat depressionssjukdom eller ångestsyndrom.

I den andra studien inkluderades personer över 75 år som hade förhöjda depressionssymtom [124]. Studien använde klusterrandomisering, där 67 vårdcentraler randomiserades till att antingen erbjuda stepped care eller sedvanlig vård till patienter som hade positiv screening för depression. Sammanlagt 239 patienter deltog i studien. Primärvårdsläkarna på de

mottagningar som skulle erbjuda stepped care, instruerades att informera de med positiv screening och motivera dem att delta i stepped care programmet. Programmet bestod av tre steg: 1) ett eller två hembesök av en psykiatrisjuksköterska för att utvärdera behov av och motivera till behandling; 2) 10 gruppmöten under 10 veckor med den KBT-baserade kursen "Coping with depression", som vid behov även kunde erbjudas individuellt i hemmet och 3) remiss tillbaka till primärvårdsläkaren för diskussion om ytterligare behandling. På de mottagningar som skulle erbjuda sedvanlig vård, informerades inte primärvårdsläkarna om vilka patienter som hade positiv screening. Vid uppföljning efter sex månader hade gruppen med sedvanlig vård signifikant lägre poäng på MADRS-skalan än gruppen som fick stepped care. Ingen signifikant skillnad framkom dock vid uppföljning efter ett år. Endast 19 procent av de som erbjöds stepped care accepterade att delta i behandlingen, vilket kan ha bidragit till det negativa resultatet.

Samlad bedömning

Studierna visar på motstridiga resultat, men det bör noteras att det finns betydande skillnader i behandlingsupplägg och patientrekrytering mellan studierna. I studien med de positiva resultaten [126], hade deltagarna ihållande depressionssymtom och de erbjöds problemlösningsterapi inom behandlingsprogrammet, vilket inte var fallet i den andra studien [124]. De positiva resultaten i den ena studien är lovande när det gäller möjligheten att förebygga att depressionssymtomen förvärras och utvecklas till depressionssjukdom eller ångestsyndrom hos äldre. Studien behöver dock replikeras innan några slutsatser kan dras.

8. Etiska och sociala aspekter

Vi utgår i detta kapitel från SBU:s vägledande dokument för att identifiera relevanta etiska frågor (se Etiska aspekter på åtgärder inom hälso- och sjukvården på http://www.sbu.se/sv/var_metod/Etik-/). I följande avsnitt går vi igenom och diskuterar de etiska konflikter och de överväganden som behandling av äldre med depression aktualiserar. Slutligen sammanfattar vi de centrala etiska dilemman som vi identifierat.

Etiska dilemman vid val av behandlingsstrategi

För den äldre personen innebär en depression ett påtagligt lidande och en tydlig sänkning av livskvaliteten [128]. Tillståndet medför också ökad dödlighet [129] och förhöjd risk att begå självmord [130]. Depressionen påverkar inte bara den drabbade personen utan också i högsta grad de anhöriga [131]. I en vårdssituation ökar risken för att en anhörig själv drabbas av depression [132], medan den anhöriges vårdbörd tydligen minskar när den äldre personen är återställd [133]. Mot bakgrund av den belastning depression innebär för den drabbade och de anhöriga är det angeläget att äldre personer med depression erbjuds en kunskapsbaserad och effektiv vård. Vi fann dock att de flesta behandlingsmetoder vi granskat inte studerats tillräckligt.

SSRI-läkemedel är en mycket vanlig insats och har visats ha en positiv effekt vid depression för patienter i blandade åldrar. Vi fann dock ett begränsat stöd för att denna positiva effekt inte återfinns hos äldre, men att SSRI kan ha en återfallsförebyggande effekt för en del. Dessa delvis motsägande resultat försvårar behandlande läkares beslut om att använda SSRI på äldre patienter med depression och framtvingar ställningstagande med etiska implikationer. SSRI-läkemedlen är idag jämförelsevis billiga och förskrivs i stor utsträckning för personer som är 65 år eller äldre. I enskilda fall finns det en risk att behandling med SSRI bara orsakar biverkningar utan någon positiv effekt. På grund av sjukdomens naturlöslöpp kan det vara svårt att avgöra om behandlingen gör nytta.

Vi fann samtidigt stöd för att SNRI-läkemedlet duloxetin har effekt vid återkommande depression hos äldre. Patienterna kan delas in i två grupper; de som tolererar duloxetins biverkningar och de som bedöms vara så sköra att de inte gör det. För patienter som tolererar behandling med duloxetin är denna behandling ett alternativ. Den högre kostnaden för duloxetin, jämfört med SSRI, innebär dock att man måste ta ställning till om resurserna skulle ha kunnat göra större nytta på annat sätt. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har i sitt förmånsbeslut slagit fast att duloxetin endast är kostnadseffektivt som tredjehandsalternativ. TLV har dock inte specifikt tagit ställning till behandling av äldre som grupp. För de som inte tolererar behandling med duloxetin finns möjlighet att använda SSRI trots osäkerhet om läkemedlets effekt.

Även psykologisk behandling och fysisk aktivitet kan övervägas. Bristen på terapeuter som kan tillhandahålla t ex problemlösningsterapi är stor vilket begränsar möjligheten att erbjuda denna terapi som alternativ till läkemedelsbehandling. När det gäller fysisk aktivitet som behandling vid depression hos äldre saknas studier av tillräckligt hög kvalitet. Att vara fysiskt aktiv kan antas vara allmänt hälsofrämjande och ett gott komplement till annan behandling vid depression. I väntan på studier av högre kvalitet, är det dock viktigt att säkerställa att detta behandlingsalternativ inte ersätter annan behandling av depression hos äldre.

Elektrokonvulsiv behandling (ECT) är ett alternativ vid svår depression. Trots att vi inte hittat något vetenskapligt stöd för ECT på äldre personer finns en mångårig och stor erfarenhet av behandlingen. ECT är dock i första hand förbehållen svårare fall och inte ett alternativ för lätta till måttligt svåra depressioner.

Luckor i det vetenskapliga underlaget

Vår genomgång visar på många kunskapsluckor för behandling av depression för personer över 65 år. Det är därför viktigt att ta ställning till i vilken utsträckning resultaten från studier på yngre går att överföra till äldre. Troligtvis är behandlingsresultaten för yngre giltiga även för många äldre. Äldre personer utgör dock en heterogen grupp bestående av både de med normalt åldrande och de med olika somatiska sjukdomar

av varierande svårighetsgrad. Åldrandet leder till kroppsliga förändringar och det i sin tur kan leda till förändringar i hur olika läkemedel påverkar kroppen. Äldre kan därför påverkas på olika sätt av läkemedelsbehandling. Vidare kan kognitiva nedsättningar förändra förutsättningarna att tillgodogöra sig psykologisk behandling. På motsvarande sätt kan åldersrelaterad skörhet påverka möjligheterna att genomföra vissa former av fysisk aktivitet.

Äldre patienter, speciellt de sköra, saknas ofta i tidiga kliniska läkemedelsprovningar som är avgörande för registreringsansökan. Behovet av placebokontrollerade studier även på äldre blir särskilt stort när läkemedlen i stor utsträckning används på den gruppen (vilket är fallet med SSRI). Ett etiskt dilemma uppstår när god eller mycket god effekt på allvarliga och livshotande sjukdomar är väl dokumenterad på yngre patienter. Det kan då vara svårt att etiskt försvara krav på att effekt och säkerhet även ska dokumenteras i randomiserade studier på äldre, eftersom det kan medföra risker för de som ingår i kontrollgruppen. För mindre allvarliga sjukdomar kan en placebogrupp dock accepteras även på äldre och sköra patienter. Behandling vid depression med SSRI är möjligen ett exempel på detta, även om risken för exempelvis suicidalt beteende bör vägas in.

I viss mån kan bristen på vetenskapligt underlag bero på underlåtenhet från läkemedelsindustrin att dokumentera nya läkemedel även på äldre patienter. I industrin finns konkurrerande och samtidigt sammanhängande intressen: optimering av vinst, en vilja att öka värdet på produkterna genom bättre dokumentation, och att långsiktigt förstärka varumärket genom ett agerande som uppfattas som ansvarstagande. De regulatoriska kraven innebär att bristande dokumentation på äldre personer medför en inskränkt indikationsskrivning men inget stopp av godkännande för marknadsföring. Därmed hamnar det moraliska dilemmat, och frågan om att använda eller inte använda läkemedel med bristande dokumentation för äldre, till slut hos vårdgivaren. Med hänsyn till en önskan om jämlik vård är det en fördel om dessa komplicerade överväganden inte överläts till enskilda förskrivare utan hanteras mer samlat.

Åtgärdernas förenlighet med etiska värden

Jämlikhet

Vid behandling av depression hos äldre är det viktigt att beakta variation i den kulturella bakgrunden. Det kan ställa speciella krav på hur patient- och anhöriginformation och behandling utformas. En majoritet av de som praktiserar psykologisk behandling i Sverige har inte kunskaper i andra språk än svenska och engelska, och det medför en risk att grupper som saknar kunskaper i dessa språk inte får tillgång till behandling. Detta är problematiskt mot bakgrund av människovärdesprincipen som tydligt signalerar att faktorer som etnicitet inte utgör någon acceptabel grund för prioriteringar. Behovs- och solidaritetsprincipen trycker dessutom på att svaga och utsatta grupper ska prioriteras vilket skulle kunna innefatta denna grupp.

Det finns skäl att anta att psykologisk behandling ges i mindre utsträckning till äldre och att vården därmed inte är jämlik. Detta förhållande kan möjligen förklaras av uppfattningar om att äldre inte kan tillgodogöra sig psykologisk behandling på samma sätt som yngre. Många äldre personer skiljer sig dock inte avsevärt från yngre vad gäller kognitiv funktion, medan andra äldre kan ha svårt att ta till sig en psykologisk behandling pga kognitiva nedsättningar. Om man utgår från att äldre inte kan ta till sig psykologisk behandling finns risk för att behandling inte ges där den skulle kunna hjälpa.

Vi fann ett visst stöd för problemlösningsterapi som hade anpassats specifikt för äldre med depressionssymtom och med sviktande hälsa eller lindriga kognitiva nedsättningar. Denna behandling kan dock inte anses vara etablerad i Sverige och är i dagsläget inte tillgänglig i någon större utsträckning. Vi kunde däremot inte finna tillräcklig dokumentation som stödjer att kognitiv beteendeterapi, som är mer vanligt förekommande, fungerar lika bra för personer över 65 år som för yngre personer.

Autonomi

Vid sidan av den inverkan som biverkningar kan tänkas ha, finns inga uppenbara skäl att tro att behandlingsalternativen inskränker patientens autonomi. Den verksamma behandlingen av depressionsjukdomen gynnar snarare personens autonomi genom återvunnen funktionsförmåga i vardagen. Psykologisk behandling har ibland det uttalade syftet att ge färdigheter för att hantera svårigheter i vardagen och det kan gynna den äldres autonomi ytterligare.

En annan viktig autonomifråga är i vilken utsträckning en äldre person med depression kan delta i beslut kring sin egen behandling. Vid djup depression kan personens önskingar och värderingar anses påverkade på ett sätt som kan göra det svårt att fatta ett beslut som är i linje med vad personen normalt skulle vilja. I en sådan situation är det viktigt att vara försiktig med att dra för snabba slutsatser, utan att först undersöka om det patienten uttrycker avspeglar hans eller hennes önskemål. Även annan kognitiv påverkan (så som tidiga symtom på demenssjukdom) hos den äldre personen kan påverka möjligheten att delta i beslut om sin egen behandling, vilket är viktigt att vara uppmärksam på. Trots dessa svårigheter bör den äldre personen ges möjlighet att delta i beslutet kring sin behandling i linje med Hälso- och sjukvårdslagens krav på delaktighet.

Integritet

Såväl läkemedel som psykologisk behandling och fysisk aktivitet förutsätter följsamhet till den rekommenderade behandlingen. Det kan innebära att sjukvården kontrollerar patientens följsamhet till behandling på olika sätt vilket vissa patienter kan uppfatta som ett intrång i den personliga integriteten. Om behandlingen bedrivs i hemmet ställer det krav på behandlaren att värna den äldres fysiska och rumsliga integritet och inse att man befinner sig på patientens eget territorium.

Strukturella faktorer med etiska komplikationer

Resurser och organisation

Antalet äldre personer ökar. I mitten på 1990-talet var en och en halv miljon invånare 65 år och över. I dag är antalet nästan två miljoner och ökningen förväntas fortsätta. Behovet av psykologisk och psykiatrisk behandling av äldre är växande. Mellan åren 1992 och 2011 hade andelen personer i åldrarna 77 år och över, som haft psykologiska besvär under de senast 12 månaderna, ökat med 68 procent [134].

Socialstyrelsen har konstaterat att psykiskt sjuka äldre inte får tillgång till specialiserad psykiatrisk öppen- och slutenvård i samma utsträckning som yngre. De riskerar därmed att underbehandlas inom vården. Kunskapen om äldre måste öka i specialistvården och måste förmedlas till de specialiserade somatiska klinikerna och primärvården. Några problemområden är över- och underbehandling med läkemedel, en tydligt förhöjd risk för självmord bland äldre män, och att samtalsbehandling är i det närmaste obefintlig bland äldre [13].

En inventering av resurser och organisation av äldrepsykiatri i Sverige visade att en försvagning skett sedan föregående inventering [15]. I en majoritet av landstingen saknades specialiserad verksamhet för äldre med vanliga psykiska sjukdomar som depression, ångest och psykos. Tillgången till steg 1-utbildad personal i psykologisk behandling var närmast försumbar.

Denna brist på resurser för psykologisk behandling och på uppmärksamhet på äldres behov, kan delvis bottna i att äldres behov av psykiatrisk behandling ignoreras, ibland kanske till förmån för yngre patienter som anses vara i större behov av behandling eftersom en större del av livet återstår. Denna så kallade "fair inningsprincip", som innebär att den som "levt sitt liv" och haft många goda år får stå tillbaka för den som har livet framför sig, innebär i praktiken en diskriminering av äldre och accepteras i allmänhet inte som någon godtagbar princip för prioritering enligt människovärdesprincipen. Brister i resurser och organisation av äldrepsykiatri kan ha sin förklaring i denna typ av värderingar i samhället angående äldre och deras villkor i relation till yngre.

I den av riksdagen fastslagna etiska plattformen för prioriteringar, är det tydligt att människovärdesprincipen inte tillåter att kronologisk ålder utgör en grund för prioritering. Dessutom innebär behovs- och solidaritetsprincipen att svaga och utsatta grupper särskilt ska värnas. Det är tydligt att både gruppen äldre och gruppen psykiskt sjuka kan anses tillhöra sådana svaga och utsatta grupper. I den mån ovanstående brister kan anses utgöra en medveten nedprioritering av patienternas behov går det stick i stäv med den etiska plattformens intentioner. Regeringens satsning på äldre (i vilken denna rapport är en del) är ett uttryck för att man uppmärksammat dessa brister.

Professionella värderingar och särintressen

Val av behandlingsmetod påverkas ofta av personliga uppfattningar som är skilda från kunskap och beprövad erfarenhet. Det kan gälla biologisk behandling kontra psykologisk behandling. Det är inte osannolikt att behandlaren väljer en behandling som ligger i linje med sin profession. Strömningar i media och litteratur kan sannolikt påverka professionen när det gäller val av behandlingsmetoder.

Resursbrist är inte enbart en fråga om pengar. Riktade ekonomiska satsningar i kombination med brist på resurser av utbildade och kompetenta psykoterapeuter kan medföra att psykologiska behandlingsmetoder med bristfällig eller ingen vetenskaplig dokumentation kommer till användning för äldre. Det finns en risk att behandlingen utförs av personal med bristande utbildning och ibland utanför försäkringskassans regelverk. Här kan särintressen finnas hos enskilda aktörer med personliga och ekonomiska intressen av att tillhandahålla behandlingar utan vetenskapligt stöd. Det i sin tur påverkar den äldre personens möjlighet att få en effektiv behandling som inte är beroende av behandlarens egna preferenser.

Sammanfattning av de etiska frågorna

Två centrala teman framkommer i redogörelsen ovan. Det första är att det finns ett oklart vetenskapligt kunskapsunderlag av hur depression hos åldersgruppen 65 år och äldre ska behandlas. Det kräver svåra vetenskapliga, kliniska och etiska överväganden, där vetenskaplig stringens ställs mot beprövad erfarenhet och ekonomiska överväganden. Det andra centrala temat är att äldres behov ofta nedprioriteras på ett sätt som inte står i samklang med riksdagens etiska plattform för prioriteringar. Det är viktigt att personliga, professionella eller politiska särintressen inte tillåts påverka prioriteringar och klinisk praxis på ett sätt som i realiteten innebär en diskriminering av äldre, svårt sjuka och svaga grupper.

9. Hälsoekonomiska aspekter

Att vara deprimerad kan innebära en försämrad livskvalitet. Därtill kan närstående komma att påverkas. Depression leder även ofta till ett ökat behov av vård och omsorg. För äldre personer kan depression samverka med annan sjuklighet vilket kan medföra än högre försämring av livskvalitet och högre kostnader för vård och omsorg.

Studier från andra länder antyder att hälso- och sjukvårdskostnaderna för äldre personer med depression är minst dubbelt så höga som för de som inte är deprimerade [135–137]. En studie från Storbritannien visade att detta gällde oavsett ålder och annan samtidig sjuklighet hos den äldre [136]. De genomsnittliga hälso- och sjukvårdskostnaderna för äldre med depression ökade från 18 400 kronor till 35 300 kronor¹ för 65–74-åringar med en annan samtidig sjukdom, och från 41 000 kronor till 78 600 kronor för personer över 85 år med tre samtidiga sjukdomar. Även den informella vården och omsorgen (som ges av anhöriga) ökade kraftigt för personer över 65 år med depression visade en tysk studie [137]. Under sex månader var kostnaderna 9 900 kronor för de som inte var deprimerade och 43 600 kronor för de som var deprimerade.

Det finns ett antal svenska deskriptiva studier som beräknat kostnaderna för depression i Sverige [138–140]. Trots att beräkningsmetoderna och patientunderlagen skiljer sig åt, uppgår de indirekta kostnaderna till minst 85 procent av de totala kostnaderna i alla studierna. Eftersom de indirekta kostnaderna uppstår pga sjukfrånvaro och förtidspensioner bland de yrkesverksamma beräknas indirekta kostnader inte för äldre personer. En studie om kostnader för psykiatrisk vård rapporterade att kostnaderna per år uppgick till i genomsnitt 53 900 kronor för en

¹ Alla kostnadsuppgifter i detta kapitel är omräknade till svenska kronor år 2013 med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group, dvs med PPPs (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter v.1.4, tillgänglig 140901 på <http://epi.ioe.ac.uk/costconversion/> (IMF PPPs).

patient i åldersgruppen över 65 år [140]. Kostnaderna för psykiatrisk öppenvård var likartade över åldersgrupperna, medan de för sluten sjukhusvård var högst bland de yngsta och de äldsta. Kostnaderna för läkemedel tenderade att öka med åldern och uppgick i genomsnitt till 7 200 kronor per patient över 65 år. År 2013 uppgick de totala kostnaderna för antidepressiva läkemedel i åldersgruppen 65–74 år respektive 75 år och äldre till knappt 100 miljoner kronor för vardera grupp, varav cirka två tredjedelar betalades av läkemedelsförmånen [141].

Förlust av livskvalitet varierar mellan olika personer och under olika faser av depressionssjukdomen. För de äldre, som redan har en lägre livskvalitet i genomsnitt än den yngre befolkningen, kan depression leda till en mycket låg sammantagen livskvalitet. Det framgår av en serie studier som undersökte livskvaliteten i åldrarna 20–88 år i Stockholms län år 1998. Den genomsnittliga hälsorelaterade livskvalitetsvikten i hela befolkningen var 0,85 (1 motsvarar full hälsa och 0 motsvarar död). För de äldre var den genomsnittliga vikten betydligt lägre: 0,81, 0,79 och 0,73 för åldersgrupperna 60–69, 70–79 och 80–88 år [142]. Psykisk ohälsa medförde en statistiskt säkerställd sänkning av livskvalitetsvikten med 0,125, justerat för kön, ålder, socioekonomisk status samt annan sjuklighet [143]. En studie av svenska patienter i primärvården som påbörjat antidepressiv behandling, visade en genomsnittlig livskvalitetsvikt på 0,52 för de som var 65 år och äldre. De äldres livskvalitet förbättrades med i genomsnitt 0,15 efter behandlingen; livskvalitetsvikten var 0,67 sex månader senare [144].

De betydande kostnaderna och förlusterna av livskvalitet gör det angeläget att behandla depression bland äldre för att motverka förekomsten av sjukdomen och minska dess konsekvenser. Eftersom resurserna är begränsade är det viktigt att kostnaderna står i rimlig proportion till hälsoeffekterna för de behandlingar som hälso- och sjukvården erbjuder. Syftet med detta kapitel är att presentera några hälsoekonomiska aspekter relaterade till behandling av depression hos personer över 65 år. För en presentation av hälsoekonomiska begrepp och metoder hänvisar vi till SBU:s handbok i utvärdering av medicinska teknologier, Kapitel 11, se www.sbu.se/metodbok [32].

Beslutsproblem och frågeställningar

Idag finns flera olika behandlingsstrategier att välja mellan vid depression hos personer över 65 år. För att personal i hälso- och sjukvården ska kunna göra kunskapsbaserade behandlingsval behövs evidens om olika behandlingars effektivitet vilket vi tidigare redovisat i denna rapport. Men det behövs även evidens om behandlingarnas kostnadseffektivitet, dvs vad det kostar att uppnå en hälsoeffekt med en viss behandling i jämförelse med en annan behandling.

I denna rapport konstaterar vi att det i många fall inte finns studier eller att det finns endast ett begränsat antal studier med acceptabel kvalitet för att kunna bedöma behandlingarnas effektivitet. För personer äldre än 65 år finns ett måttligt starkt vetenskapligt stöd för att läkemedlet duloxetin, i jämförelse med placebo, i större utsträckning leder till behandlingssvar och till remission vid pågående depressiv episod. Det finns även ett begränsat vetenskapligt stöd för att underhållsbehandling med SSRI under upp till ett års tid minskar risken för återinsjuknande i depression, jämfört med placebo. Dessutom finns begränsat vetenskapligt stöd för att problemlösningsterapi kan minska depressionssymtom hos äldre med sviktande hälsa. Det finns dock inga studier som redovisat kostnadseffektiviteten i dessa behandlingar bland äldre, och det finns endast enstaka studier som redovisat kostnadseffektiviteten i andra behandlingar för depression hos äldre. Detta leder till att vi försöker besvara följande frågeställningar i detta kapitel:

- Vad kostar behandling med duloxetin, SSRI-preparat och problemlösningsterapi?
- Vad är kostnadseffektiviteten för behandlingar vid depression hos äldre?

Behandlingskostnader

Behandlingar medför en rad kostnader för hälso- och sjukvården och för patienten själv. Föreskrivning av läkemedel kräver besök hos läkare och på apotek, vilket innebär tids- och transportkostnader för patienten. Även kostnader för uppföljande läkarbesök, med symtomskattning och provtagning tillkommer. Psykologisk behandling innebär ofta flera besök

och även de är förknippade med tids- och transportkostnader. För personer med sviktande hälsa kan behandlingen behöva ges i hemmet, vilket medför ytterligare tidsåtgång för personalen. För äldre patienter kan besök inom hälso- och sjukvården och på apotek medföra kostnader för den kommunala äldreomsorgen. I behandlingskostnaderna som redovisas nedan ingår endast kostnaderna för en kur av duloxetin och ett SSRI-preparat samt av problemlösningsterapi, dvs endast kostnader för själva läkemedlen och lönekostnader för terapisesionerna. De redovisade behandlingskostnaderna är alltså grava underskattningar av de samhällsekonomiska kostnaderna för behandlingar av depression hos äldre. En kur har definierats med hjälp av projektets experter och kostnaderna har hämtats från FASS (www.fass.se) och SCB:s lönedatabas (www.statistikdatabasen.scb.se)².

SSRI är ett samlingsnamn för en klass av läkemedel med följande substanser på den svenska marknaden: fluoxetin, citalopram, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, escitalopram. Alla substanser utom fluvoxamin ingår i läkemedelsförmånen och säljs som kopior (generika), vilket innebär att tabletterna i regel kostar under 1 krona styck. Det vanligaste förskrivna SSRI-preparatet till personer över 65 år är citalopram. Ett dygns behandling kostar ungefär en krona, vilket innebär att kostnaden för ett års behandling med citalopram beräknas till cirka 350 kronor.

Duloxetin (under namnet Cymbalta) kostar 11,55 kronor per 60 mg-tablett, vilket är den rekommenderade dagliga dosen. Ett års behandling med duloxetin skulle därför kosta 4 200 kronor. Detta pris kommer sannolikt bli markant lägre i framtiden när patentet på substansen går ut och generisk konkurrens uppstår.

Problemlösningsterapi består av en följd sessioner med hälso- och sjukvårdspersonal som har kompetens att förmedla behandlingen. Antalet

² Läkemedelskostnaderna för ett år är baserade på det lägsta försäljningspriset för den rekommenderade dagliga dosen multiplicerat med 365 dagar. Kostnaderna för en kur samtaltsterapi baseras på en timmes arbetstid för psykolog eller sjuksköterska inom psykiatrisk vård, beräknat efter den genomsnittliga månadslönen år 2013 för de yrkesgrupperna i landstingskommunal verksamhet, inklusive sociala avgifter på 50 %, delat med 165 timmar.

sessioner varierar i de behandlingar som redovisats i denna rapport, men en vanlig kur i Sverige antas bestå av 10 stycken 1-timmars sessioner. Lönekostnaden, inklusive sociala avgifter, för en psykolog eller sjuksköterska med psykiatrisk kompetens för en timme är cirka 300 kronor. En kur med problemlösningsterapi kostar således ungefär 3 000 kronor.

Systematisk litteraturöversikt

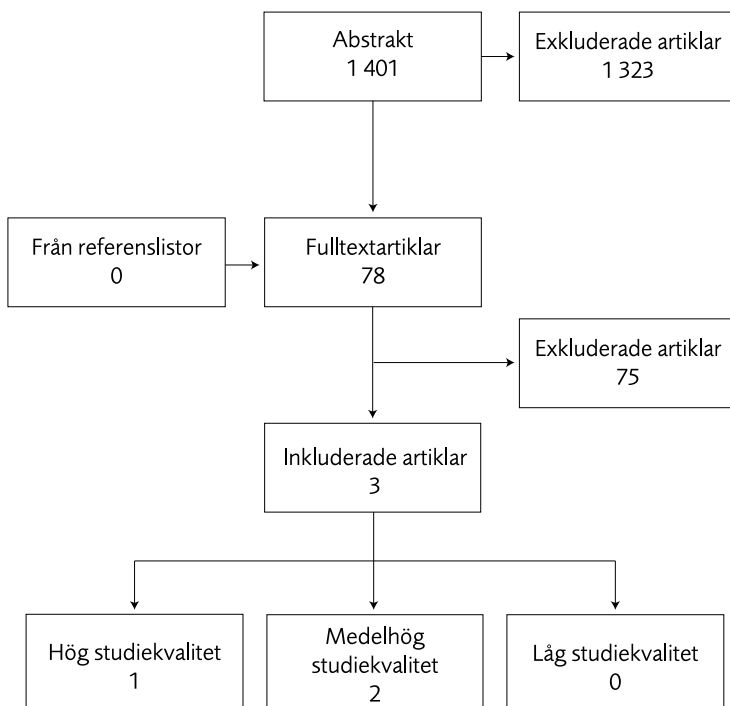
Ur hälsoekonomisk synvinkel räcker det inte att endast känna till kostnader för sjuklighet och behandlingar eller patienters livskvalitet för att fatta beslut om behandlingsalternativ (se Faktaruta 9.1). Endast kostnadseffektiva behandlingar bör erbjudas, om samhället vill få ut så mycket hälsa som möjligt för skattepengarna. För att belysa kostnadseffektiviteten för olika behandlingar av depression hos äldre gjordes en systematisk litteraturöversikt.

Metod

Den hälsoekonomiska litteratursökningen genomfördes med de söktermer som användes för frågeställningarna i rapporten, men med tillägg av relevanta hälsoekonomiska termer och databaser (se Bilaga 1). Studiernas relevans bedömdes med samma inklusions- och exklusionskriterier som i övriga rapporten (se Bilaga 3), och kvalitetsgranskades med hjälp av SBU:s mallar för hälsoekonomiska studier.

Resultat

Totalt resulterade sökningen i 1 401 artiklar. Efter en relevansgranskning på först titel- och abstraktnivå och därefter på fulltextnivå bedömde vi att tre artiklar uppfyllde inklusionskriterierna (se Figur 9.1) [124,145,146]. De tre studierna bedömdes vara av hög eller medelhög kvalitet. En studie utvärderade läkemedelsbehandling, en utvärderade psykologisk behandling och en utvärderade ett stepped-care-program (se Tabell 13.4).



Figur 9.1 Flödesschema över hälsoekonomiska studier.

Läkemedelsstudien var en randomiserad kontrollerad studie som undersökte effektiviteten och kostnadseffektiviteten av SSRI-substansen sertralin, NaSSA-läkemedlet mirtazapin och placebo tillsammans med sedvanlig vård för deprimerade äldre med demenssjukdom i Storbritannien (n=326, medelålder 79 år) [145]. Kostnaderna beräknades både utifrån ett hälso- och sjukvårdsperspektiv och ett samhällsperspektiv (inklusive informell vård och omsorg). Hälsoeffekterna mättes med Cornell-skalan (CSDD) och med QALYs (livskvalitetsjusterade levnadsår). Uppföljning gjordes efter 13 och 39 veckor. Den kliniska utvärderingen visade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna i Cornell-skalan. Däremot hade placebogruppen färre biverkningar ($p=0,017$) än båda läkemedelsgrupperna. Det fanns inte heller några statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna i samhällskostnader eller i QALYs vid 39 veckor. Även den kliniska utvärderingen visade att inget av läke-

medlen var effektivare än placebo för att behandla depression hos äldre med depression och demenssjukdom.

En randomiserad kontrollerad studie från Storbritannien studerade kognitiv beteendeterapi (KBT) jämfört med stödsamtal, båda tillsammans med sedvanlig vård inklusive eventuell läkemedelsbehandling, och endast sedvanlig vård [146]. Patientgruppen (n=204, medelålder 74 år) var äldre personer med symtom på depression inom primärvården. Kostnaderna för behandlingen, i ett hälso- och sjukvårdsperspektiv, uppgick till 6 600 kronor för KBT och till 2 700 kronor för stödsamtal. Vid uppföljning efter 10 månader var kostnaderna för KBT högre än för alternativerna, 6 400 kronor högre jämfört med sedvanlig vård och 8 700 kronor jämfört med stödsamtal. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i QALYs mellan grupperna vid något uppföljningstillfälle, men vid 10 månader var skillnaden på depressionsskalan BDI-II: 3,5 för KBT jämfört med stödsamtal och 3,6 för KBT jämfört med sedvanlig vård. Kostnadseffektiviteten uttrycks därför i ökad (inkrementell) kostnad för en poängs minskning på BDI-II vid 10 månader. Kostnaden uppgick till 2 500 kronor för KBT jämfört med stödsamtal, och 1 800 kronor för KBT jämfört med sedvanlig vård. En känslighetsanalys visar att KBT är till 90 procents sannolikhet kostnadseffektiv i jämförelse med sedvanlig vård, om hälso- och sjukvården är villig att betala 4 000 kronor för en poängs minskning på BDI-II. Det är svårt att avgöra om den kostnaden per BDI-II-poäng är rimlig, så kostnadseffektiviteten i KBT i jämförelse med endast sedvanlig vård kan inte anses fastställd av studien.

Den tredje studien, av stepped-care, genomfördes inom primärvården på äldre (n=239, medelålder 80 år) med symtom på depression (≥ 5 på GDS-skalan) i Holland [124]. Patienterna valdes ut efter att ha genomgått en screening för depression, och studien genomfördes som en kluster-randomiserad kontrollerad studie på läkarmottagningsnivå. En stepped-care-insats i tre steg jämfördes med sedvanlig vård, med uppföljning efter 12 månader. Kostnaderna beräknades i ett samhällsligt perspektiv, inklusive informell vård. Insatsen kostade cirka 3 600 kronor per deltagare. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i kostnader mellan grupperna vid uppföljningen, och hälsovinsten i QALYs var högre för sedvanlig vård än för insatsen. Stepped-care-insatsen var alltså inte kostnadseffektiv.

Diskussion

Den systematiska litteraturgenomgången identifierade endast tre studier som uppfyllde våra inklusionskriterier, och som därmed kan belysa kostnadseffektiviteten i behandling av depression hos personer som är 65 år eller äldre. Ingen av dessa studier kunde fastställa att insatserna var kostnadseffektiva.

Läkemedlen sertralin och mirtazapin för äldre med demens var inte kliniskt effektivare än placebo, och det fanns heller inga statistiskt signifikanta skillnader i kostnader eller hälsoeffekter mot placebo. Vi bedömer att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om mirtazapin har effekt vid behandling av depression hos äldre (se Kapitel 4). Stepped-care jämfört med sedvanlig vård i holländsk primärvård var inte kostnadseffektivt. Detta överensstämmer med resultaten från en annan studie av stepped-care från Holland, som inkluderade äldre från 62 års ålder som bodde på äldreboenden [147]. KBT i jämförelse med sedvanlig vård kan vara kostnadseffektivt, om beslutsfattare värderar en minskning på depressionsskalan BDI-II med en poäng till cirka 4 000 kronor. Även för denna behandling bedömer vi att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för effekt vid depression hos äldre (se Kapitel 5).

Vår systematiska litteraturgenomgång identifierade ingen kostnadseffektivitetsanalys av de behandlingar som visade sig ha vetenskapligt underlag i denna rapport. Den genomgång av läkemedel mot depression som Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomförde för att besluta vilka läkemedel som skulle få ingå i läkemedelsförmånen (TLV, 2008) fann att alla befintliga preparat fick fortsatt subvention, utom ett [148]. TLV ansåg därför att de flesta SSRI-preparat som säljs som generika var kostnadseffektiva. Enligt ett senare beslut (TLV, 2012) får duloxetin under namnet Cymbalta endast subventioneras som tredjehandsval [149]. Det innebär att TLV bedömer att duloxetin endast är kostnadseffektivt för de patienter som inte hjälpts av två andra läkemedel. TLV:s beslut baseras på ett underlag som gäller hela befolkningen och inte enbart de äldre.

Sammanfattande kommentarer

Det finns endast ett fåtal hälsoekonomiska studier som undersökt kostnadseffektiviteten av behandlingar av depression hos äldre. Därtill saknas kostnadseffektivitetsanalyser av de behandlingar som visats ha ett vetenskapligt stöd i denna rapport. Den svenska studien om behandling av depressioner i primärvården visade att livskvaliteteten hos de äldre ökar med behandling [144]. Ingen svensk eller internationell studie har dock kunnat identifieras som entydigt visar att denna ökade livskvalitet kan uppnås på ett kostnadseffektivt sätt. Behandlingskostnaderna för SSRI-preparat, duloxetin eller problemlösningsterapi är emellertid låga, samtidigt som depression bland äldre medför höga samhällskostnader och stora förluster av hälsa. Det är därför troligt att de behandlingar som har visats vara effektiva i denna rapport, också är kostnadseffektiva.

Faktaruta 9.1 Kostnadseffektivitet

För att avgöra vilken av två metoder som är kostnadseffektiv behövs uppgifter om både kostnader och effekter. Om en studerad metod har högre kostnad och lägre hälsoeffekt än den jämförda kan metoden aldrig anses vara kostnadseffektiv. Om metoden istället har en högre kostnad men även en högre hälsoeffekt jämförs de ökade (inkrementella) kostnaderna med de ökade (inkrementella) hälsoeffekterna i en kvot, som ofta kallas ICER (från engelskans "incremental cost-effectiveness ratio"). Den studerade metoden anses vara kostnadseffektiv om kostnaden per hälsoeffekt är lägre än samhällets betalningsvilja för en extra hälsoeffekt.

10. Diskussion

Detta kapitel inleder vi med en diskussion om generella metodfrågor och avgränsningar i rapporten. Därefter diskuterar vi det sammanvägda resultatet i relation till internationellt publicerade systematiska översikter och resultatens överförbarhet till ett svenskt sammanhang.

Metod och avgränsningar

Vårt ursprungliga uppdrag var att granska behandlingsmetoder för depression hos de mest sjuka äldre. Litteraturen visade sig vara mycket begränsad. För att få en heltäckande bild av behandling av depression hos äldre granskade vi även studier av äldre utan samsjuklighet eller där samsjukligheten inte var redovisad. Studierna med uttalad samsjuklighet eller skörhet har dock hållits separat i sammanställningen.

Vi avgränsade oss till studier där alla deltagarna var minst 65 år gamla. Vår bedömning är att denna åldersgräns är motiverad mot bakgrund av uppdragets utformning och den växande äldre befolkningen i Sverige. Att sätta den undre åldersgränsen till 65 år har dock ett pris, då det finns en risk att relevant information inte kommer till användning. Till exempel exkluderades ett relativt stort antal studier till följd av att de inkluderade deltagarna från 55 eller 60 års ålder. Ett stort antal studier av behandling av depression hos personer med samsjuklighet exkluderades pga att de inte hade en nedre åldersgräns vid rekryteringen.

För att vi skulle inkludera en studie, skulle samtliga deltagare antingen ha en fastställd depressionsdiagnos eller kliniskt relevanta symtom på depression. Ett flertal studier utvärderade psykologisk behandling eller fysisk aktivitet som generell åtgärd för att förebygga depression hos äldre. Dessa inkluderades inte eftersom inte alla deltagare hade dokumenterade depressionssymtom vid behandlingens start. En annan viktig avgränsning var att vi endast inkluderade studier med en randomiserad design och studier som bedömdes ha tillräckligt låg risk för systematiska

fel. Stort bortfall var ett vanligt skäl till att studien bedömdes ha för hög risk för systematiska fel.

Det är viktigt att notera att vi inte har haft tillgång till studieresultaten på individnivå, utan endast på aggregerad nivå såsom de redovisades i artiklarna. Med tillgång till data på individnivå skulle det ha varit möjligt att göra subgruppsanalyser av deltagarna utifrån ålderskategorier i flera av de studier som vi exkluderade.

Resultatdiskussion

Läkemedel

Det mest påtagliga resultatet vid vår genomgång av studierna av antidepressiva läkemedel var att majoriteten av deltagarna inte svarade på behandlingen. Resultaten pekar på att effekten av korttidsbehandling med SSRI-läkemedlen inte är överlägsen placebo i åldersgruppen 65 år och äldre. Det finns dock ett visst stöd för att SSRI som underhållsbehandling i upp till ett år, är bättre än placebo för att förebygga återinsjuknande för de som tidigare svarat på behandlingen. Slutligen finns stöd för att korttidsbehandling med duloxetin har bättre effekt än placebo hos gruppen som har återkommande depression, men att denna behandling också medför en ökad risk för biverkningar. Det är oklart om urvalet av patienter med återkommande depression bidragit till det positiva resultatet för duloxetin. Det är inte osannolikt att de som insjuknar för första gången som äldre, delvis skiljer sig från de som sedan tidigare haft återkommande depressionsepisoder. I studierna med SSRI-läkemedlen angavs i de flesta fallen inte om deltagarna hade återkommande depression eller om de insjuknade för första gången.

Flera systematiska översikter har publicerats om antidepressiv läkemedelsbehandling vid egentlig depression hos äldre. Till exempel visar en översikt att behandling med antidepressiva läkemedel var effektiv hos personer över 55 år [150]. Det har även rapporterats att det inte är några effektskillnader mellan tricykliska läkemedel och SSRI hos patienter över 55 år [151], samt att det inte var några effektskillnader mellan SSRI och SNRI hos patienter över 59 år [152].

Skillnaden mellan dessa översikter och vår rapport är framför allt att de använt en lägre åldersgräns. I sammanhanget är det värt att notera att en översikt från år 2011 fann stöd för att antidepressiv läkemedelsbehandling var effektiv när den nedre åldersgränsen sattes vid 55 år men inte när nedre åldersgränsen sattes vid 65 år [153]. Det är dock oklart om det är åldern i sig eller andra faktorer som spelar roll för de olika resultaten i åldersgrupperna.

Långtidsprognosen för depression hos äldre är dålig, med stor risk för återfall inom två år [154]. Resultaten i vår rapport pekar på att underhållsbehandling med SSRI-läkemedel kan vara effektiv under det första året, medan det är oklart vilken effekt behandlingen har över längre tid. Vid rådande kunskapsläge är det viktigt att noggrant följa hur den enskilde patienten svarar på behandlingen och att regelbundet överväga byte av behandlingsstrategi vid uteblivet behandlings svar. Det är även viktigt att korrekt diagnos ställs inför behandlingen för att undvika överbehandling.

Förekomsten av allvarliga biverkningar är relaterad till patientgruppens sammansättning, samsjuklighet, gruppstorlek, behandlingens längd samt doseringsplan. Det är därför svårt att jämföra studier. Speciellt kan det gälla studier av låg kvalitet, där det av olika anledningar varit stora bortfall. Det är värt att notera att dödsfall rapporterades i totalt fem studier av låg kvalitet [57,71,73,83,87]. Studiernas längd varierade från sex veckor till ett år. Dödsfall rapporterades i patientgrupper som fått paroxetin [57], fluoxetin [57,71] citalopram [73] och amitriptylin [83]. Antingen angav författarna att dödsfallen inte var kopplade till läkemedlet, eller att detta inte var fastställt. I fyra av studierna förekom dödsfall även hos patienter som behandlats med placebo [71,73,83,87].

Hallucinationer förekom i samband med behandling med mianserin och maprotilin [63] samt med paroxetin [69]. Andra allvarliga biverkningar rapporterades sällan i de inkluderade studierna och i några studier rapporterades att det inte förekommit några allvarliga biverkningar.

Depression har visat sig vara en betydande riskfaktor för självmord hos personer över 65 år [130,155]. I de studier vi granskade hade patienter

med allvarliga självmordstankar eller suicidalt beteende exkluderats, vilket förhindrar att vi kan dra slutsatser om vilken effekt behandlingarna kan ha för den gruppen. Det är dock viktigt att notera att både en sammanställning av data från randomiserade kontrollerade studier [156] och en större dansk kohortstudie [157] pekar på att antidepressiv läkemedelsbehandling kan minska risken för suicidalt beteende hos patienter över 65 år.

Antidepressiv läkemedelsbehandling kan möjligen även ha andra skyddande effekter för vissa grupper. Exempelvis antyder en studie om överlevnad efter stroke ett samband mellan antidepressiv behandling och minskad mortalitet [158]. Av de patienter som fick antidepressiva läkemedel levde 68 procent efter nio år jämfört med 36 procent i placebo-gruppen. Studien kunde dock inte inkluderas i vår översikt pga att åldersgränsen för deltagande hade satts lägre än vid 65 års ålder.

Psykologisk behandling

En slutsats vad gäller psykologisk behandling för depression hos äldre är att det i stor utsträckning saknas vetenskapligt underlag för att bedöma effekten. Detta är beklagligt med tanke på behovet av evidensbaserade komplement och alternativ till läkemedelsbehandling.

Problemlösningsterapi visade sig vara den psykologiska behandlingsformen för vilken vi kunde inkludera flest studier. Behandlingsformen kan ses som en enklare form av KBT. Den vetenskapliga litteraturen för problemlösningsterapi är inte lika omfattande som för KBT [159]. För vår målgrupp var dock resultaten lovande, även om studierna var små. En prövning av metoden i Sverige skulle vara värdefull, med tanke på bristen på evidensbaserad psykologisk behandling för äldre med depression.

Vad gäller sedvanlig KBT finns flera studier med goda resultat vid behandling av depression hos äldre [160]. Vi har dock exkluderat flera av dessa studier pga att de inkluderat deltagare som var yngre än 65 år.

För reminiscensterapi och life review fann vi endast ett fåtal studier som kunde inkluderas. Dessa är terapiformer som förts fram som särskilt lämpade för äldre. Det finns visst stöd för att behandlingsformerna fungerar för mild depression [161]. De få studier vi inkluderade visade på lovande resultat, men det är viktigt att utvärdera även dessa metoder i ett svenskt sammanhang.

Interpersonell psykoterapi har undersökts i många studier och har gott stöd i en nyligen genomförd metaanalys [162]. Därför var det förvånande att vi inte fann fler studier för personer över 65 år. Interpersonell psykoterapi har inslag som skulle kunna vara lämpliga vid behandling av depression hos äldre, t ex sorgbearbetning. Några studier angav att äldre personer hade inkluderats, men åldersgränsen för inklusion var för låg för att studierna skulle kunna tas med i vår översikt.

Psykodynamisk psykoterapi är en av de vanligast förekommande psykologiska behandlingsformerna. Vi kunde inte inkludera någon studie, men det fanns enstaka studier som hade bredare åldersinklusion. Psykodynamisk terapi och andra terapiformer som praktiseras (t ex de humanistiska terapierna) bör studeras i kontrollerade studier.

En central fråga som väckts av våra resultat är huruvida man kan utgå från att de resultat, som andra har funnit vad gäller effekten av psykologisk behandling för äldre (med en annat ålderskriterie), är giltiga även för personer över 65 år [163]. Det bör betonas att äldre är en heterogen grupp där många är sköra eller multisjuka. Gruppen äldre över 80 år är växande. Kognitiv funktion och livssituation är faktorer som kan vara avgörande för hur behandlingen ska utformas och förmedlas. Till vilken grad sådana faktorer påverkar utfallet av psykologisk behandling är ännu oklart.

I avvaktan på ytterligare studier är det viktigt att inte undanhålla psykologisk behandling från äldre, men att noggrant följa upp behandlingarnas resultat, eventuella risker och biverkningar. Det är även viktigt att säkerställa att den personal som utför behandlingen har adekvat utbildning och handledning.

Fysisk aktivitet

Ingen studie av tillräckligt hög kvalitet identifierades inom detta område. Det understryker behovet av väl genomförda effektutvärderingar av fysisk aktivitet som behandling för depression hos äldre. De studier som fanns hade få deltagare och ofta stort bortfall. Följsamheten av interventionerna var antingen låg eller beskrevs inte alls. Utebliven effekt i en del studier kan bero på att ansträngningsgraden och träningsdosen inte uppnått de nivåer som rekommenderats för att få klinisk effekt [164].

I en översikt från år 2012 inkluderades nio studier med deltagare som var minst 60 år och man fann att fysisk aktivitet reducerade symtomen hos äldre med kliniskt relevanta depressionssymtom [165]. I en Cochrane-översikt ingick 35 studier med totalt 1 356 vuxna deltagare med depressionsdiagnos eller med kliniskt relevanta symtom på depression [164]. Sammanvägningen visade på en medelstor positiv effekt på depressionsgraden på kort sikt och även en viss långsiktig effekt. När endast de sex studier som bedömdes ha lägre risk för systematiska fel sammanvägdes, framkom dock endast en liten effekt som inte var statistiskt säkerställd. Detta betonar ytterligare behovet av välgjorda studier inom området.

Fysisk aktivitet kan vara ett viktigt komplement till annan depressionsbehandling för äldre. Träningsbarheten hos äldre är hög och samma principer för träning kan användas som för yngre personer, även om kognitiv nedsättning och sjukdom förutsätter anpassning av program och stödåtgärder [166,167]. Fysisk aktivitet ingår vanligtvis i vårdutbudet i Sverige. En central fråga är hur aktivitetsnivån bibehålls efter en behandlingsperiod och i vilken mån insatser för beteendeförändring kan underlätta bibehållen fysisk aktivitet. Precis som för läkemedelsbehandling, har behandlaren ett ansvar att följa upp behandlingarnas resultat och eventuella risker och biverkningar.

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

Vid svår depression, med eller utan psykosymtom, är ECT ett viktigt behandlingsalternativ. ECT är en effektiv behandling vid djupa och livshotande depressiva tillstånd där patienten vägrar mat och dryck eller är kataton eller gravt självmordsbenägen. Vi fann att det finns otillräckligt

vetenskapligt underlag för att bedöma risker och biverkningar av ECT vid behandling av äldre. Trots att ECT är en internationellt rekommenderad behandling för svårt deprimerande äldre patienter, med eller utan psykosymtom, fann vi endast en relevant studie. Förklaringen till bristen på studier kan vara att det är etiskt svårt att rekrytera så svårt deprimerade patienter till randomiserade kontrollerade studier av ECT, bl a mot bakgrund av att patienterna ofta är så påverkade av sin sjukdom att de inte förmår att ta ställning till deltagande i en undersökning samt det etiska dilemmat med att ge placebo-behandling till så svårt sjuka patienter. Kvalitetsregister är dock en möjlighet att dokumentera effekten hos äldre och fånga upp signaler på eventuella biverkningar. Kvalitetsregistret ECT har relativt god täckning och en betydande andel av de behandlade patienterna är äldre. Data från registret tyder på att ECT möjligen har något bättre effekt för personer över 50 år än för yngre [16].

Överförbarhet till svensk hälso- och sjukvård

Egentlig depression hos äldre är ett allvarligt sjukdomstillstånd som ofta resulterar i omfattande funktionsnedsättning och lidande för både patient och anhörig. Målsättningen med behandling är fullt tillfrisknande och återvunnen funktionsförmåga. Kunskapen är fortfarande ofullständig när det gäller vilka behandlingar som har effekt och vilka patienter som svarar på en specifik behandling. Vår översikt tillför dock viss kunskap som har relevans för klinisk praxis, inklusive identifiering av en rad kunskapsluckor.

I dag behandlas de flesta äldre deprimerade i Sverige i primärvården, medan tillgång till specialiserad äldrepsykiatrisk vård är begränsad [15]. Personer över 70 år med mild till måttlig kognitiv svikt eller med flera somatiska sjukdomar är en grupp som i stor utsträckning söker vård för depression i primärvården. Läkemedelsbehandling är den överlägset vanligaste behandlingsformen för dessa patienter.

Nedan diskuterar vi relevansen för svenska förhållanden av de studier vi inkluderat i denna översikt. Detta görs utifrån det sammanhang och den inramning studierna genomförts i, sammansättningen av deltagare

i studierna och utfallsmåtten. Fokus ligger på de interventioner för vilka det finns åtminstone ett begränsat vetenskapligt underlag.

Sammanhang och inramning

Läkemedelsstudierna är genomförda i en rad länder i Nordamerika och Europa, inklusive Sverige. De är huvudsakligen utförda under 2000-talet. Överförbarheten kan i detta avseende betraktas som god.

Även studierna av psykologisk behandling var relativt nya. Flera var dock genomförda i länder som skiljer sig tydligt från Sverige avseende sjukvårdens organisation, sjukförsäkringens utformning och kulturella aspekter. Exempelvis var samtliga studier av problemlösningsterapi utförda i USA, vilket understryker behovet av att utvärdera behandlingsmetoden i svensk kontext. Problemlösningsterapi har inget större genomslag i Sverige och har endast funnits som del i behandlingsprogram och då inte för äldre. Det är viktigt att notera att terapin huvudsakligen genomfördes i patientens hem och var anpassad efter äldre med sviktande hälsa eller kognitiv svikt. Det är oklart hur terapin skulle fungera om den förmedlades på annat sätt.

Deltagarna

Demografiska förändringar förväntas medföra en fortsatt ökning av äldre med depression [168]. I endast en liten minoritet av de inkluderade studierna översteg medelåldern 80 år. Få studier berör överhuvudtaget depression och dess behandling hos de allra äldsta. I en populationsbaserad studie av personer 85 år och däröver, framkom dock att många använde antidepressiva läkemedel men att få svarade på behandlingen [169]. Bristen på behandlingsstudier av de äldsta medför att generaliserbarheten av resultaten begränsas. Det finns ett stort, men inte tillgodosett, behov av läkemedelsstudier som omfattar även de äldsta åldersgrupperna.

Läkemedelsstudierna redovisade som regel inte somatisk samsjuklighet och personer med psykiatrisk samsjuklighet exkluderades i flera studier. Ofta har även personer med allvarliga självmordstankar exkluderats

liksom de med suicidalt beteende. Detta innebär att studiedeltagarna inte fullt ut kan antas vara representativa för patienter i den kliniska vardagen. I studier av psykologisk behandling och av fysisk aktivitet var deltagarna ofta inte diagnostiserade, vilket försvårar bedömningen av generaliserbarhet.

Ett grundproblem i flertalet studier är att man inte gjort åtskillnad mellan patienter med en historia av återkommande depressionsepisoder, och patienter med ett första insjuknande i depression som äldre. Vid debut av depression i hög ålder finns ofta en koppling till psykosocial belastning såväl som till neurodegenerativa sjukdomar snarare än till genetisk sårbarhet. Debutålder och förlopp kan ha betydelse för hur patienten svarar på behandlingen. Exempelvis fann man i en metaanalys av 10 placebokontrollerade studier av antidepressiv läkemedelsbehandling vid depression hos personer över 60 års ålder, att de med en längre historia av depression drog större nytta av behandling än de med en kortare sjukdomslängd [170].

Tydlig diagnostik och information om både psykiatrisk och somatisk samsjuklighet är förutsättningar för att möjliggöra bedömning av studiedeltagarnas sjuklighet och i vilken utsträckning resultaten går att generalisera till patienter i klinisk vardag. Diagnostiken försvåras av att symtomen vid depression hos äldre är heterogena och ibland otydliga. Förändringar i stämningssläge och depressivt tankeinnehåll kan vara mindre framträdande hos äldre än hos yngre vuxna. Äldre deprimerade tenderar att ha en övervikt av somatiska och kognitiva symtom jämfört med affektiva symtom [11]. Kroppslig samsjuklighet påverkar förekomsten av depressiva symtom [171]. De kognitiva svårigheterna kan även vara framträdande och medföra avgränsningssvårigheter mot demens [172,173]. Samsjuklighet i depression och ångest är dessutom vanligt hos äldre vilket kan komplicera diagnostiken [174].

Överlappningen är ofullständig mellan den kliniska symtombilden vid äldredepression och de rådande diagnostiska kriterierna. De psykiatriska diagnossystemen är i begränsad omfattning anpassade efter äldres depressionssymtom. Några symtom i DSM-systemets kriterier förekommer relativt sällan, medan vanliga symtom vid depression hos äldre inte

ingår i de diagnostiska kriterierna. DSM-systemet kan således ha brister i diagnostisk validitet när det gäller äldre patienter med depression. Inte heller den semistrukturerade intervjun SCID, som är en etablerad referensstandard för yngre och vuxna, är anpassad för äldre. Framtagandet av ett tillförlitligt diagnostiskt system för depressioner hos äldre utgör en betydande klinisk och vetenskaplig utmaning.

Utfallsmåtten

Att mäta utfallet av depressionsbehandling medför flera svårigheter. Symtomen utgörs till en stor del av subjektiva upplevelser hos individen. Det är oklart om de skattningsskalor som används fångar upp symtomen på ett adekvat sätt hos äldre individer och återspeglar individens mående i vardagen på ett tillförlitligt sätt.

Huvuddelen av deltagarna i läkemedelsstudierna uppnådde inte kriteriet för remission, vilket understryker vikten av att tydligt definiera vad som bör betraktas som fullt tillfrisknande och att redovisa hur stor andel som uppnår detta. Studierna av psykologisk behandling och fysisk aktivitet redovisade endast medelvärden, vilket omöjliggör slutsatser om hur stor andel som kan förväntas uppnå förbättring.

Vid sidan av själva depressionssymtomen, framstår återvunnen funktionsförmåga och förbättrad livskvalitet som centrala mål med behandlingen i klinisk praxis. Dessa aspekter har inte studerats tillräckligt.

Sammanfattning

Mot bakgrund av att många äldre, som behandlas för depression, är sköra och multisjuka är det olyckligt att befintliga studier ger så knapphändig kunskap om hur behandlingen ska utformas för dessa grupper. Oklarheter när det gäller diagnostik och utfallsmått för äldre begränsar dessutom generaliserbarheten av den forskning som finns. Det oklara kunskapsläget får inte leda till att behandling undanhålls de äldre. Det är dock viktigt att behandlingen i varje enskilt fall följs upp, utvärderas och omprövas om inte fullt tillfrisknande uppnås.

11. Konsekvenser av rapportens bedömningar

Depression hos äldre är ett allvarligt sjukdomstillstånd som leder till en betydande livskvalitetsnedsättning och medför ökad risk för en förtidig död. Enligt uppskattningar kommer tillståndet i början av 2020-talet vara den vanligaste orsaken till funktionsnedsättning efter hjärt- och kärlsjukdomar, hos den äldre befolkningen globalt sett.

Det kan finnas olika förklaringar till att äldre personer insjuknar i depression och det är troligt att olika riskfaktorer samverkar. Kroppslig sjukdom i sig ökar risken för att insjukna i depression. Personer med hjärnsjukdomar såsom demens, stroke eller Parkinsons sjukdom är särskilt sårbara. En samsjuklighet med andra psykiatriska tillstånd är också vanligt. Stressande livshändelser som t ex förlust av en nära anhörig kan spela en avgörande roll för depressionsutveckling oavsett individens ålder.

Sjukdomsbilden hos den äldre deprimerade patienten kan likna den hos yngre individer men kan även domineras av andra symtom vilket kan försvåra upptäckt. Det kan vara smärta och värk, kognitiv funktionsnedsättning, sensoriska nedsättningar så som syn och hörsel eller agitation och ångest. En grundförutsättning för korrekt behandling är att tillståndet identifieras och diagnostiseras på rätt sätt. Det är också viktigt att kartlägga eventuella psykosociala riskfaktorer i personens vardag och om det förekommit tidigare depressionsepisoder.

Ur ett samhällsperspektiv är depression hos äldre ett kostsamt tillstånd om behandling inte ges. Depression kan vara ett hinder för att fortsätta vara aktiv på arbetsmarknaden eller att ha ett meningsfullt åldrande. Därtill kan depression förvärra, och i vissa fall öka, risken för kroppslig sjukdom, t ex hjärt- och kärlsjukdom. Trots att få studier har undersökt kostnadseffektiviteten för behandling av depression hos äldre, är det viktigt att poängtera att depressionsbehandling, i de allra flesta fall,

kan ges till en relativt låg kostnad. Den potentiella vinsten för individen och samhället är därmed stor för varje fall där effektiv behandling kan ges.

Det finns ett stort antal antidepressiva läkemedel och flera psykologiska behandlingar som har en dokumenterad effekt i behandlingen av depression hos vuxna [7]. De allra flesta studier är dock gjorda på vuxna i arbetsför ålder och det är inte självklart att resultaten kan överföras till den äldre befolkningen, i synnerhet inte till de allra äldsta och de mest sjuka äldre.

Vår översikt visar på stora brister i det vetenskapliga underlaget för behandling av depression hos äldre. Vi hittade inte några studier som utvärderade behandling av depression hos de allra äldsta (över 85 år). Det är anmärkningsvärt mot bakgrund av den mycket höga förskrivningen av antidepressiva läkemedel till personer över 85 års ålder. Även effekten av depressionsbehandling för sköra eller multisjuka äldre är otillräckligt studerad. Vi fann dock ett visst stöd för att psykologisk behandling i form av problemlösningsterapi, som utformats och utvärderats för äldre med sviktande hälsa, kan ha effekt på depressionssymtom.

För behandling av depression hos äldre i allmänhet, är det vetenskapliga underlaget också bristfälligt. För flera viktiga behandlingsalternativ, som t ex fysisk aktivitet eller de vanligaste formerna av psykologisk behandling, finns otillräckligt underlag för att bedöma nytta eller risk för äldre. Vår sammanställning tyder på att SSRI på kort sikt inte är påtagligt bättre än placebo vid depression hos äldre över 65 års ålder. Samtidigt bör noteras att vi fann ett visst stöd för att underhållsbehandling med SSRI upp till ett års tid kan minska risken för återfall i depression för de patienter som tidigare svarat på sådan behandling. Det har även framkommit en del signaler på att antidepressiva läkemedel kan minska risken för suicidalt beteende hos äldre, vilket kan motivera till behandling [156,157]. Andra aspekter som en behandling skulle kunna påverka (t ex ångest, ADL och livskvalitet) är otillräckligt studerade.

Till skillnad från SSRI, tycks duloxetin på kort sikt ha en något bättre effekt än placebo, vid behandling av äldre med depression. Detta trots att huvuddelen av de som behandlats med duloxetin i de inkluderade

studierna inte svarade på behandlingen. Det är dock viktigt att uppmärksamma att studierna av duloxetin endast inkluderat deltagare med återkommande depressioner. Det är även oklart vilken effekt duloxetin har för äldre som insjuknar i depression för första gången. Det bör även uppmärksammas att det i studierna av SSRI ofta inte framgår om deltagarna haft återkommande depressioner eller om de insjuknat för första gången. Det är möjligt att studierna av duloxetin och SSRI delvis inkluderat olika grupper av patienter, vilket kan ha haft en viss inverkan på resultaten.

I denna rapport har vi huvudsakligen granskat enskilda behandlingar var för sig. En risk med det är att kombinerade och väl sammansatta insatser inte kommit med. Det finns skäl att anta att kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och psykologisk behandling kan vara bättre än behandlingarna var för sig vid depression hos vuxna [175]. Äldre personer har ofta flera sjukdomar samtidigt och samsjukligheten mellan psykisk och fysisk ohälsa är omfattande. Det leder till flera utmaningar för vården. För det första är det viktigt med kontinuitet vid behandling av depression hos äldre. Till exempel kan en ansvarig sjuksköterska hjälpa till att finna rätt vård samt att kontrollera att inte parallella behandlingar ges som kan påverka varandra negativt. Olika professioner behöver samverka i arbetet med patienten. Det finns skäl att anta att detta inte alltid sker vad gäller äldre med depression. För det andra behövs uppföljningar eftersom depressioner ofta återkommer och sannolikt kan bromsas om behandling sätts in i tid. Här blir återigen kontinuiteten viktig. För det tredje måste patientens och de anhörigas åsikter beaktas och vägas in. Inte minst gäller det inställning till behandling och möjligheter att själv kunna påverka den vård man får.

Den förväntade ökningen av äldre med depression medför att det bristfälliga vetenskapliga underlaget för den åldersgruppen är allvarligt. Det finns behov av långsiktiga utvärderingar av nytta, risk och kostnadseffektivitet med depressionsbehandling för äldre. Bristen på behandlingsstudier av de allra äldsta kan medföra att den gruppen blir ytterligare eftersatt i sjukvården. Konsekvenserna av depression kan, förutom en reducerad livskvalitet, bli en ökad suicidrisk [130], en ökad dödlighet [176,177] och en ökad risk för kroppssjukdom [178]. Dessutom kan det finnas en risk att bristen på behandlingsstudier spillar över till minskat intresse för forskning generellt om depression hos de allra äldsta.

12. Kunskapsluckor och framtida forskningsområden

Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för ett flertal centrala frågeställningar för behandling av depression i åldersgruppen 65 år och äldre. För äldre sköra samt för de allra äldsta saknas vetenskapligt underlag närmast helt.

För äldre personer över 65 i allmänhet, finns bristande vetenskapligt underlag för att bedöma nytta och risk med andra läkemedel än duloxetin och SSRI. Även för fysisk aktivitet, ECT, ljusbehandling och annan psykologisk behandling än problemlösningsterapi, är det vetenskapliga underlaget otillräckligt. Långtidseffekterna av behandlingarna är inte tillräckligt studerade med undantag för underhållsbehandling med SSRI.

För flera centrala utfallsmått finns otillräckligt vetenskapligt underlag för samtliga behandlingsalternativ. Det gäller utfallsmåtten funktionsförmåga, risk för suicid och suicidförsök, mortalitet, risk för insjuknande i hjärt- och kärlsjukdom och närståendes belastning. Det finns även behov av utvärdering av behandlingarnas kostnadseffektivitet.

Metodologiska utmaningar och brister i befintliga studier

För såväl fysisk aktivitet som psykologisk behandling var de flesta studier påfallande små, vilket medför en betydande risk för att randomiseringen inte lyckats åstadkomma fullt jämförbara grupper. Stort bortfall var vanligt i studierna inom samtliga behandlingsområden.

Få studier rapporterade på ett systematiskt sätt övriga behandlingar som deltagarna fick under studiens gång. Följsamheten var ofta bristfälligt beskriven och endast enstaka läkemedelsstudier redogjorde för om blodprov tagits eller om piller räknats för att mäta följsamheten.

I några av läkemedelsstudierna ingick t ex patienter med pågående litiumbehandling, medan andra uteslöt just denna typ av behandling. Vidare gav endast ett fåtal studier systematisk information om patientens somatiska samsjuklighet eller om patientens somatiska skörhet.

Till skillnad från läkemedelsstudierna diagnostiserades deltagarna i studierna av psykologisk behandling och av fysisk aktivitet sällan på ett vedertaget sätt enligt DSM eller ICD. Många studier använde i stället skattningsskalor som var avsedda för riktad screening för att identifiera deltagare med depressionssymtom. Sådana studier har ett värde med tanke på att behandlingarna kan vara väl lämpade för personer med lindriga depressionssymtom, som inte uppfyller kriterierna för en depressionsdiagnos. Samtidigt medför detta förfaringssätt en osäkerhet om hur stor andel av deltagarna som uppfyller kriterierna för depression och om symtomen i enskilda fall skulle kunna förklaras bättre av något annat tillstånd än av depression.

För samtliga behandlingsformer finns svårigheter i att utforma övertygande kontrollgrupper. För fysisk aktivitet har flera studier strävat efter att kontrollera för effekt av aktivitet och social samvaro. På samma sätt har några studier av psykologisk behandling använt stödsamtal som kontrollgrupp, i syfte att kontrollera för ospecifika inslag i behandlingen. Det är dock svårt att dölja för deltagarna vilket som är den aktiva behandlingen och vilket som är jämförelsealternativet. Det medför en viss risk för snedvridning av resultaten avseende depressionssymtom, eftersom symtomen till stor utsträckning utgörs av subjektiva upplevelser som deltagarna själva skattat eller redovisat för en kliniker (som visserligen i sin tur kan vara blind för vilket alternativ deltagarna fått).

Även placebokontrollerade läkemedelsstudier medför utmaningar. Syftet med placebo är att kontrollera för alla eventuella effekter som inte direkt kan härledas till läkemedlet. Det finns dock en risk att deltagarna pga biverkningar som uppkommer under behandlingen kan gissa sig till vilket alternativ de fått [179]. De studier vi granskat har inte rapporterat i vilken utsträckning detta skett.

Förbättringar i placebogrupper är ofta stora i studier av antidepressiva läkemedel och det försämrar möjligheten att observera effekter av läkemedlet [180]. Effekten av att bli omhändertagen och få behandling kan ha betydelse. Det är troligt att det episodiska tillståndet förbättras spontant under behandlingens gång för en del deltagare. En genomgång av publicerade forskningsresultat av läkemedelsstudier vid depression hos vuxna visar att den positiva effekten av placebo ökade över tid [181]. Effekten verkar ha ökat över tid när det gäller symtomskattningar genomförda av bedömare, medan patienternas självskattningar inte har förändrats [182]. Detta skulle kunna återspegla inflytandet av forskarnas ökade förväntningar på behandlingarnas effekt. Urval av deltagare som sedan tidigare har positiva erfarenheter av läkemedel kan också påverka effekten av placebo [179].

Behov av framtida forskning

Det finns ett stort behov av välkontrollerade och tillräckligt stora studier som utvärderar fysisk aktivitet och psykologisk behandling för äldre med depression. KBT-studien av Serfaty och medarbetare kan lyftas fram som ett föredömligt exempel [103]. Vi vill betona behovet av studier där sådana behandlingar anpassas specifikt för äldres livssituation och åldersrelaterad samsjuklighet. Studierna av problemlösningsterapi är goda exempel på sådan anpassning till de äldres situation.

Studier av fysisk aktivitet och psykologisk behandling bör i likhet med läkemedelsstudier regelmässigt ange andelen som uppnår respons och remission. Diagnostik med etablerade metoder skulle ytterligare öka värdet av studier inom dessa områden. Det är även önskvärt med tydligare information om följsamheten till behandlingsprogrammen och vilka insatser som getts för att öka följsamheten. Det är troligt att också insatser för beteendeförändring behövs för att öka följsamheten till fysisk aktivitet.

De studier vi har identifierat har huvudsakligen redovisat förändring i depressionssymtom på kort sikt. Det behövs fler studier med lång uppföljningstid för att klargöra när behandlingen kan avslutas och hur strategier bör utformas för att förhindra återfall, samt i vilken mån

vidmakthållande strategier fungerar vid psykologisk behandling och fysisk aktivitet. Framtida studier bör i större utsträckning sträva efter att inkludera objektiva utfallsmått, mått på funktionsförmåga samt mått på livskvalitet och påverkan på anhörigas situation. Vidare behövs bättre rutiner för att mäta och rapportera biverkningar och komplikationer. Forskare bör beakta vilka behandlingsutfall som patienterna upplever som viktiga.

För samtliga behandlingar behövs studier av subpopulationer med olika typer av samsjuklighet, av sköra äldre och av de allra äldsta. Framtida studier bör i större utsträckning inkludera deprimerade äldre över 70 år med viss kognitiv svikt och flera somatiska sjukdomar samt med samtidigt intag av andra läkemedel. Det är viktigt att framtida studier utvärderar behandlingarna separat för de som insjuknar i depression för första gången i ålderdomen och de som har en tidigare historia av depressions-episoder. Läkemedelsstudier kan nå ytterligare kunskap genom att följa läkemedelsföljsamhet noggrant och ta hänsyn till att det kan ta längre tid för äldre-äldre än för yngre-äldre innan behandlingseffekter inträder. Det bör noteras att läkemedelsstudierna som regel exkluderat personer med hög risk för suicidalt beteende. Behandlingarnas nytta och risk för den specifika gruppen av deprimerade äldre är en viktig kunskapslucka.

I Sverige har vi en unik möjlighet att i nationellt täckande register följa behandlingar och utvärdera effekter, biverkningar och förlopp samt att på sikt identifiera särskilt sårbara patientgrupper. Nationella register kan också bidra till att göra både vårdkvalitet och vårdtillgänglighet likvärdiga i hela landet. Dessa register är en viktig kunskapskälla när det gäller behandling av depression hos äldre, inte minst mot bakgrund av bristen på kontrollerade studier. Registren kräver dock hög täckningsgrad med rätt variabler för att nå goda resultat.

I modern behandlingsforskning efterfrågas mer och mer kvalitativa utvärderingar av patientupplevelser. Dessa bör planeras parallellt med den kontrollerade studien och kan tjäna som komplement till den mer kvantitativa utvärderingen. Patientens upplevelser är viktiga för att vidareutveckla och förbättra behandlingen och det finns behov av att använda kvalitativa metoder för att utreda hur olika former av depressionsbehandling för äldre uppfattas och upplevs.

13. Studier som ligger till grund för resultat och slutsatser

Table 13.1.1 Placebo controlled trials of antidepressants.

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
Heun et al 2013 [76] United Kingdom	8 weeks, double-blind, randomised, placebo controlled, parallel groups, multicenter. 27 centers (Argentina, Finland, Mexico, Portugal, Romania)	Screened n=not given Randomised n=222 Placebo n=71 Agomelatine n=151 Eligibility DSM-IV-TR moderate to severe recurrent MMD. Symptom severity score at least HAM-D-17 \geq 22 MMSE \geq 27 >65 years Not eligible MMD single episode, suicidal behavior, OCD, panic disorder, acute stress disorder, psychosis, bipolar disorder I or II, substance abuse, unstable medical illness, neurological disorder, in the current episode of depression had failed to respond to 2 antidepressants of different class for at least 4 weeks Included population Agomelatine Mean HAM-D-17 score (SD): 26.8 (2.8) Mean MMSE score (SD): 29.2(0.8) Mean age (SD): 71.9 (5.1) Age range: not given Female: 69.5% Placebo Mean HAM-D-17 score (SD): 29.1 (1.0) Mean MMSE score (SD): 28:0 (2.1) Mean age (SD): 71.7 (4.8) Female: 64.8% Frailty Excludes hospitalised patients Setting The investigating center	Agomelatine vs placebo Agomelatine Week 1: 25 mg/day After 2 weeks possible to increase to 50 mg/day Dose adjustment due to efficacy and side effects Placebo Similar tablets Compliance Not given	Primary outcome Change in HAM-D-17 total score between groups after 8 weeks Difference (SE) 2.67 points (1.06) Significant difference Secondary outcome Remission (HAM-D-17 \leq 7 after 8 weeks) Placebo 7/70 (10.0%) Agomelatine 25/148 (16.9%) No significant difference Response (50 % from baseline on HAM-D-17) Placebo 27/70 (38.6%) Agomelatine 88/148 (59.5%) Significant difference Subgroup analysis Outcome in patients <75 years Primary outcome Remission (HAM-D-17 \leq 7 after 8 weeks) Placebo 3/49 (6.12%) Agomelatine 23/100 (23%) Significant difference Secondary outcome Response (50% from baseline on HAM-D-17) Placebo 16/49 (34.4%) Agomelatine 60/100 (60%) Significant difference Missing data Placebo 30% Agomelatine 17%	TEAS significantly between groups % Not given, frequent TEAS Most frequently reported by patients in the agomelatine group: somnolence, headache, dry mouth and diarrhea TEAS drop-out Placebo 8.5% Agomelatine 7.9%	Moderate

The table continues on the next page

Table 13.1.1 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
Hewett et al 2010 [35] United Kingdom Poland Finland Germany USA	10 weeks, double-blind, randomised, placebo controlled, parallel groups, multicenter. 97 centers (Australia, Belgium, Canada, Croatia, Finland, France, Germany, India, Latvia, The Netherlands, Norway, Poland, Russia, South Africa, USA)	Screened n=875 Randomised n=418 Placebo n=207 Bupropion XR n=211 Eligibility DSM-IV criteria for major depressive disorder. Symptom severity score at least HAM-D-17 \geq 18 MMSE \geq 24 CGI-S \geq 4 >65 years Not eligible Suicidal behavior, psychosis, anorexia or bulimia, substance abuse, current psychotherapy or failed to respond to 2 previous treatments with medication for depression. Myocardial infarction within the last year, BP \geq 150/95 Included population <i>Placebo</i> Mean MADRS score (SD): 29.8 (0.3) Mean MMSE score (SD): not given Mean age (SD): 71.3 (5.6) Age range: 65–86 years Female 70% <i>Bupropion XR</i> Mean MADRS score (SD): 29.5 (0.3) Mean MMSE score (SD): not given Mean age (SD): 70.9 (5.6) Age range: 65–89 years Female 74% Frailty Not defined Setting Investigating centers	Bupropion XR vs placebo <i>Bupropion XR</i> Placebo lead in after 1 week 150 mg/day After 4 weeks increased to 300 mg/day Dose adjustment due to efficacy and side effects <i>Placebo</i> Placebo lead in. Similar tablets Compliance Assessing medication dispensing records at each clinic visit	Primary outcome Mean change from baseline in the MADRS total score Bupropion XR –13.9 Placebo –12.4 (assumption required for validity of ANCOVA were not met) Secondary outcome Remission (MADRS \leq 11 after 10 weeks) Placebo 67/203 ² (33%) Bupropion XR 79/207 ² (38%) No significant difference Response (50% from baseline on MADRS) Placebo 87/2032 (43%) ¹ Bupropion 107/2072 (53%) ¹ Bupropion superior (CGI-S data unclear due to differences in text and figure) Missing data Placebo 23% Bupropion 22% ¹ Value estimated from figure ² Calculation based on %	TEAE significantly between groups % None TEAE drop-out Placebo 10%	Moderate

The table continues on the next page

Table 13.1.1 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
Kasper et al 2005 [36] Austria Denmark	8 weeks, double-blind, randomised, placebo controlled, parallel groups, multicenter. 76 centers in Europe (Belgium, Czech Republic, Hungary, United Kingdom, Spain, Italy, Slovakia, The Netherlands)	Screened n=not given Randomised n=518 Placebo n=180 Escitalopram n=173 Fluoxetine n=164 Eligibility DSM-IV criteria for major depressive disorder. Symptom severity score at least MADRS ≥ 22 MMSE ≥ 22 >65 years Not eligible Bipolar disorder, mania, schizophrenia, psychotic disorders, OCD, eating disorders, mental retardation, suicidal thoughts, current antidepressant, antipsychotic, hypnotic, anxiolytic, ECT, lithium, sodium valproate, carbamazepine, psychotherapy treatment. Current treatment with antiparkinsonian drugs, diuretics or 5-HT receptor antagonists. Drug abuse, drug allergy, lack of response to more than 1 antidepressant treatment during the present depressive disorder Included population <i>Placebo</i> Mean MADRS score (SD): 28.6 (4.2) Mean MMSE score (SD): not given Mean age (SD): 75 (7) Age range: 65–93 years Female 76%	Escitalopram and fluoxetine vs placebo <i>Escitalopram</i> Placebo lead in after 1 week 10 mg/day <i>Fluoxetine</i> Placebo lead in after 1 week 20 mg/day Fixed dose, no dose adjustment due to efficacy and side effects <i>Placebo</i> Placebo lead in. Similar tablets Compliance Not given	Primary outcome Adjusted mean change from baseline in MADRS Placebo treatment statistically superior to fluoxetine at weeks 1, 2, 3 and 8. Data not given Secondary outcome Remission (MADRS ≤ 12 after 8 weeks) Placebo 76/180 ² (42%) Escitalopram 68/170 ² (40%) Fluoxetine 49/164 ² (30%) No significant difference Response (50% from baseline on MADRS) Placebo 85/180 ² (47%) Escitalopram 78/170 ² (46%) Fluoxetine 61/164 ² (37%) No significant difference Missing data Placebo 12% Escitalopram 17% Fluoxetine 26% Excluded from the ITT population. 1 patient randomised to escitalopram withdrew before taking medication. 3 patients were withdrawn without valid efficacy assessment ² Calculation based on % given	TEAE significantly different between groups % <i>Placebo vs escitalopram vs fluoxetine</i> Nausea 1.7% vs 6.9% vs 7.3% TEAE drop-out Placebo 2.8% Escitalopram 9.8% Fluoxetine 12.2	Moderate

Results continue on the next page

The table continues on the next page

Table 13.1.1 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
<i>Continued</i>						
Kasper et al 2005 [36] Austria Denmark		<p>Escitalopram Mean MADRS score (SD): 28.2 (3.8) Mean MMSE score (SD): not given Mean age (SD): 75 (7) Age range: 65–93 years Female 75%</p> <p>Fluoxetine Mean MADRS score (SD): 28.5 (3.8) Mean MMSE score (SD): not given Mean age (SD): 75 (7) Age range: 65–92 years Female 77%</p> <p>Frailty Not given</p> <p>Setting General practice and specialist settings</p>				

The table continues on the next page

Table 13.1.1 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
Katona et al 2012 [37] Denmark United Kingdom	8 weeks, double-blind, randomised, placebo controlled, parallel groups, multicenter. 81 centers (Canada, Finland, France, Germany, Sweden, Ukraine, USA)	Screened n=not given Randomised n=453 Placebo n=145 LuAA21004-vortioxetine n=156 Duloxetine n=151 Eligibility DSM-IV criteria for major depressive disorder. Recurrent symptom severity score at least MADRS ≥26 MMSE ≥24 >65 years Not eligible Current psychiatric disorder other than MDD, current or past symptoms of bipolar disorders, schizophrenia, mental retardation, organic mental disorder, or mental disorders due to a general medical condition, substance abuse within the previous 6 months. Clinical significant neurological disorders or neurodegener- ative disorders, any Axis-II disorder that could compromise their participation in the study, relevant somatic disorders or conditions. Suicidality, treatment resistance or current psychological treatment Included population Placebo Mean HAM-D-24 score (SD): 29.4 (5.1) Mean age (SD): 70.3 (4.4) Age range: 65–85 years Female 62.1%	LuAA21004- vortioxetine and duloxetine vs placebo LuAA21004- vortioxetine Placebo lead in after 1 week 5 mg/day Duloxetine Placebo lead in after 1 week 60 mg/day Placebo Placebo lead in. Similar tablets Compliance Not given	Primary outcome Change from baseline in HAM-D-24 total score at week 8 LuAA21004-vortioxetine superior to placebo (p=0.0011, ANCOVA). Difference –3.3 points Secondary outcome Remission (HAM-D-17 ≤7 after 8 weeks) Placebo 28/145 (19.3%) LuAA21004-vortioxetine 45/156 (29.2%) Duloxetine 51/151 (34.7%) LuAA21004-vortioxetine and duloxetine superior Response (50% from baseline on HAM-D-24) Placebo 51/145 (35.2%) LuAA21004-vortioxetine 82/156 (53.2%) Duloxetine 93/151 (63.3%) LuAA21004-vortioxetine and duloxetine superior Missing data Placebo 12% LuAA21004-vortioxetine 13% Duloxetine 15% Excluded from the ITT population. 1 patient from randomised to LuAA21004-vortioxetine did not take any study medication	TEAE significantly between groups % Placebo vs LuAA21004- vortioxetine vs duloxetine Nausea 8.3% vs 21.8% vs 33.1% Fatigue 3.4% vs 7.1% vs 10.6% Constipation 4.1% vs 6.4% vs 13.9% Dry mouth 4.8% vs 6.4% vs 21.9% Hyperhidrosis 2.8% vs 3.8% vs 10.6% Somnolence 2.1% vs 2.6% vs 10.6% TEAE drop-out LuAA21004- vortioxetine 6% Duloxetine 10% Placebo 3%	Moderate

Results continue on the next page

The table continues on the next page

Table 13.1.1 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
<i>Continued</i>		<i>LuAA21004-vortioxetine</i> Mean HAM-D-24 score (SD): 29.2 (5.0) Mean age (SD): 70.5 (4.8) years Age range: 65–88 years Female 68.6%				
Katona et al 2012 [37] Denmark United Kingdom		<i>Duloxetine</i> Mean HAM-D-24 score (SD): 28.5 (4.9) Mean age (SD): 70.9 (5.5) Age range: 65–87 years Female 66.2%				
		Frailty Not defined				
		Setting Investigating centers				

The table continues on the next page

Table 13.1.1 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
Raskin et al 2007 [38] USA	8 weeks, double-blind, randomised, placebo controlled, parallel groups, multicenter in USA	Screened n=not given Randomised n=311 Placebo n=104 Duloxetine n=207 Eligibility DSM-IV criteria for major depressive disorder. Recurrent episode. Symptom severity score at least HAM-D-17 ≥18 MMSE ≥20 >65 years Not eligible Current primary axis 1 diagnosis other than MDD including dysthymia and psychotic depression. Previous diagnosis of psychotic disorders; organic mental disorder, moderate to severe dementia, serious or unstable medical illness, psychological condition or clinically significant laboratory abnormality Included population <i>Duloxetine</i> Mean HAM-D-17 score (SD): 22.4 (3.8) Mean MMSE score: not given Mean age (SD): 72.6 (5.7) Age range: 65–90 years Female 60.4% <i>Placebo</i> Mean HAM-D-17 score (SD): 22.0 (3.6) Mean MMSE score: not given Mean age (SD): 73.3 (5.7) Age range: 65–89 years Female 60% Frailty Not defined Setting Investigating centers	Duloxetine vs placebo Duloxetine Placebo lead in after 1 week 60 mg/day Dose adjustment due to efficacy and side effects Placebo Placebo lead in. Similar tablets Compliance Not given	Primary outcome Remission (HAM-D-17 ≤7 after 8 weeks) Placebo 15/102 ² (14.7%) Duloxetine 55/201 ² (27.4%) Duloxetine superior Secondary outcome Response (50% from baseline on HAM-D-17) Placebo 19/102 ² (19%) ¹ Duloxetine 76/201 ² (38%) ¹ Duloxetine superior Missing data Placebo 23.1% Duloxetine 21.7% ¹ Estimated from figure ² Calculated	TEAE significantly different between groups % Placebo vs duloxetine <i>Dry mouth</i> 1.9% vs 14.5% <i>Nausea</i> 3.8% vs 12.6% <i>Dizziness</i> 2.9% vs 8.2% <i>Diarrhea</i> 1.9% vs 8.2% <i>Somnolence</i> 1.0% vs 5.3% TEAE drop-out Placebo 8.7% Duloxetine 9.7%	Moderate

The table continues on the next page

Table 13.1.1 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
Robinson et al 2014 [39] Canada USA	24 weeks, double-blind, randomised, placebo controlled, parallel groups, multicenter. 38 centers. (USA, France, Mexico, Puerto Rico) 12 weeks short term and 12 weeks continuation	Screened n=not given Randomised n=370 Placebo n=121 Duloxetine n=249 Efficacy population Placebo n=95 Duloxetine n=201 Eligibility DSM-IV criteria for major depressive disorder. Recurrent episode. Symptom severity score at least MADRS ≥20 MMSE ≥20 >65 years Not eligible History of bipolar, panic, or obsessive- compulsive disorder, psychosis or schizophrenia, current DSM-IV, primary Axis-I diagnosis other than MDD, judged a serious suicidal risk, lack of response of current MDD episode to 2 or more adequate trial of duloxetine at any time, and serious unstable medical illness or clinically significant laboratory finding Included population Placebo Mean HAM-D-17 score (SD): 19.3 (5.8) Mean MADRS score (SD): 28.5 (5.4) Mean age (SD): 73.1 (5.6) Age range: 65.1–89.9 years Female 58.9%	Duloxetine vs placebo Placebo lead in Duloxetine After 1 week 60 mg/day Placebo Similar tablets Placebo rescued patients, from week 12, received 30 mg/day duloxetine the first week then 60 mg/day Compliance Not given	Primary outcome Clinician-rated HAM-D-17 at 12 weeks Estimated mean change (±SE) in HAM-D-17 (maier subscale score) Duloxetine -4.34±0.29 Placebo -3.90±0.44 (t=0.85, df:243.5; p=0.397) No significant difference Secondary outcome Remission (HAM-D-17 ≤7 after 12 weeks) Placebo 33/95 ² (35%) ¹ Duloxetine 74/201 ² (37%) ¹ (based on the efficacy population) No significant difference Response (50% from baseline on HAM-D-17) Data not shown (no significant difference indicated) Missing data (after 12 weeks) Placebo 36% Duloxetine 28% ¹ Estimated from figure at week 12 ² Calculated	TEAE significantly between groups % Placebo vs duloxetine Acute phase (12 weeks) <i>Dry mouth</i> 4.5% vs 12% <i>Constipation</i> 4.0% vs 11.9% <i>Diarrhea</i> 2.0% vs 9.0% Acute phase plus continuation phase (24 weeks) <i>Constipation</i> 4.0% vs 14.5% <i>Dry mouth</i> 5.7% vs 13% <i>Diarrhea</i> 2.0% vs 12.0% Upper respiratory infection <i>Diarrhea</i> 0% vs 4.5% TEAE drop-out After 12 weeks Duloxetine 12% Placebo 6% After 24 weeks Duloxetine 15% Placebo 6%	Moderate

Results continue on the next page

The table continues on the next page

Table 13.1.1 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
<i>Continued</i>		Duloxetine Mean HAM-D-17 score (SD): 19.4 (5.6) Mean MADRS score (SD): 29.3 (5.6) Mean age (SD): 73.0 (6.3) Age range: 65–90 years Female 66.2%				
Robinson et al 2014 [39] Canada USA		Frailty Not defined				
		Setting Investigating centers				

The table continues on the next page

Table 13.1.1 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
Roose et al 2004 [40] USA	8 weeks, double-blind, randomised, placebo controlled, parallel groups, multicenter. 15 centers (USA)	Screened n=253 Randomised n=178 Placebo n=90 Citalopram n=84 Eligibility DSM-IV criteria for unipolar depression. Recurrent and single episode. Symptom severity score at least HAM-D-24 ≥20 MMSE ≥18.5 >75 years Not eligible Suicidal behavior, OCD, psychosis, bipolar disorder, substance abuse, diagnosed Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease, acute, severe or unstable medical illness, in the current episode of depression failed to respond to SSRI or other antidepressants for at least 4 weeks Included population <i>Citalopram</i> Mean HAM-D-24 score (SD): 24.4 (4.3) Mean MMSE score (SD): 28.4 (1.6) Mean age (SD): 79.8 (4.0) Age range: not given Female 54% <i>Placebo</i> Mean HAM-D-24 score (SD): 24.2 (3.9) Mean MMSE score (SD): 27.6 (2.5) Mean age (SD): 79.3 (4.7) Age range: not given Female 62% Frailty Excludes patients living in residential settings Setting The investigating center	Citalopram vs placebo <i>Citalopram</i> Placebo lead in after 1 week 20 mg/day. After 4 weeks could be increased to 40 mg/day Dose adjustment due to efficacy and side effects <i>Placebo</i> Placebo lead in. Similar tablets Compliance Weekly pill count	Primary outcome Remission (HAM-D-24 ≤10 after 8 weeks) Placebo 30/90 (33.3%) Citalopram 29/84 (34.5%) No significant difference Secondary outcome Response (50% from baseline on HAM-D-24) Placebo 34/90 (37.8%) Citalopram 34/84 (40.5%) Missing data Placebo 12% Citalopram 21%	TEAE significantly between groups % No difference TEAE drop-out Placebo 1% Citalopram 11%	Moderate

The table continues on the next page

Table 13.1.1 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
Schartzberg et al 2006 [41] USA	8 weeks, double-blind, randomised, placebo controlled, parallel groups, multicenter. 21 centers (USA)	Screened n=not given Randomised n=300 Placebo n=96 Venlafaxine n=104 Fluoxetine n=100 Eligibility DSM-IV criteria for unipolar depression. Recurrent and single episode. Symptom severity score at least HAM-D-21 ≥20 MMSE ≥18 >65 years Not eligible Bipolar disorder, psychotic disorder, current substance abuse, ECT within 3 months, patients who had received venlafaxine or fluoxetine in the past 6 months, antipsychotic drugs within 30 days from the start of the study, other psychiatric drugs within 7 days from the start of the study and patients with a severe, acute or unstable medical illness Included population Venlafaxine Mean HAM-D-21 score (SD): 24 (not given) Mean MMSE score (SD): not given Mean age (SD): 71 (not given) Age range: not given Female 56%	Venlafaxine and fluoxetine vs placebo Placebo lead in about 1 before randomisation Venlafaxine Day 1 to 4: 37.5 mg/day After day 5: 75 mg/day BID After day 15 could be increased to: 150 mg/day BID After day 29 could be increased to: 225 mg/day BID Fluoxetine Day 1 to 4: 20 mg/day After day 5: 20 mg/day After day 15 could be increased to: 40 mg/day After day 29 could be increased to: 60 mg/day	Primary outcome Differences in HAM-D-21 score after 8 weeks No significant differences Secondary outcome Remission (HAM-D-21 ≤7 after 8 weeks) Placebo 26/96 ² (27%) ¹ Venlafaxine 28/93 ² (30%) ¹ Fluoxetine 22/99 ² (22%) ¹ No significant difference Response (50% from baseline on HAM-D-21) Placebo 39/96 ² (41%) ¹ Venlafaxine 38/93 ² (42%) ¹ Fluoxetine 35/99 ² (36%) ¹ No significant difference Missing data Placebo 25% Venlafaxine 35% Fluoxetine 30% ¹ Estimated from figure ² Calculated	TEAE significantly between groups % Venlafaxine vs placebo Nausea 45% vs 14% Constipation 22% vs 4% Dizziness 17% vs 5% Sweating 11% vs 1% Libido decrease 9% vs 1% Fluoxetine vs placebo Libido decrease 8% vs 1% Agitation 6% vs 0% Weight decrease 6% vs 0% Venlafaxine vs fluoxetine Nausea 45% vs 23% Dry mouth 23% vs 6% Results continue on the next page	Moderate
		Results continue on the next page	Results continue on the next page			

The table continues on the next page

Table 13.1.1 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
<i>Continued</i> Schartzberg et al 2006 [41] USA		<p>Fluoxetine Mean HAM-D-21 score (SD): 24 (not given) Mean MMSE score (SD): not given Mean age (SD): 71 (not given) Age range: not given Female 45%</p> <p>Placebo Mean HAM-D-21 score (SD): 23 (not given) Mean MMSE score (SD): not given Mean age (SD): 71 (not given) Age range: not given Female 46%</p> <p>Frailty Excludes patients living in residential settings</p> <p>Setting Investigating centers</p>	<p>Dose adjustment due to efficacy and side effects</p> <p>Placebo Placebo lead 1 week. Similar tablets</p> <p>Compliance Count/blood concentration SSRI Placebo</p>		<p><i>Constipation</i> 22% vs 10%</p> <p><i>Fluoxetine vs venlafaxine</i> <i>Anxiety</i> 10% vs 2%</p> <p>TEAS drop-out Placebo 9% Venlafaxine 26% Fluoxetine 19%</p>	

BID = Bi-daily (two times); **BP** = Blood pressure; **CGI-S** = Clinical global impressions-severity; **DSM-IV** = Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition; **DSM-IV-TR** = Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, text revision; **ECT** = Electroconvulsive therapy; **HAM-D-17** = Hamilton depression rating scale 17 items; **HAM-D-21** = Hamilton depression rating scale 21 items; **HAM-D-24** = Hamilton depression rating scale 24 items; **MADRS** = Montgomery-Åsberg depression rating scale; **MDD** = Major depressive disorder; **MMSE** = Mini mental state examination; **OCD** = Obsessive compulsive disorder; **SD** = Standard deviation; **SE** = Standard error; **SSRI** = Selective serotonin reuptake inhibitor

Table 13.1.2 Placebo controlled trials of maintenance therapies.

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
Gorwood et al 2007 [53] France	24 weeks, double-blind, randomised, placebo controlled, parallel groups, multicenter A relapse prevention study at 46 centers in Europe (Czech republic, France, Germany, The Netherlands, Poland, Slovakia, Spain)	Screened n=not given Randomised n=305 Placebo n=153 Escitalopram=152 Eligibility DSM-IV criteria for major depressive disorder. Symptom severity score at least MADRS ≥22 MMSE ≥24 ≥65 years The study started with a 12 week open label treatment period and only patients in remission with a MADRS score of ≤12 were eligible for randomisation Not eligible Suicidal behavior, psychosis, bipolar disorders, substance abuse, mental retardation, organic mental disorders, antipsychotic medication, ECT, lithium, carbamazepine, valproate the past month before screening, patients were the current depressive episodes had shown resistant to 2 well-conducted antidepressant treatments or citalopram/escitalopram <i>Results continue on the next page</i>	Escitalopram vs placebo <i>Escitalopram</i> Fixed dose 10 or 20 mg/day for 24 weeks Placebo Similar tablets Eligible patients on escitalopram 20 mg/day received 10 mg/day the first week after randomisation. After that receiving placebo Compliance Data not given	Primary outcome (primary analysis) Time to relapse MADRS ≥22 or lack of efficacy-clinically judged Patients relapsed within 24 weeks Placebo 50/153 (33%) Escitalopram 13/152 (9%) ($\chi^2=27.1$, df=1, p<0.0001) Escitalopram superior Secondary analysis Time to relapse, based on the cox proportional hazard model. Placebo vs citalopram 4.44 (95% CI, 2.41; 8.17) ($\chi^2=22.9$, df=1, p<0.0001) Escitalopram superior Secondary outcome Response rates 50% ≥ decrease from baseline on MADRS First week Placebo 100% Escitalopram 100% Week 24 Placebo 66.7% Escitalopram 90.8% Missing data Placebo 8.5% Escitalopram 6.6%	TEAE significantly between groups % None TEAE drop-out Placebo 3.9%	Moderate

The table continues on the next page

Table 13.1.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
<p><i>Continued</i></p> <p>Gorwood et al 2007 [53] France</p>		<p>Included population <i>Escitalopram</i> Mean MADRS score (SD): 5.1 (4.8) Mean age (SD): 73 (not given) Age range: 64–86 years Female 78%</p> <p><i>Placebo</i> Mean MADRS score (SD): 5.1 (4.8) Mean age (SD): 72 (not given) Age range: 65–90 years Female 79%</p> <p>Frailty Psychiatric out-patients</p> <p>Setting Investigating centers</p>				

The table continues on the next page

Table 13.1.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
Klysner et al 2002 [54] Denmark	48 weeks, double-blind, randomised, placebo controlled, parallel groups, 1 center (Denmark)	Screened n=not given Treatment and continuation phase n=230	Citalopram vs placebo Citalopram Fixed dose of 20, 30 or 40 mg/day. Same dose as during the continuation phase	<p>Primary outcome Time to recurrence (MADRS ≥22) confirmed after 3–7 days</p> <p>End of phase III Placebo 41/61 (67%) Citalopram 19/60 (32%)</p> <p>At week 48 Placebo 38/61 (62%) Citalopram 18/60 (30%)</p> <p>End of phase III From randomisation until recurrence. Citalopram vs placebo 53.8 vs 30.3 person years</p> <p>Time to recurrence Log rank test χ^2 18.45 d.f.=1, p<0.0001</p> <p>Citalopram vs placebo Hazard ratio cox regression model (treatment only) 0.32 (95% CI, 0.19; 0.56)</p> <p>Citalopram superior</p> <p>Missing data (excluding recurrences) Placebo 23% Citalopram 18%</p>	<p>TEAE significantly different between groups % Citalopram vs placebo</p> <p>Fatigue 16.7% vs 9.8%</p> <p>Sweating 6.7% vs 4.9%</p> <p>Tremor 5.0% vs 0%</p> <p>TEAE drop-out Citalopram 10% Placebo 13%</p>	Moderate Comments Longer exposure to drug treatment than for placebo treatment due to the open phase treatment Longest observation time was 126 weeks
	The patients were treated for at least 48 weeks	Maintenance phase Randomised n=121 Placebo n=61 Citalopram=60				
	The study proceeded by an open-label phase (treatment 8 weeks and continuation 16 weeks) before randomisation	<p>Eligibility For the Treatment and continuation phase. DSM-IV criteria for major depressive disorder. Symptom severity score at least MADRS ≥22 MMSE ≥not given ≥65 years</p> <p>Not eligible Schizophrenia, mania, hypomania, epilepsy, substance abuse, the index episode ≥12 months, lithium, carbamazepine, valproate within 2 weeks, ECT within 8 weeks, fluoxetine within 5 weeks and other antidepres- sants within 3 day of the start of the study. Suicidality ≥5 on MADRS item 10</p> <p>For the Maintenance phase MADRS ≤11</p>	<p>Placebo Similar tablets</p> <p>Compliance Not given</p>			
		<i>Results continue on the next page</i>				

The table continues on the next page

Table 13.1.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
Continued Klysner et al 2002 [54] Denmark		<p>Included population</p> <p><i>Placebo</i> Mean MADRS score (SD): 26.7 (3.1) Mean MMSE score (SD): not given Mean age (SD): 75 (not given) Age range: 66–87 years Female 72%</p> <p><i>Citalopram</i> Mean MADRS score (SD): 27.0 (3.4) Mean MMSE score (SD): not given Mean age (SD): 74 (not given) Age range: 65–87 Female 82%</p> <p>Frailty Not given</p> <p>Setting Investigating center</p>				

The table continues on the next page

Table 13.1.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
Reynolds et al 2006 [55] USA	2 years double-blind, randomised, placebo controlled, parallel groups, relapse study, 1 center (USA)	Screened n=363 Randomised for short term treatment with paroxetine n=195 Continued treatment 16 weeks n=151 Randomised for maintenance treatment n=116 Paroxetine plus clinical management n=35 Paroxetine plus psychotherapy n=28 Placebo plus psychotherapy n=35 Placebo plus clinical management n=18 Eligibility For the short term treatment DSM-IV criteria for major depressive disorder. Symptom severity score at least HAM-D-17 ≥15 MMSE ≥17 ≥70 years For the maintenance treatment study HAM-D-17 ≤10 during 3 consecutive weeks and after that remaining stable for additional 16 weeks	Paroxetine and psychotherapy or clinical management vs placebo and psychotherapy or clinical management <i>Paroxetine</i> Short term (duration not given) 10 mg/day increased to max 40 mg/day. Continuation period 16 weeks on same dose. Maintenance period 2 years on same dose Dose adjustment due to efficacy and side effects <i>Psychotherapy or clinical management</i> Short term (duration not given) once/week. Continuation period once every second week. Maintenance period once every month	Primary outcome Recurrence of a major depressive disorder episode by DSM-IV criteria and HAM-D-17 ≥15 (randomised period) Paroxetine+psychotherapy 8/28 (28%) (after adjusting for censoring 35%) Paroxetine plus clinical management 12/35 (34%) (after adjusting for censoring 37%) Placebo plus psychotherapy 21/35 (60%) (after adjusting for censoring 68%) Placebo plus clinical management 10/18 (56%) (after adjusting for censoring 58%) Paroxetine superior Patients needed to treat with paroxetine to prevent 1 recurrence=4 (95% CI, 2.3; 10.9) Relative risk of recurrence for those receiving placebo was 2.4 as compared to receiving paroxetine (95% CI, 1.4; 4.2) Missing data Paroxetine plus psychotherapy 34% Paroxetine plus clinical management 20% Placebo plus psychotherapy 16% Placebo plus clinical management 17%	TEAE significantly between groups % Not significant TEAE drop-out Paroxetine plus psychotherapy 14% Paroxetine plus clinical management 6% Placebo plus psychotherapy 0% Placebo plus clinical management 0%	Moderate
		<i>Results continue on the next page</i>	<i>Results continue on the next page</i>			

The table continues on the next page

Table 13.1.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
Continued Reynolds et al 2006 [55] USA		<p>Included population <i>Paroxetine and psychotherapy</i> Mean HAM-D-17 score (SD): 6.0 (2.9) Mean MMSE score (SD): 27.7 (3.1) Mean age (SD): 77.6 (7.0) Female 68%</p> <p><i>Paroxetine and clinical management</i> Mean HAM-D-17 score (SD): 4.9 (2.7) Mean MMSE score (SD): 27.5 (2.5) Mean age (SD): 77.0 (5.9) Female 60%</p> <p><i>Placebo and psychotherapy</i> Mean HAM-D-17 score (SD): 5.5 (2.7) Mean MMSE score (SD): 28.0 (2.4) Mean age (SD): 77.4 (5.0) Female 71%</p> <p><i>Placebo and clinical management</i> Mean HAM-D-17 score (SD): 5.8 (2.2) Mean MMSE score (SD): 28.7 (1.1) Mean age (SD): 74.8 (4.4) Female 56%</p> <p>Frailty Medically ill as well as medically healthy patients</p> <p>Setting Investigating center</p>	<p>Placebo Paroxetine was slowly tapered less than 6 weeks after the continuation treatment</p> <p>Compliance Pill counts, psychotherapy or clinical management were audio taped for rating in blinded fashion</p>			

The table continues on the next page

Table 13.1.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
Wilson et al 2003 [56] United Kingdom	100 weeks, double-blind, randomised, placebo controlled, parallel groups, multicenter. 25 centers (United Kingdom) Prior to randomisation: open label treatment phase (8 weeks) and continuation phase (16–20 weeks)	Screened n=318 Treatment and continuation phase n=254 Maintenance phase Randomised n=113 Placebo n=57 Sertraline=56 Eligibility For the treatment and continuation phase. DSM-III-R criteria for major depressive disorder Symptom severity score at least HAM-D-17 ≥18 MMSE ≥11 ≥65 years Not eligible Suicidal behavior, severe cognitive dysfunction, severe somatic disorders, symptoms of delusion, substance abuse, psychotropic drugs, warfarin, anticonvulsants For the maintenance phase HDRS ≤10 (maintained for a period of 4 weeks before randomisation) <i>Results continue on the next page</i>	Sertraline vs placebo Sertraline Participants received the dose that had achieved remission of the present episode. 73% 50 mg/day 27% 100 mg/day Placebo Similar tablets Compliance Count at each assessment	Primary outcome Recurrence (HRSD ≥13) and DSM-III-R criteria for major depressive disorder Placebo 31/57 (25%) Sertraline 25/56 (30%) No significant difference Kaplan-Meier analysis Sertraline vs placebo Log rank test 1.55, df=1, p=0.21 Cox regression sertraline vs placebo (including variables MADRS score at the end of phase 2 and age (5 year incensement)) 1.21 (95% CI, 0.704; 2.082) Missing data Placebo 23% Sertraline 25%	TEAE significantly between groups % Not given TEAE drop-out (after randomisation) Placebo 3.5% Sertraline 3.6%	Moderate

The table continues on the next page

Table 13.1.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
Continued Wilson et al 2003 [56] United Kingdom		<p>Included population (Basic data from the treatment/ continuation phase)</p> <p>Placebo Mean HDRS score (SD): 20.3 (3.3) Mean MMSE score out of 35 (SD): 30.4 (4.6) Mean age (SD): 76.8 (7.0) Age range: not given Female 75%</p> <p>Sertraline Mean HDRS score (SD): 20.7 (3.7) Mean MMSE score out of 35 (SD): 31.1 (4.7) Mean age (SD): 76.6 (6.6) Age range: not given Female 66%</p> <p>Frailty Not given</p> <p>Setting The patients home</p>				

DSM-III-R = Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3th edition, revised;
DSM-IV = Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition; **HAM-D-17** =
Hamilton depression rating scale 17 items; **HDRS** = Hamilton depression rating scale;
MADRS = Montgomery-Åsberg depression rating scale; **MMSE** = Mini mental state
examination; **SD** = Standard deviation

Table 13.1.3 Head-to-head trials of antidepressants.

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
Allard et al 2004 [42] Sweden Denmark	6 months, double-blind, randomised, parallel groups, multicenter. 15 centers (Denmark, Sweden)	Screened n=not given Randomised n=151 Citalopram n=75 Venlafaxine n=76 Eligibility DSM-IV criteria for major depressive disorder. Symptom severity score at least MADRS ≥20 MMSE ≥24 >65 years Not eligible Acutely suicidal patients, psychotic disorder not associated with depression, bipolar disorder, substance abuse, patients who had received ECT, antipsychotic drugs or sumatriptan within 30 days, clinical evident or diagnosed dementia, mental disorder due to a medical condition, significant cardiovascular or cerebral-vascular disorder, medication for depression just before the study Included population <i>Citalopram</i> Mean MADRS score (SD): 27 (3.6) Mean MMSE score (SD): not given Mean age (SD): 72.5 (5.7) Age range: 65–88 years Female 80%	Venlafaxine vs citalopram <i>Venlafaxine</i> Week 1: 37.5 mg/day venlafaxine IR Week 2: increased to 75 mg/day venlafaxine ER Week 4: increased to 150 mg/day venlafaxine ER <i>Citalopram</i> Week 1: 10 mg/day Week 2: increased to 20 mg/day Week 4: increased to 30 mg/day Dose adjustment due to efficacy and side effects Compliance Blood concen- tration twice	Primary outcome Remission (MADRS ≤10 after 8 weeks and also after 22 weeks) Venlafaxine 14/73 (19%) Citalopram 17/75 (23%) No significant difference Secondary outcome Response week 8 (50% from baseline on MADRS) Venlafaxine 49/73 (75.4%) Citalopram 50/75 (72.5%) No significant difference Response week 22 (50% from baseline on MADRS) Venlafaxine 54/73 (93.1%) Citalopram 55/75 (93.2%) No significant difference Missing data Total population 22%	TEAE significantly different between groups % Not given as significant difference Venlafaxine patient reported 62% side effects and citalopram patients 43%. Most common venlafaxine side effects >5%: Dry mouth and constipation Citalopram side effects >5%: Dry mouth, dizziness, flatulence TEAE drop-out Venlafaxine 8% Citalopram 4%	Moderate Comments 3 randomised patients discontinued in the venlafaxine group before any efficacy assessment was done. Patients excluded

Results continue on the next page

The table continues on the next page

Table 13.1.3 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
<i>Continued</i>						
Allard et al 2004 [42] Sweden Denmark		<p>Venlafaxine Mean MADRS score (SD): 27.6 (3.6) Mean MMSE score (SD): not given Mean age (SD): 73.6 (5.9) Age range: 64–89 years Female 79%</p> <p>Frailty Not given</p> <p>Setting Investigating centers</p>				
Bocksberger et al 1993 [43] Switzerland	4 weeks, double-blind, randomised, parallel groups, 1 center (Switzerland)	<p>Screened n=not given Randomised n=40 Moclobemide n=20 Fluvoxamine n=20</p> <p>Eligibility DSM-III criteria for major depressive disorder. Symptom severity score at least MADRS ≥20 MMSE ≥ not given >65 years</p> <p>Not eligible Suicidal behavior, psychosis, substance abuse, severe organic disease</p> <p>Included population Moclobemide Mean MADRS score (SD): 41.9 (8.1) Mean age (SD): 75.8 (6.9) Age range: not given Female 70%</p>	<p>Moclobemide vs fluvoxamine Moclobemide First week 300 mg/day BID After 1 week increased to 450 mg/day</p> <p>Dose adjustment due to efficacy and side effects</p> <p>Fluvoxamine First week 100 mg/day BID After 1 week increased to 200 mg/day</p> <p>Dose adjustment due to efficacy and side effects</p> <p>Compliance Not given</p>	<p>Mean MADRS score after 4 weeks</p> <p>Moclobemide Mean MADRS score (SD) 11.9 (10.1)</p> <p>Fluvoxamine Mean MADRS score (SD) 23.5 (14.2)</p> <p>Moclobemide superior</p> <p>Missing data Moclobemide 5% Fluvoxamine 10%</p>	<p>TEAE significantly between groups % No difference</p> <p>TEAE drop-out Fluvoxamine 5%</p>	Moderate

Results continue on the next page

The table continues on the next page

Table 13.1.3 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
<i>Continued</i> Bocksberger et al 1993 [43] Switzerland		Fluvoxamine Mean MADRS score (SD): 43.3 (8.6) Mean age (SD): 73.1 (5.6) Age range: not given Female 70%				
		Frailty Not given				
		Setting Geropsychiatric ward				

The table continues on the next page

Table 13.1.3 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
Karlsson et al 2000 [44] Sweden Belgium Norway Austria Switzerland	12 weeks, double-blind, randomised, parallel groups, multicenter. 34 European centers (Austria, Belgium, Estonia, Norway, Sweden, Switzerland)	Screened n=not given Randomised n=345 Citalopram n=163 Mianserin n=173 (safety population) Eligibility DSM-III-R criteria for major depressive disorder and/or dysthymic disorder. Symptom severity score at least MADRS ≥20 MMSE ≥16 For patients with MMSE 16–24 DSM-III-R the diagnosis form for dementia was completed >65 years Not eligible Severe somatic disorder, schizophrenia, other schizophrenia related psychotic disorder, other neurological disorder than vascular or primary degenerative dementia, on antidepressants or neuroleptics or carbamazepine or oral anticoagulants, ECT the last 8 weeks, suicide risk patients Included population <i>Citalopram</i> Mean MADRS score (SD): 29 only EFF Mean MMSE score (SD): not given Mean age (SD): 74.5 (6.94) ITT Age range: 65–93 years ITT Female 78% ITT	Citalopram vs mianserin <i>Citalopram</i> First week 20 mg/day After 4 weeks could be increased to 40 mg/day BID <i>Mianserin</i> First week 30 mg/day After 4 weeks could be increased to 60 mg/day BID The dose fixed for 4 weeks. The dose was flexible during weeks 5–12 Dose adjustment due to efficacy and side effects Compliance Tablet count at each visit	Primary outcome Equivalence (EFF population). 4 points difference in MADRS score clinically relevant Equivalence defined CI 90% for the mean difference between treatment groups –4 to +4 Equivalence between treatments shown Secondary outcome Remission (MADRS ≤12 after 12 weeks) Citalopram 80/140 ¹ (57%) Mianserin 97/149 ¹ (65%) No significant difference Response (50% from baseline on MADRS) Citalopram 93/140 ¹ (66.4%) Mianserin 109/149 ¹ (73.2%) No significant difference Patients with dementia responded less well in both treatment groups Missing data Citalopram 13% Mianserin 17% (safety population) ¹ Calculated based on % given	TEAE significantly between groups % <i>Citalopram vs mianserin</i> <i>Insomnia</i> 11% vs 4% <i>Fatigue</i> 1.8% vs 8.1% <i>Somnolence</i> 1.2% vs 5.8% (safety population) TEAE drop-out Citalopram 0.6% Mianserin 0.6%	Moderate Comments Analysis based on EFF population 16 patients having no MADRS assessments after baseline were excluded from the ITT population. Citalopram n=157 and mianserin n=163 EFF population: 31 patients from the ITT population were excluded as having less 4 weeks of treatment. Citalopram n=140 and mianserin n=149

Results continue on the next page

The table continues on the next page

Table 13.1.3 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
<i>Continued</i>		Mianserin Mean MADRS score (SD): 29 only EFF Mean MMSE score (SD): not given Mean age (SD): 75.8 (6.88) ITT Age range: 65–95 years ITT Female 81% ITT				
Karlsson et al 2000 [44] Sweden Belgium Norway Austria Switzerland		Frailty In and out patients at psychiatric clinics, or geriatric units, general practices				
		Setting Investigating sites				

The table continues on the next page

Table 13.1.3 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
Katona et al 1999 [45] United Kingdom France Australia Belgium Brazil Germany	8 weeks, double-blind, randomised, parallel groups, multicenter. 46 centers (Australia, Belgium, Brazil, France, Germany, Ireland, United Kingdom)	Screened n=not given Randomised n=347 Reboxetine n=176 Imipramine n=171 Eligibility DSM-III-R criteria for major depressive disorder or dysthymia. Symptom severity score at least HAM-D ≥18 MMSE ≥22 >65 years Not eligible Psychotic symptoms, resistance to antidepressants, history of MDD associated with endocrine illness, substance abuse, clinically important somatic illness, ECT the last 6 months Included population Reboxetine Mean age (SD): 73.8 (6.4) Age range: not given Female 78% MDD n=100 Mean HAM-D score (SD): 27.0 (4.9) Mean MMSE score (SD): not given Dysthymia n=55 Mean HAM-D score (SD): 25.9 (5.9) Mean MMSE score (SD): not given	Reboxetine vs imipramine Reboxetine First week 4 mg/day After 3 weeks could be increased to 6 mg/day Imipramine First 3 days 50 mg/day then 75 mg/day After 3 weeks could be increased to 100 mg/day Dose adjustment due to efficacy and side effects Compliance Not given	Primary outcome Tolerability Secondary outcome Remission (HAM-D ≤10 after 8 weeks) Reboxetine 74/176 ² (42%) ¹ Imipramine 80/171 ² (47%) ¹ Reboxetine MDD 43/100 ² (43%) ¹ Imipramine MDD 45/102 ² (44%) ¹ Reboxetine dysthymia 23/55 ² (42%) ¹ Imipramine dysthymia 32/55 ² (58%) ¹ No significant difference Response (50% from baseline on HAM-D-17) Reboxetine 97/176 ² (55%) ¹ Imipramine 96/171 ² (57%) ¹ Reboxetine MDD 52/100 ² (52%) ¹ Imipramine MDD 53/102 ² (52%) ¹ Reboxetine dysthymia 31/55 ² (57%) ¹ Imipramine dysthymia 34/55 ² (63%) ¹ No significant difference Missing data Reboxetine 28% Imipramine 26%	TEAE significantly different between groups % Imipramine vs reboxetine Hypotension 16% vs 7% Death during or shortly after the study n=4 TEAE drop-out Imipramine 15.8% Reboxetine 11.4%	Moderate

Results continue on the next page

The table continues on the next page

Table 13.1.3 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
<i>Continued</i>		Imipramine Mean age (SD): 74.5 (7.0) Age range: not given Female 74% Major depressive disorder n=102 Mean HAM-D score (SD): 26.9 (5.4) Mean MMSE score (SD): not given				
Katona et al 1999 [45] United Kingdom France Australia Belgium Brazil Germany		Frailty Not given Setting In and out patients at psychiatric clinics				

The table continues on the next page

Table 13.1.3 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
Kyle et al 1998 [46] Ireland Denmark	8 weeks, double-blind, randomised, parallel groups, multicenter. 51 centers (United Kingdom)	Screened n=not given Randomised n=365 Citalopram n=179 Amitriptyline n=186 408 patients enrolled but 43 failed to continue after placebo lead-in phase Eligibility DSM III-R criteria for major depressive disorder. Symptom severity score at least MADRS ≥22 MMSE ≥24 >65 years Not eligible Suicidal risk, serious medical conditions, marked mental retardation, other psychiatric disorders, substance abuse, known resistance to SSRI or TCA, patients receiving psychotropic medication, taking MAOs or fluoxetine the last weeks Included population <i>Citalopram</i> Mean MADRS score (SD): 29 (not given) ¹ Mean MMSE score (SD): not given Mean age (SD): 73.4 (not given) Age range: 65–90 years Female 73%	Citalopram vs amitriptyline <i>Citalopram</i> Week 1 20 mg/day Week 2 or week 4 could be increased to 40 mg/day <i>Amitriptyline</i> Week 1 50 mg/day Week 2 or week 4 could be increased to 100 mg/day Dose adjustment due to efficacy and side effects After week 5 the dose was fixed Compliance Not given	Primary or secondary outcome Not clear Remission (MADRS ≤12 after 8 weeks) Citalopram 96/179 (53.6%) Amitriptyline 99/186 (53.2%) No significant difference Response (50% from baseline on HAM-D-17) Not given Missing data Citalopram 24% Amitriptyline 30%	TEAE significantly between groups % <i>Citalopram vs amitriptyline</i> <i>Dry mouth</i> 7.3% vs 34.4% <i>Nausea</i> 12.8% vs 4.8% TEAE drop-out Citalopram 17.3% Amitriptyline 25.8%	Moderate

Results continue on the next page

The table continues on the next page

Table 13.1.3 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
<p><i>Continued</i></p> <p>Kyle et al 1998 [46] Ireland Denmark</p>		<p>Amitriptyline Mean MADRS score (SD): 30 (not given)¹ Mean MMSE score (SD): not given Mean age (SD): 74.1 (not given) Age range: 65–89 years Female 74%</p>				
		<p>Frailty Not given</p>				
		<p>Setting Private practices of general practitioners</p>				
		<p>¹ Estimaed from figure</p>				

The table continues on the next page

Table 13.1.3 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality Comments
Mazeh et al 2007 [47] Israel	8 weeks, single-blind, randomised, parallel groups, 1 center (Israel)	Screened n=not given Randomised n=30 Paroxetine n=15 Venlafaxine n=15 Eligibility DSM-IV criteria for major depressive disorder. Symptom severity score at least HAM-D-21 \geq 18. No clinical symptoms of dementia. No responders to 2 adequate antidepressant treatments >65 years Not eligible Exposed to paroxetine or venlafaxine Included population <i>Paroxetine</i> Mean HAM-D score (SD): 30.1 (7.9) Mean age (SD): 77.7 (3.5) Age range: 70–83 Years Female 60% <i>Venlafaxine</i> Mean HAM-D score (SD): 26.3 (5.9) Mean age (SD): 74.1 (4.2) Age range: 68–81 years Female 53% Frailty Psychiatric in-patients Setting Psychiatric ward	Paroxetine vs venlafaxine <i>Paroxetine</i> 10 mg/day increase to 60 mg/day <i>Venlafaxine</i> 75 mg/day increased to 300 mg/day Dose adjustment due to efficacy and side effects Compliance Hospital setting	Primary and secondary outcome Not clear Remission (HAM-D-21 \leq 7 after 8 weeks) Paroxetine 5/15 (33%) Venlafaxine 9/15 (60%) Venlafaxine superior Response (50% from baseline on HAM-D-21) Paroxetine 7/15 (47%) ² Venlafaxine 11/15 (73%) ² Venlafaxine superior Mean score change from baseline paroxetine HAM-D=-12.5 Mean score change from baseline venlafaxine HAM-D=-19.1 Venlafaxine superior Missing data Paroxetine 0% Venlafaxine 0% ² Calculated	TEAE significantly between groups % No significant difference TEAE drop-out None	Moderate Comments Discrepancies in text and figure for the CGI score

CGI = Clinical global impression; CI = Confidence interval; DSM-III = Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3th edition; DSM-III-R = Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3th edition, revised; DSM-IV = Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition; ECT = Electroconvulsive therapy; EFF = Efficacy; ER = Extended release; HAM-D = Hamilton depression rating scale; HAM-D-21 = Hamilton

depression rating scale 21 items; IR = Immediate release; ITT = Intention to treat; MADRS = Montgomery-Åsberg depression rating scale; MDD = Major depressive disorder; MMSE = Mini mental state examination; SD = Standard deviation; SSRI = Selective serotonin reuptake inhibitor; TCA = Tricyclic antidepressants

Table 13.1.4 Placebo controlled trials of antidepressants for patients with depression and dementia or poststroke.

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality
Banerjee et al 2011 [48] United Kingdom	13 and 39 weeks, double-blind, randomised, placebo controlled, parallel groups, multicenter 9 centers (United Kingdom)	Screened n=664 Randomised n=326 Placebo n=111 Sertraline n=107 Mirtazapine n=108 Eligibility Diagnosis of probable Alzheimer's disease By NINCD/ADRA criteria clinical depression Symptom severity score at least CSDD ≥8 Age not given Not eligible Suicidal risk, absolute contradictions to trial drugs, on antidepressants, were in another trial, no family or caretaker Included population Sertraline Mean CSDD score (SD): 12.8 (3.6) Mean MMSE score (SD): not given Mean age (SD): 80 (8.4) Age range: not given Female 68% Mirtazapine Mean CSDD score (SD): 12.5 (3.7) Mean MMSE score (SD): not given Mean age (SD): 79 (8.4) Age range: not given Female 71%	Sertraline and mirtazapine vs placebo Sertraline Week 1: 50 mg/day After 2 weeks increased to 100 mg/day BID After week 4 or 8 possible increase to max dose 150 mg/day Dose adjustment due to efficacy and side effects Mirtazapine Week 1: 15 mg/day After 2 weeks increased to 30 mg/day BID After week 4 or 8 possible increase to max dose 45 mg/day Dose adjustment due to efficacy and side effects Placebo Similar tablets Compliance Not given	Primary outcome Reduction of CSDD score Week 13 Placebo 7.7 (4.1) Sertraline 8.6 (4.9) Mirtazapine 7.6 (5.0) Week 39 Placebo 8.5 (5.5) Sertraline 8.5 (5.5) Mirtazapine 7.7 (6.2) No significant difference Missing data Week 13 Placebo 14% Sertraline 27% Mirtazapine 20% Total missing data after week 39 Placebo 26% Sertraline 36% Mirtazapine 30%	TEAE significantly between groups % By week 39 Placebo 26% Sertraline 43% Mirtazapine 41% TEAE drop-out Not given	Moderate

Results continue on the next page

The table continues on the next page

Table 13.1.4 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality
<p><i>Continued</i></p> <p>Banerjee et al 2011 [48] United Kingdom</p>		<p>Placebo Mean CSDD score (SD): 13.6 (5.2) Mean MMSE score (SD): not given Mean age (SD): 79 (8.8) Age range: not given Female 64%</p>				
		<p>Frailty Patients with dementia, living in care home: Placebo 18%, sertraline 12% and mirtazapine 16%</p>				
		<p>Setting Investigating center</p>				

The table continues on the next page

Table 13.1.4 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality
Lyketsos et al 2003 [49] USA	12 weeks, double-blind, randomised, placebo controlled, parallel groups, 1 center (USA)	Screened n=50 Randomised n=44 Placebo n=20 Sertraline n=24 Eligibility Diagnosis of probable Alzheimer's disease By NINCD/ADRA criteria DSM-IV diagnosis of MD Not eligible Schizophrenia, bipolar disorder, substance abuse, acutely suicidal, sertraline therapy contraindicated Included population Placebo Mean age (SD): 79.9 (5.2) Age range: not given Female 50% HAM-D (SD) 21.8 (5.5) CSDD (SD) 18.1 (3.9) MMSE (SD) 16.3 (6.8) Sertraline Mean age (SD): 75.5 (9.5) Age range: not given Female 83% HAM-D (SD) 23.7 (6.5) CSDD (SD) 20.2 (5.4) MMSE (SD) 17.5 (6.3) Frailty Not given Setting Investigating center	Sertraline vs placebo Sertraline Week 1: 25 mg/day Week 2: 50 mg/day Week 3: 100 mg/day Week 4: 150 mg/day Medication decreased if side effects appeared Placebo Similar tablets Compliance Brief telephone contact weekly	Primary outcome Remission (change in HAM-D, CSDD and clinical evaluation after 12 weeks) Sertraline 9/24 38% Placebo 3/20 20% Secondary outcome Response (change in HAM-D, CSDD and clinical evaluation after 12 weeks) Sertraline 11/24 46% Placebo 4/20 15% Significant difference Missing data Placebo 25% Sertraline 12%	TEAE significantly between groups % Not given Total placebo group 41% had TEAS sertraline 43% had TEAS TEAS drop-out Sertraline 1 patient	Moderate

The table continues on the next page

Table 13.1.4 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality
Magai et al 2000 [50] USA	8 weeks, double-blind, randomised, placebo controlled, parallel groups, 1 center (USA)	Screened n=101 Randomised n=31 Placebo n=14 Sertraline n=17 Eligibility Diagnosis of probable Alzheimer's disease By NINCD/ADRA criteria clinical depression Symptom severity score at least CSDD ≥3 Not eligible Patients with cancer, stroke or other serious medical condition, Anti-depressive or antipsychotic medication Included population CSDD ≥3 84% (minor depression) CSDD ≥8 16% (probable major depression) Placebo CSDD (SD) 6.36 (2.13) Mean age (SD) 90.1(6.5) Age range: not given Female 100% Sertraline CSDD (SD) 5.76 (1.89) Mean age (SD) 88.4 (6.1) Age range: not given Female 100% Frailty Nursing home patients with late-stage Alzheimer's disease Setting Nursing home	Sertraline vs. Placebo Sertraline Week 1–2: 25 mg/day Week 3–4: 50 mg/day Week 5–8: 100 mg/day Medication withdrawn if side effects appeared Placebo Similar tablets Compliance Medication administered by nurses	Primary and secondary outcome Not clear Response (50% from baseline on CSDD) Placebo 5/14 ² (36%) Sertraline 8/17 ² (47%) No significant difference Missing data Placebo 14% Sertraline 12% ² Calculated	TEAE significantly between groups % Not given TEAE drop-out Placebo 14% Sertraline 12%	Moderate

The table continues on the next page

Table 13.1.4 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality
Munro et al 2004 [51] USA	12 weeks, double-blind, randomised, placebo controlled, parallel groups, 1 center (USA)	Screened n=not given Randomised n=47 Placebo n=20 Sertraline n=24 Eligibility Diagnosis of probable Alzheimer's disease By NINCDS/ADRDA criteria MMSE ≥10 DSM-IV criteria for major depressive disorder Not eligible Clinical contradiction for the use of sertraline, schizophrenia, bipolar, substance abuse, conditions requiring in-patient psychiatric treatment Included population <i>Sertraline</i> Mean HAM-D score (SD): 23.5 (6.6) Mean CSDD score (SD): 20.0 (5.4) Mean MMSE score (SD): 17.5 (6.3) Mean age (SD): 75.5 (9.7) Age range: not given Female 82% <i>Placebo</i> Mean HAM-D score (SD): 21.7 (5.8) Mean CSDD score (SD): 17.9 (4.1) Mean MMSE score (SD): 17.3 (6.3) Mean age (SD): 79.6 (5.2) Age range: not given Female 50% Frailty Patients with dementia Setting Visits to Investigating clinic and telephone calls to patient home	Sertraline vs placebo <i>Sertraline</i> Placebo lead in 1 week 25 mg/day After 1 week increased to 50 mg/day Increased weekly to max dose 150 mg/day After 6 weeks downward titration allowed in the event of substantial side effects <i>Placebo</i> Placebo lead in Similar tablets Compliance Not given	Primary and secondary outcome Unclear After 12 weeks <i>Sertraline</i> Mean HAM-D score (SD): 11.9 (8.4) Mean CSDD score (SD): 9.0 (6.9) Mean MMSE score (SD): 16.1 (8.5) <i>Placebo</i> Mean HAM-D score (SD): 15.9 (7.1) Mean CSDD score (SD): 13.7 (5.8) Mean MMSE score (SD): 17.9 (6.6) No significant difference Cognitive test battery scores No significant difference Missing data Placebo 25% Sertraline 15%	TEAE significantly between groups % Data not given TEAE drop-out Placebo 0% Sertraline 4%	Moderate

The table continues on the next page

Table 13.1.4 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality
Rampello et al 2004 [52] Italy	16 weeks, double-blind, randomised, placebo controlled, parallel groups, 1 center (Italy)	Screened n=98 Randomised n=31 Placebo n=15 Reboxetine n=16 Eligibility Post stroke (recent <12 months) and DSM-IV criteria for major depressive disorder or minor depression (depressive disorder not otherwise specified) Symptom severity score at least HAM-D ≥20 MMSE not given BECK ≥15 Synoptic table score <130 Not eligible Degenerative or neurological disease, tumor, multiple sclerosis, ALS, hydrocephalus, subarachnoid hemorrhage, binswanger's disease, Other psychiatric illness other than depression, severe aphasia, severe cognitive deficit, chronic alcoholism Included population <i>Placebo</i> Mean HAM-D score (SD): 24 (1.3) Mean BDI score (SD): 19.9 (1.5) Mean age (SD): 77.3 (3.6) Age range: not given Female 53%	Reboxetine vs placebo <i>Reboxetine</i> From the first week 4 mg/day BID <i>Placebo</i> From the first week. Similar tablets Compliance Tablet count	Primary outcome Change in HAM-D after 16 weeks HAM-D after 16 weeks Placebo score (SD): 22.7 (2.4%) Reboxetine score (SD): 9.3 (2.2%) Reboxetine superior Secondary outcome Change in BDI after 16 weeks BDI after 16 weeks Placebo score (SD): 18.4 (3.3) Reboxetine score (SD): 8.1 (3.4) Reboxetine superior Missing data Placebo 0% Reboxetine 0%	TEAE significantly between groups % Not significant TEAS drop-out Reboxetine 0% Placebo 0%	Moderate

Results continue on the next page

The table continues on the next page

Table 13.1.4 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention and control	Outcome results (ITT) Missing data	Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) TEAE drop-out	Study quality
<i>Continued</i>						
Rampello et al 2004 [52] Italy		<p>Reboxetine Mean HAM-D score (SD): 24.1 (1.5) Mean BDI score (SD): 20.6 (2.2) Mean age (SD): 77.5 (4) Age range: not given Female 56%</p> <p>Frailty Medically ill patients</p> <p>Setting Investigating center</p>				

ALS = Amyotrophic lateral sclerosis; **BDI** = Becks depression inventory; **BID** = Bi-daily (two times); **CSDD** = Cornell scale for depression in dementia; **DSM-IV** = Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition; **HAM-D** = Hamilton depression rating scale; **MD** = Major depression; **MMSE** = Mini mental state examination; **NINCD/ADRA** = National institute of neurological and communicative disorders and stroke and the Alzheimer's disease and related disorders association; **SD** = Standard deviation; **TEAS** = Treatment emergent adverse side effects

Table 13.2.1 Randomised controlled trials of psychological treatment for depressive disorder in the elderly.

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention	Control	Outcome results Missing data	Study quality Comments
Alexopolous et al 2003 [91] USA	12 weeks, randomised, controlled, parallel groups, blinded assessment	Screened: n=43 Randomised: n=25 Intervention (I): n=12 Control (C): n=13 Eligibility Major depression (DSM-IV criteria) HAM-D ≥18 DRS-IP <34 Stroop response inhibition score <26 ≥65 years MMSE ≥24 Not eligible Other psychiatric disorder, suicidal ideation, severe medical illness, neurological disorders Included population Mean MMSE score (SD): N/A Mean age: 74 Age range: 66–88 Female: 52% Frailty Impaired executive functions Setting University	Problem-solving therapy Components Manualised problem- solving therapy Intensity and duration 12 weekly sessions Therapists 6 therapists were trained in both interventions during a 1-day workshop. Each therapist treated 3 cases (audiotaped and reviewed) before the study. Weekly feedback on audiotaped sessions during study Adherence N/A	Supportive therapy Components Standardised treatment encompassing nonspecifics (empathy, optimism, facilitating affect expression) Intensity and duration 12 weekly sessions Therapists Same therapist as in intervention group Adherence N/A	Depressive symptoms HAM-D mean (SD) Pre: I: 23.90 (3.38), C: 25.35 (5.51) Post: I: 7.09 (6.25), C: 13.92 (6.29) Remission (HAM-D <10): I: 75%, C: 22% Effect: I>C Quality of life N/A ADL WHODAS-II, mean (SD) Pre: I: 79.55 (26.76), C: 89.21 (25.47) Post: I: 45.18 (10.26), C: 76.85 (20.23) Effect: I>C Averse events N/A Missing data I: 8% C: 15%	Moderate

The table continues on the next page

Table 13.2.1 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention	Control	Outcome results Missing data	Study quality Comments
Hyer et al 2009 [98] USA	12 weeks, randomised, controlled, parallel groups, blinded assessment	Screened: n=30 Randomised: n=25 Intervention (I): n=13 Control (C): n=12 Eligibility Depression diagnosis (DSM-IV) GDS-SF ≥5 MMSE ≥18 Not eligible Other psychiatric disorder, suicidal ideation, severe medical illness, neurological disorders Included population MDD=60%, adjustment disorder with depression=40% Mean MMSE score (SD): I: 23.6 (4.3), C: 23.6 (1.8) Mean age: I: 78, C: 81 Age range: N/A Female: 16% Frailty Long-term care residents Setting Veteran's nursing home	Group, individual and staff therapy (GIST) Components Behavioral activation, increasing positive mood, and modifying behavior. Focus on pleasant activities and setting up easy-to-attain goals Intensity and duration 14 weeks. 13 weekly group session lasting 75–90 min. 1–2 individual sessions and a coach session Therapists Individual and group. In addition, each participant select a peer or staff as a coach Adherence N/A	Treatment as usual Components The usual therapies in the long-term care setting: daily activities involving socialisation and games, and special events Intensity and duration 14 weeks Therapists N/A Adherence N/A	Depressive symptoms GDS-SF mean (SD) Pre: I: 10.4 (3.8), C: 9.0 (1.7) Post: I: 5.0 (3.5), C: 10.5 (1.6) Effect: I>C Quality of life N/A ADL N/A Averse events N/A Missing data I: 0% C: 0%	Moderate

The table continues on the next page

Table 13.2.1 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention	Control	Outcome results Missing data	Study quality Comments
Kiosses et al 2010 [92] USA	12 weeks, randomised, controlled, parallel groups, blinded assessment	<p>Screened: n=37 Randomised: n=30 Intervention (I): n=15 Control (C): n=15</p> <p>Eligibility Major depression (DSM-IV criteria) HAM-D ≥17 DRS-IP <30 Stroop response inhibition score <18 ≥65 years MMSE ≥19 No psychotropic drugs or on stable dosage</p> <p>Not eligible Other psychiatric disorder, suicidal ideation, severe medical illness, current psychotherapy</p> <p>Included population Mean MMSE score (SD): I: 26.86 (2.33), C: 26.40 (2.95) Mean age (SD): I: 80.46 (8.45), C: 78.36 (8.12) Age range: 66–94 Female: 70%</p> <p>Frailty Mild cognitive deficits to mild dementia</p> <p>Setting Patients home</p>	<p>Problem adaption therapy Components Manualised problem-solving therapy with integration of environmental tools and encouragement of caregiver participation. Problem solving is planned and assessed in the patient's environment</p> <p>Intensity and duration 12 weekly home-delivered sessions</p> <p>Therapists 3 therapists trained and certified in both treatments. Weekly group supervision and individual supervision when needed</p> <p>Adherence N/A</p>	<p>Supportive therapy Components Standardised treatment encompassing nonspecifics (empathy, optimism, facilitating affect expression)</p> <p>Intensity and duration 6 visits and 2 calls within 6 weeks</p> <p>Therapists Same therapist as in intervention group</p> <p>Adherence N/A</p>	<p>Depressive symptoms HAM-D mean (SD) Pre: I: 22.40 (3.92), C: 21.40 (2.80) Post: I: 8.92 (4.07), C: 12.75 (5.72) Effect: I>C</p> <p>Quality of life N/A</p> <p>ADL SDS mean (SD) Pre: I: 13.73 (5.67), C: 10.43 (5.02) Post: I: 3.15 (4.65), C: 7.55 (4.76) Effect: I>C</p> <p>Averse events N/A</p> <p>Missing data I: 13% C: 20%</p>	Moderate

The table continues on the next page

Table 13.2.1 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention	Control	Outcome results Missing data	Study quality Comments
Serfaty et al 2009 [103] United Kingdom	Randomised, controlled, parallel groups, blinded researchers, assess- ments 4 months and 10 months after entry into study	Screened: n=376 Randomised: n=204 Intervention (I): n=70 Talking control (TC): n=67 Treatment as usual (TAU): n=67 Eligibility A primary diagnoses of depressive disorder BDI-II ≥14 MMSE ≥24 >65 years If taking antidepressant, a stable dose Not eligible Suicidal intent requiring in-patient care, alcohol misuse or drug dependence, bipolar disorder, hallucinations or delusions, CBT during last year, ECT previous 6 months Included population MDD: 88% Minor depression: 12% Mean MMSE score (SD): N/A Mean age (SD): 74 (7.0) Age range: N/A Female 79% Frailty N/A Setting General practices	Cognitive Behavioral Therapy (CBT) Components Manualised CBT. Issues associated with old age were addressed. The feeling good handbook, by Burns, was given as an adjunct to therapy Intensity and duration Up to twelve 50-minute sessions Therapists Therapists with at least 5 years practice in CBT Adherence Completed sessions, means (SD): 7.09 (4.41)	Talking control Components No CBT, advice or problem solving. The therapists were asked to show interest and warmth, and to discuss neutral topics Intensity and duration Up to twelve 50-minute sessions Therapists Same therapists as for CBT Adherence Completed sessions, means (SD): 7.58 (4.56) Treatment as usual Components Allowed for medication, routine support, or referral to other services by the GP. No CBT or other talking treatments unless absolutely necessary Intensity and duration N/A Therapists N/A Adherence N/A	Depressive symptoms (primary outcome) BDI-II mean (SD) Pre: I: 27.3 (8.7) TC: 26.4 (6.9), TAU: 27.7 (7.7) 4 months: I: 18.4 (10.8) TC: 20.2 (9.0), TAU: 20.3 (11.3) 10 months: I: 18.3 (10.6) TC: 20.3 (9.0), TAU: 20.8 (10.5) Effect: I>TC and TAU Quality of life (secondary outcome) Euroqol mean (SD) Pre: I: 0.50 (0.32) TC: 0.52 (0.31), TAU: 0.46 (0.29) 4 months: I: 0.53 (0.34) TC: 0.55 (0.39), TAU: 0.47 (0.38) 10 months: I: 0.54 (0.33) TC: 0.52 (0.32), TAU: 0.52 (0.31) Effect: NS ADL N/A Averse events N/A Missing data 4 months: I: 9% TC: 13%, TAU: 18% 10 months: I: 16% TC: 16%, TAU: 22%	High

ADL = Activities of daily living; **BDI-II** = Beck depression inventory, 2nd edition; **C** = Control; **CBT** = Cognitive behavioral therapy; **DRS-IP** = Dementia rating scale initiation/perseveration domain; **DSM-IV** = Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition; **ECT** = Electroconvulsive therapy; **GDS-SF** = Geriatric depression scale short form; **GIST** = Group, individual and staff therapy; **GP** = General practitioner; **HAM-D** = Hamilton depression rating scale; **I** = Intervention; **MDD** = Major depressive disorder; **MINI** = Mini international neuropsychiatric interview; **MMSE** = Mini mental state examination; **N/A** = Not applicable; **NS** = Not significant; **SD** = Standard deviation; **SDS** = Sheehan disability scale; **TAU** = Treatment as usual; **TC** = Taking Control; **WHODAS-II** = World health organization disability assessment schedule II

Table 13.2.2 Randomised controlled trials of psychological treatment for depressive symptoms without a confirmed diagnosis of major depression in the elderly.

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention	Control	Outcome results Missing data	Study quality Comments
Gellis et al 2007 [94] USA	8 weeks, randomised, controlled, parallel groups, blinded assessor	Screened: n=618 Randomised: n=48 Intervention (I): n=24 Control (C): n=24 Eligibility CES-D ≥22 MMSE ≥24 ≥65 years Not eligible Suicidal behavior, psychosis, bipolar disorder, substance abuse, current psychotherapy or medication for depression Included population BDI mean (SD): I: 29 (6.5), C: 30 (6.2) Mean MMSE score (SD): N/A Mean age (SD): 80 Age range: N/A Female 85% Frailty Medically ill home care patients Mean number of medical conditions: I: 2.8, C: 2.7 Setting The Patients home	Problem-solving therapy Components Orientation, practice and integration of the model, weekly homework assignment, psychoeducation, standard home care service, referral for antidepressant medication assessment Intensity and duration 6 weekly 1-hour session over 8 weeks Therapists 2 social workers Adherence 93% completed weekly homework	Usual care Components Standard home care service, literature on depression and its treatment, referral for antidepressant medication assessment Intensity and duration N/A Therapists N/A Adherence N/A	Depressive symptoms (primary outcome) BDI mean (SD) Pre: I: 29.43 (6.5), C: 30.3 (6.2) Post: I: 10.20 (7.8), C: 27.4 (7.6) 6 months: I: 9.69 (7.1), C: 28.5 (5.4) Effect: I>C Quality of life (secondary outcome) QOLI mean (SD) Pre: I: 8.14 (2.15), C: 8.47 (1.10) Post: I: 13.35 (1.66), C: 8.40 (1.07) 6 months: I: 12.69 (2.01), C: 8.52 (1.69) Effect: I>C ADL N/A Averse events N/A Missing data I: 17% C: 17%	Moderate

The table continues on the next page

Table 13.2.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention	Control	Outcome results Missing data	Study quality Comments
Gellis et al 2010 [95] USA	6 weeks, randomised, controlled, parallel groups, blinded assessor	<p>Screened: n=75 Randomised: n=38 Intervention (I): n=19 Control (C): n=19</p> <p>Eligibility Subthreshold depression (2–4 DSM-IV symptoms for at least 1 week) CES-D ≥22 Cardiovascular disease Cognitively intact >65 years</p> <p>Not eligible Major depressive disorder, cancer, dementia, psychotic disorder, coronary artery disease requiring surgery or angioplasty, renal disease or dialysis</p> <p>Included population BDI mean (SD): 27.4 (5.1) Mean MMSE score (SD): N/A Mean age (SD): 76 (9.6) Age range: N/A Female I: 95%, C: 89%</p> <p>Frailty Cardiovascular disease Mean number of medical conditions: I: 5.1, C: 2.7</p> <p>Setting The Patients home</p>	<p>Problem-solving therapy Components Problem-solving coping skills; intervention tailored to the patients daily living stressors, daily pleasurable activity scheduling, weekly homework assignment, psychoeducation, standard home care service, referral for antidepressant medication assessment</p> <p>Intensity and duration 6 weekly 1-hour session over 6 weeks</p> <p>Therapists Therapists received 2 weeks of training</p> <p>Adherence N/A</p>	<p>Usual care plus education Components 6 routine nurse case manager home visits including education on cardiovascular disease and depression, 2 calls for brief check in, referral for antidepressant medication assessment</p> <p>Intensity and duration 6 visits and 2 calls within 6 weeks</p> <p>Therapists N/A</p> <p>Adherence N/A</p>	<p>Depressive symptoms BDI mean (SD) Pre: I: 27.6 (6.1), C: 27.1 (4.9) Post: I: 18.3 (7.7), C: 25.8 (7.5) Effect: I>C</p> <p>Quality of life N/A</p> <p>ADL N/A</p> <p>Averse events N/A</p> <p>Missing data I: 5% C: 5%</p>	Moderate

The table continues on the next page

Table 13.2.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention	Control	Outcome results Missing data	Study quality Comments
Gellis et al 2014 [93] USA	Randomised, controlled, parallel groups, blinded assessor, 3 and 6 months follow-up	Screened: n=236 Randomised: n=115 Intervention (I): n=57 Control (C): n=58 Eligibility PHQ-2 ≥3 Primary diagnosis of heart failure or COPD ≥10 days in the hospital past year, seen in the emergency department the last 2 months, or required ≥3 home care visits per week ≥65 years Not eligible Cognitive impairment or dementia, physical inability to use a telemonitoring device, behavioral problems interfering with use of the device Included population HDRS mean (SD): I: 17.8 (6.7), C: 18.1 (6.9) Mean MMSE score (SD): N/A Mean age (SD): I: 78 (6.9), C: 80 (7.8) Age range: N/A Female: I: 69%, C: 63%	Integrated telehealth Components 1. Problem-solving therapy over 8 weeks with 35 min telephone sessions, including: symptom monitoring, medication use, psychoeducation, problem-solving strategies and behavioral activation. 2. Daily telemonitoring of weight, blood pressure, pulse, oxygen saturation, and temperature Intensity and duration 3 months + 3 months maintenance Therapists 3 nurses received telehealth training and 6 weeks of supervision Adherence 91% continued with monitoring and problem-solving during maintenance	Usual care plus psychoeducation Components In-home service including 1 or more of the following: physical therapy, social service, nutrition and home aides. Psychoeducation. Primary care physicians assessed all study participants and prescribed antidepressants Intensity and duration At least weekly 1-hour home visits over 3 months Therapists Registered home care nurses under the direction of primary care physician Adherence N/A	Depressive symptoms HDRS mean (SD) Pre: I: 17.8 (6.7), C: 18.1 (6.9) After 6 months: I: 10.4 (7.1), C: 17.4 (6.3) Effect: I>C Quality of life N/A ADL N/A Averse events N/A Missing data I: 17% C: 19%	Moderate

Results continue on the next page

The table continues on the next page

Table 13.2.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention	Control	Outcome results Missing data	Study quality Comments
<i>Continued</i> Gellis et al 2014 [93] USA		Frailty Heart failure (77%), COPD (23%) Comorbid conditions included hypertension, diabetes mellitus and osteoarthritis Mean number of hospital days in past 12 months: 14 days Setting Hospital-affiliated home care agency				

The table continues on the next page

Table 13.2.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention	Control	Outcome results Missing data	Study quality Comments
Hsu et al 2009 [97] Taiwan	8 weeks, randomised, controlled, parallel groups	<p>Screened: n=N/A Randomised: n=48 Intervention (I): n=21 (completers) Control (C): n=24 (completers)</p> <p>Eligibility GDS (short form) ≥7 MMSE ≥21 (or 17 for illiterate) >65 years</p> <p>Not eligible Psychiatric disorder, severe speech problems, hearing problems</p> <p>Included population: Mean MMSE score (SD): N/A Mean age (SD): 77.9 (6.52) Age range: 67–95 Female: I: 48%, C: 50%</p> <p>Frailty Residents in long-term care facilities. Number of chronic disease: I: 2.1, C: 2.0</p> <p>Setting N/A</p>	<p>Reminiscence therapy Components Topics for the sessions included "first meeting", "childhood experiences", "my family" and "when I was young". Traditional food, photos and recordings were used to stimulate discussion</p> <p>Intensity and duration 8 sessions. Administrated weekly in groups of 8–10 participants</p> <p>Therapists 8 geriatric nurse specialists with experience of reminiscence therapy</p> <p>Adherence 71% participated in all 8 sessions, the remaining participated in 6–7 sessions</p>	<p>No treatment Components N/A</p> <p>Intensity and duration N/A</p> <p>Therapists N/A</p> <p>Adherence N/A</p>	<p>Depressive symptoms GDS mean (SD) Pre: I: 9.9 (2.7), C: 9.6 (3.2) Post: I: 7.9 (1.7), C: 10.7 (2.3)</p> <p>Effect: I>C</p> <p>Quality of life N/A</p> <p>ADL ADL mean (SD) Pre: I: 64.2 (26.7), C: 67.6 (24.2) Post: I: 67.6 (24.4), C: 61.3 (27.3)</p> <p>Effect: NS</p> <p>Averse events N/A</p> <p>Missing data Total: 6%</p>	<p>Moderate</p> <p>No ITT analyses</p>

The table continues on the next page

Table 13.2.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention	Control	Outcome results Missing data	Study quality Comments
Joling et al 2011 [104] The Netherlands	12 weeks randomised, controlled, parallel groups	Screened: n=325 Randomised: n=170 Intervention (I): n=86 Control (C): n=84 Eligibility CES-D >16 on 2 measurements ≥3 months apart No MDD or anxiety disorder according to MINI interview Living at home ≥75 years Not eligible Serious cognitive decline Included population CES-D mean (SD): I: 21.17 (4.95), C: 22.05 (5.24) Mean age (SD): I: 81.8 (3.8), C: 81.1 (3.5) Age range: N/A Female: I: 70%, C: 77% Frailty Chronic diseases, mean number: I: 2.4, C: 2.8 Setting Community	CBT-based bibliotherapy + usual care Components The self-help manual Coping with depression (CWD), adopted for patients 75 years or older. Three 1 hour visits, including psycho- education, introduction to the program and evaluation of the program Intensity and duration 12 weeks. On average 3 visits and 2 phone calls Therapists Visits by trained home care nurses Adherence 41% completed the course, 51% completed half the course	Usual care Components Unrestricted access to usual care Intensity and duration 12 weeks Therapists N/A Adherence N/A	Depressive symptoms (primary outcome) CES-D mean (SD) Pre I: 21.17 (4.95), C: 22.05 (5.24) Post: I: 16.60 (6.41), C: 17.27 (6.53) Effect: NS Significant improvement and recovery (decreased 5 points and scored below 16 on CES-D) I: 36.4%, C: 30.0% Effect: NS Quality of life N/A ADL N/A Averse events N/A Missing data I: 21% C: 7%	Moderate This bibliotherapy was the first step of a stepped-care program [126]

The table continues on the next page

Table 13.2.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention	Control	Outcome results Missing data	Study quality Comments
Moss et al 2012 [105] USA	4 weeks randomised, controlled, parallel groups, blinded assessors	Screened: n=N/A Randomised: n=26 Intervention (I): n=13 Control (C): n=13 Eligibility GDS ≥5 Community-dwelling Dementia ruled out ≥50 years Not eligible Actively suicidal, antidepressant or anxiolytic medication not stabilised, psychotic or substance use disorder, current psychotherapy, unable to read Included population HDRS mean (SD): I: 11.2 (6.6), C: 12.0 (5.7) Mean TICS-M score (SD): I: 34.7 (3.2), C: 35.8 (3.2) Mean age (SD): I: 79 (5.5), C: 76 (7.7) Age range: 65–89 years Female: I: 77%, C: 77% Frailty Poor global health status: 7% Setting Community	Behavioral activation bibliotherapy Components The self-help book Overcoming depression one step at a time by Addis and Martell, including written exercises (eg, monitoring charts, identifying avoidant behaviors, and identifying alternative coping behaviors. 5–10 min weekly phone contact to check progress and monitor depressive symptoms Intensity and duration Instructions to read the workbook and complete exercises in 4 weeks Therapists N/A Adherence 35% completed the reading	Delayed treatment Components 5–10 min weekly phone contact Intensity and duration 4 weeks Therapists N/A Adherence N/A	Depressive symptoms (primary outcome) HDRS, mean (SD) Pre: I: 11.2 (6.6), C: 12.0 (5.7) Post: I: 5.5 (5.0), C: 10.8 (5.0) Effect: I>C Quality of life N/A ADL N/A Averse events N/A Missing data I: 23% C: 0%	Moderate

The table continues on the next page

Table 13.2.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention	Control	Outcome results Missing data	Study quality Comments
Preschl et al 2012 [109] Switzerland	6 weeks, randomised, controlled, parallel groups	Screened: n=53 Randomised: n=40 Intervention (I): n=21 Control (C): n=19 Eligibility Minimal or moderate depression (BDI-II score 10–28) MMSE ≥28 >65 years Not eligible Severe depression or suicidal ideation, severe vision or hearing impairment, mobility problems, current psychotherapy, other psychiatric disorder Included population BDI-II score mean (SD): 17.6 (6.3) Mean MMSE score (SD): N/A Mean age (SD): 70 (4.4) Age range: 65–93 Female: I: 75%, C: 56% Frailty N/A Setting University	Life review therapy Components Focus on negative and positive experiences from childhood to adulthood, restructuring of negative thoughts, focusing on positive events in the biographical past. Each session was divided into 2 parts: face-to-face and computer Intensity and duration 1 session a week (1 to 1.5 h) for 6 weeks Therapists 2 psychologists with training in psychotherapy and CBT, received training in life-review therapy (5 hours) and regular supervision Adherence N/A	Waitlist Components N/A Intensity and duration N/A Therapists N/A Adherence N/A	Depressive symptoms BDI-II mean (SD) Pre: I: 19.0 (6.6), C: 10.0 (6.3) Post: I: 16.5 (5.6), C: 15.1 (7.8) Effect: I>C Quality of life LSIA mean (SD) Pre: I: 31.4 (3.5), C: 34.0 (3.8) Post: I: 31.6 (3.8), C: 32.6 (3.4) Effect: NS ADL N/A Averse events N/A Missing data I: 5% C: 16%	Moderate No ITT analyses

The table continues on the next page

Table 13.2.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention	Control	Outcome results Missing data	Study quality Comments
Serrano et al 2004 [96] Spain	8 weeks, randomised, controlled, parallel groups, blinded assessor	Screened: n=N/A Randomised: n=50 Intervention (I): n=25 Control (C): n=25 Eligibility CES-D ≥16 MMSE ≥28 >65 years Not eligible Pharmacological treatment for depression Included population Major depression during the past 2 years: I: 50%, C: 30% Mean MMSE score (SD): N/A Mean age (SD): 77 (7.7) Age range: 65–93 Female: I: 83%, C: 70% Frailty Clients of social service Setting N/A	Life review therapy plus social service Components Autobiographical retrieval practice focusing on one particular life period each week – childhood, adolescence, adulthood, and summary. 14 ques- tions each session to prompt memories Intensity and duration 4 sessions. Administrated individually during week 3 to 6 Therapists 1 therapist Adherence N/A	Social service Components Usual social assistance Intensity and duration 1 hour of social service per day, 5 days a week Therapists N/A Adherence N/A	Depressive symptoms CES-D mean (SD) Pre: I: 30.70 (6.76), C: 27.61 (6.29) Post: I: 20.45 (7.25), C: 27.61 (7.48) Effect: I>C Quality of life LSIA mean (SD) Pre: I: 13.55 (4.73), C: 14.83 (6.29) Post: I: 19.50 (6.48), C: 14.04 (7.77) Effect: I>C ADL N/A Averse events N/A Missing data I: 20% C: 8%	Moderate No ITT analyses

ADL = Activities of daily living; **BDI** = Becks depression inventory; **BDI-II** = Beck depression inventory, 2nd edition; **C** = Control; **CBT** = Cognitive behavioral therapy; **CES-D** = Center for epidemiologic studies depression scale; **COPD** = Chronic obstructive pulmonary disease; **GDS** = Geriatric depression scale; **HDRS** = Hamilton depression rating scale; **I** = Intervention; **LSIA** = Life satisfaction inventory A; **MMSE** = Mini mental state examination; **NS** = Not significant; **PHQ-2** = Patient healthcare questionnaire 2; **QOLI** = Quality of life inventory; **SD** = Standard deviation; **TICS-M** = Telephone interview for cognitive status – modified

Table 13.3 Randomised controlled trials of stepped-care programs.

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention	Control	Outcome results Missing data	Study quality Comments
van der Weele et al [124] The Netherlands	Cluster-randomised, controlled, parallel groups, 6 and 12 months follow-up	Screened: n=11 635 invited Randomised: n=239 Intervention (I): n=121 Control (C): n=118 Eligibility GDS-15 ≥5 ≥75 years MMSE ≥19 Not eligible Dementia, current treatment for depression, loss of partner or child in preceding 3 months, life expectancy less than 3 months Included population Median MADRS score: I: 12, C: 14 Median MMSE score: 28 Median age: 80 years Age inter-quartile range: 77–84 Female: 72% Frailty Chronic pain: 80–81% Setting Community mental health centre	Stepped-care Components Step 1: Individual counseling concerning treatment needs and motivation Step 2: Coping with depression course (CBT) Step 3: Referral back to GP Intensity and duration Step 1: 2 home visits Step 2: 10 weekly group meetings with 6–10 participants (or on an individual basis at home) Therapists Step 1: Community psychiatric nurse Step 2: 2 instructors (mental health professionals) Adherence 19% accepted course participation, whereof 70% completed the course	Usual care Components Patients and GPs in control practices were not informed about being screen-positive Intensity and duration N/A Therapists N/A Adherence N/A	Depressive symptoms 6 months MADRS change from baseline, mean (SEM) I: -1.1 (0.61), C: -2.9 (0.58) Effect: I<C Responders (≥50% decrease on MADRS): I: 16%, C: 22% Effect: NS 12 months MADRS change from baseline, mean (SEM) I: -3.1 (0.61), C: -4.6 (0.64) Effect: NS Responders (≥50% decrease on MADRS): I: 21%, C: 33% Effect: I<C Quality of life Effect: NS ADL N/A	Moderate

Results continue on the next page

The table continue on the next page

Table 13.3 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention	Control	Outcome results Missing data	Study quality Comments
<i>Continued</i> van der Weele et al [124] The Netherlands					Mortality I: 5.8%, C: 14.4% Effect: I>C Averse events N/A Missing data <i>6 months</i> I: 12%, C: 13% <i>12 months</i> I: 17%, C: 21%	

The table continue on the next page

Table 13.3 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population	Intervention	Control	Outcome results Missing data	Study quality Comments
van't Veer-Tazelaar et al [125,126] The Netherlands	Randomised, controlled, parallel groups, 12 and 24 months follow-up	Screened: n=2 850 Randomised: n=170 Intervention (I): n=86 Control (C): n=84 Eligibility CES-D ≥16 ≥75 years Did not meet the DSM-IV criteria for depressive or anxiety disorder the last 12 months according to MINI Not eligible Serious cognitive decline Included population Mean CES-D score (SD): 21.6 (6.1) Mean age: 81.4 Age range: N/A Female: 73.5% Frailty More than 2 chronic diseases: 47.7% Setting General practice patients	Stepped-care Components Step 1: Watchful waiting Step 2: CBT-based bibliotherapy, adapted for individual use by people older than 75 Step 3: Brief problem solving therapy Step 4: Referral to primary care to discuss medication Intensity and duration Each step lasted 3 months Step 2: Participants worked through the course at their convenience Step 3: 7 sessions Therapists Step 2: Specially trained home care nurses made home visits or telephone calls to encourage Step 3: Specially trained community psychiatric nurses, trained during a 2-day workshop Adherence No participant refused step 2, 9 refused step 3, and none refused step 3	Usual care Components Unrestricted access to usual care for depression and anxiety Intensity and duration N/A Therapists N/A Adherence N/A	Developed major depression within 12 months: I: 11.6%, C: 23.8% Effect: I>C Developed major depression or an anxiety disorder within 24 months I: 19.7%, C: 39.2% Effect: I>C Quality of life N/A ADL N/A Averse events N/A Missing data 12 months I: 27.9%, C: 9.5% 24 months I: 31.3%, C: 16.6%	Moderate

C = Control; **CBT** = Cognitive behavioral therapy; **CES-D** = Center for epidemiologic studies depression scale; **GDS-15** = Geriatric depression scale-15 items; **DSM-IV** = Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition; **GP** = General practitioner; **I** = Intervention; **MADRS** = Montgomery-Åsberg depression rating scale; **MINI** = Mini international neuro-psychiatric interview; **MMSE** = Mini mental state examination; **NS** = Not significant

Table 13.4 Studies of cost-effectiveness of treatments for depression in the elderly.

Author Year Reference Country	Study design Setting Perspective	Population No at baseline Male/female Age	Intervention and Control Follow-up time	Results Incremental costs	Results Incremental effects	Results Cost-effectiveness	Study quality Further information Comments
Banerjee et al 2013 [183] United Kingdom	Cost-effectiveness analysis based on RCT Old-age psychiatry services NICE Health and social care, Societal	Elderly with Alzheimer's disease and depressed, CSDD ≥ 8 326 randomised to: Placebo: 111 Sertraline: 107 Mirtazapine: 108 Females: 68% (placebo 64%, sertraline 68%, mirtazapine 71%) Mean age: 79 years (placebo 79, sertraline 80, mirtazapine 79)	All patients received non-pharmaceutical treatment according to standard practice Placebo Sertraline Mirtazapin 13 weeks, 39 weeks (3 months, 9 months)	Costs reported in GBP year 2009–2010, at 39 weeks Medication costs Placebo 0 Sertraline 7 Mirtazapine 37 NICE perspective Sertraline vs placebo 693 (95% CI, –622; 1 980), mirtazapine vs placebo 404 (95% CI, –972; 1 626) mirtazapine vs sertraline –289 (95% CI, –1 545; 1 151) Societal perspective Sertraline vs placebo 705 (95% CI, –1 855; 3 234), mirtazapine vs placebo –1 106 (95% CI, –3 137; 970), mirtazapine vs sertraline –1 811 (95% CI, –4 048; 543)	Effects measured as point reduction in CSDD score and QALYs, at 39 weeks In CSDD Sertraline vs placebo 0.05 (95% CI, –1.83; 1.67), mirtazapine vs placebo –0.80 (95% CI, –2.55; 1.21), mirtazapine vs sertraline –0.9 (95% CI, –1.10; 2.73) In QALYs Sertraline vs placebo 0.03 (95% CI, –0.09; 0.03), mirtazapine vs placebo 0.05 (95% CI, –0.10; 0.10) mirtazapine vs sertraline 0.02 (95% CI, –0.03; 0.07)	No statistical significant differences in costs nor effects between interventions and placebo Probabilistic sensitivity analyses report that mirtazapine has a 90% probability of being cost-effective against placebo at all values of willingness to pay for a QALY, and around 100% probability against sertraline	High quality, moderate relevance to Sweden Banerjee et al [48] No clinical effect from the studied antidepressants compared with placebo. Lowest risk of adverse events from placebo

The table continues on the next page

Tabel 13.4 continued

Author Year Reference Country	Study design Setting Perspective	Population No at baseline Male/female Age	Intervention and Control Follow-up time	Results Incremental costs	Results Incremental effects	Results Cost-effectiveness	Study quality Further information Comments
Holman et al 2011 [146] United Kingdom	Cost-effectiveness analysis based on RCT Primary healthcare, GP practice NICE health and social care	Elderly (aged ≥65 years) screened for GDS ≥5, included if BDI-II ≥14 204 participants randomised to CBT: 70 TC: 67 TAU: 67 Females: 79% (CBT 84%, TC 75%, TAU 79%) Mean age: 74 years (CBT 74, TC 75, TAU 73)	All patients received TAU TAU: GP standard care CBT added to TAU: Up to 12 50-minute sessions with therapist, CBT techniques TC added to TAU: Up to twelve 50-minute sessions with therapist 4 months, 10 months	Costs reported in GBP year 2008 Intervention costs: CBT 437, TC 180 At 10 months (including 3 months prior to baseline): CBT vs TC 580 (95% CI, 280; 930), CBT vs TAU 427 (95% CI, 56; 787)	Effects measured as average point reduction in BDI-II score, at 10 months CBT vs TC 3.5 (95% CI, 0.3; 6.5), CBT vs TAU 3.6 (95% CI, 0.7; 6.5)	Incremental costs per point reduction in BDI-II score, at 10 months CBT vs TC 167, CBT vs TAU 120 Probabilistic sensitivity analysis reports a 90% probability that CBT is cost-effective in comparison with TAU, if decision- makers are willing to pay 270 GBP per point of BDI-II	Moderate quality, moderate relevance to Sweden Serfaty et al [103] No statistical significant differences in quality of life (EQ-5D) between groups at 4 or 10 months
van der Weele et al 2012 [124] The Netherlands	Cost-effectiveness analysis based on cluster-RCT Primary healthcare, GP practice Societal	Elderly (aged ≥75 years), screened for GDS ≥5 I: 121 C: 118 Females: 85% vs 88% Mean age: 80 vs 80 years	I: Stepped-up care. GP referral to community mental health centre: 1. Individual counselling 2. 10 weekly group meetings 3. Referral back to GP C: GP care as usual GP not informed about screening result 6 months, 12 months	Costs reported in EUR unknown year Intervention costs: 333 EUR per referred person No difference in costs between groups	Control higher QALYs at 12 months	Intervention not cost-effective, control dominant	Moderate quality, moderate relevance to Sweden Intervention not effective

BDI-II = Beck depression inventory, 2nd edition; **C** = Control; **CBT** = Cognitive behaviour therapy; **CSDD** = Cornell scale for depression in dementia; **EUR** = Euro; **GBP** = British pounds; **GDS** = Geriatric depression scale; **GP** = General practitioner; **I** = Intervention; **NICE** = National Institute for Health and Care Excellence, England; **QALY** = Quality-adjusted life years; **RCT** = Randomised controlled trial; **TAU** = Treatment as usual; **TC** = Talking control

14. Ordförklaringar och förkortningar

Atypiska	Något som skiljer sig från det typiska
Bias	Ett resultatfel som uppstått genom procedurfel, effektbedömningsfel eller annat mänskligt fel under en undersökning; även fel som görs i bedömningen eller hanteringen av resultaten
Bilateral	Tvåsidig
Bipolära syndrom	Sjukdomstillstånd som omfattar såväl episoder av förhöjt stämningsläge, ökad energi och aktivitet (mani eller hypomani) som episoder med sänkt stämningsläge, minskad energi och minskad aktivitet (depression)
Blindning	Maskering, åtgärder för att hemlighålla vissa centrala omständigheter i en undersökning tills den är avslutad och resultaten ska bearbetas. Viktigaste exemplet: i en blindad klinisk behandlingsprövning är det okänt vilka deltagare som får den ena eller den andra av de prövade behandlingsformerna. En viktig upplysning är vilka av parterna som uppgifterna har hållits hemlig för – deltagare, försöksledare, prövningspersonal och/eller statistiker
Cerebral	Från cerebrum, dvs hjärna
Depression	Ett sjukdomstillstånd med sänkt stämningsläge, minskad energi och minskad aktivitet

Degenerativ hjärnsjukdom	Sjukdom i hjärnan som bryter ned hjärnvävnaden. Den vanligaste degenerativa hjärnsjukdomen är Alzheimers sjukdom
Drop-out	Prövningsdeltagare som upphör att medverka i projektet, genom att t ex sluta ta prövningsläkemedlet och inte återkomma för uppföljning vid avtalad tid
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition, klassifikation av psykiatriska tillstånd
Dystymi	Sjukdomstillstånd med sänkt stämningsläge de flesta dagar under en period av minst två år som inte uppfyller kriterierna för egentlig depression
Egentlig depression	Sjukdomstillstånd med sänkt stämningsläge med sådan svårighetsgrad att den ger upphov till någon form av funktionsnedsättning
Epidemiologi	Vetenskaplig disciplin om sjukdomars utbredning
Evidens	Bevis för att ett visst förhållande gäller, vetenskaplig evidens
Evidensbaserad	Något som bedöms tyda på att ett visst förhållande gäller (av latinets evidentia ”tydlighet”). I termen evidensbaserad sjukvård är evidens det sammanvägda resultatet av systematisk insamlade och kvalitetsgranskade vetenskapliga observationer, vilka ska uppfylla bestämda krav på tillförlitlighet så att de sammantaget kan anses utgöra ”bästa tillgängliga bevis” i en viss fråga
Forest plot	Grafisk presentation av resultatet av en metaanalys

Förstämnings- syndrom	Sjukdomstillstånd med förhöjd eller sänkt sinnesstämmning
Generaliserbarhet	Hur resultaten i en studie kan appliceras på t ex människor i andra världsdelar
Hazard ratio (HR)	Statistiskt mått som över tid mäter hur ofta en händelse inträffar i en grupp jämfört med en annan grupp
Hypomani	Sjukdomstillstånd med förhöjt stämningsläge, som inte ger upphov till större funktionsnedsättning
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems, 10th revision. Klassifikation av sjukdomar enligt Världshälsoorganisationen
ITT-analyser	Intention to treat innebär att alla personer som randomiseras följs upp inom sin behandling oavsett om de fått tilldelad behandling eller inte
Kognitiv svikt	Störningar i kognitiv funktion, t ex nedsatt minne
Kohortstudie	En eller flera grupper av individer följs över en tidsperiod då såväl exponering som utfall mäts
Konfidensintervall, KI	Ett talintervall som med viss angiven sannolikhet innefattar det sanna värdet av t ex ett medeltal eller en oddskvot. Konfidensintervallet innehåller alla tänkbara värden som inte kan förkastas på grundval av föreliggande data. Vanligen anges övre och nedre gräns för ett konfidensintervall som har 95 procents sannolikhet
Mani	Sjukdomstillstånd med förhöjt stämningsläge som ger upphov till funktionsnedsättning

Metaanalys

Metod att göra en samlad bedömning av ett antal jämförande undersökningar genom att statistiskt sammanföra deras resultat. Genom omfattande litteraturundersökning anskaffas allt publicerat material inom det valda området. Ibland försöker man också skaffa fram opublicerade data. Hela materialet granskas, och uppställda inklusions- och exklusionskriterier avgör vilka undersökningar som ska accepteras. Metaanalysen redovisar samtliga resultat i form av ett jämförande resultatmått (t ex oddskvot) med tillhörande konfidensintervall samt, genom en statistisk sammanslagning av resultaten, ett samlat resultatmått med tillhörande konfidensintervall. Proceduren ger en överblick över tillgängliga resultat och deras samstämmighet (homogenitet). De summerade jämförelsemåtten ger en sammanfattande uppfattning om huruvida publikationerna visat att en metod är bättre än en annan metod (eller bättre än ingen åtgärd alls)

Multicenterstudie

Klinisk studie som utförts på flera medicinska centra

Oddsquot, OR

Odds ratio, OR, kvoten mellan två odds. Exempel: odds exponerade/icke exponerade bland personer med viss sjukdom dividerat med motsvarande odds bland friska. Oddsquoten er en uppfattning om hur starkt sambandet är mellan exponeringen och sjukdomen

Precision

Noggrannheten hos en klinisk mätmetod (t ex blodanalys): låg precision innebär stora slumpmässiga avvikelser från sanna värden

Prevalens	Sjukdomsförekomst: antalet personer som vid en viss tidpunkt har en viss sjukdom. Uttrycks t ex som antal sjuka per 1 000 personer eller som andel av hela landets befolkning
Publikationsbias	Snedvridning av publicerade resultat av studier orsakad av att undersökare, ibland också tidskriftsredaktörer, föredrar att publicera undersökningar som givit positivt resultat, t ex visat att en behandling har effekt. Studier som inte visat någon effekt blir till stor del okända, och bilden av behandlingens värde bli omotiverat gynnsam
Randomiserad	Sluppmässig fördelning av deltagarna mellan grupperna i en undersökning. Randomiseringen är förutsättningen för att man med statistiska metoder ska kunna bedöma sannolikheten för att undersökningens resultat uppkommit genom slumpens verkan. Randomiseringen har dessutom förutsättningar att fördela okända störfaktorer (confounders) lika mellan grupperna samt göra grupperna önskvärt jämförbara i sin sammansättning; slumpen kan dock åstadkomma vissa skillnader. Randomiseringen utförs t ex genom att en dator genererat en sluppmässig sekvens (randomiseringskod) som avgör till vilken av undersökningen olika grupper varje ny deltagare ska föras. Randomisering ger tillsammans med blindning skydd mot selektionsbias
Radom effects-modeller	Modell för hur studier skall viktas i en meta-analys (forrest-plots)

Screening	Engelska för sällning. Undersökning av en population för upptäckt av vissa icke diagnostiserade sjukdomar eller riskfaktorer för sjukdom. Exempel: allmän mammografiundersökning av kvinnor i vissa åldrar
Self-efficacy	Tron på den egna förmågan att utföra uppgifter och nå målet
Semistrukturerad intervju	Intervju där färdigformulerade frågor kan kompletteras med följdfrågor
Signifikant	Ett statistiskt mått på om en observation beror på slump eller inte
SMD	Standardized Mean Differences, mått som ofta används i metaanalyser
Somatisk	Kroppslig
Strukturerad intervju	Intervju består endast av färdigformulerade frågor
Subsyndromal depression	Term som anger när en persons depressionssymtom inte helt uppfyller kriterierna för diagnosen egentlig depression
Systematisk översikt	En översikt som avser en tydlig formulerad fråga och som använder systematiska och explicita metoder för att identifiera, välja ut och kritiskt bedöma relevanta studier som för att samla in och analysera uppgifter från dessa. Analysen görs ofta med hjälp av metaanalyser
Tröskelvärde	Ett gränsvärde som t ex skiljer mellan sjuk och frisk i ett test (eng. cut off)

Unilateral	Ensidig
Utfallsmått	Det mått på effekt eller tillförlitlighet som en klinisk studie avser att utvärdera
Validitet	I vilken grad testet mäter vad det är avsett att mäta. I ett frågeformulär ska frågorna vara relevanta för tillståndet, antalet frågor ska vara tillräckligt för att täcka in olika aspekter och frågorna ska tolkas på ett likartat sätt av dem som fyller i formuläret
Årstidsbunden depression	Återkommande sjukdomstillstånd med ett sänkt stämningsläge under en del av året, vanligen vintern

15. Personer som medverkat till rapporten

Projektets experter

Per Allard

Docent, överläkare, Institutionen för klinisk vetenskap, enheten för psykiatri, Umeå universitet och Psykiatriska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Gerhard Andersson

Professor, psykolog och psykoterapeut Institutionen för beteendevetenskap och lärande, Linköpings Universitet, Linköping; Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet, Stockholm

Anne Söderlund

Professor, Avdelningen för fysioterapi, Akademin för hälsa, vård och välfärd, Mälardalens högskola, Västerås/Eskilstuna

Anne Tham

Docent vid Institutionen för Klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet, leg.läk och specialist i psykiatri, Stockholm

Projektets kanslistöd

Göran Bertilsson (biträdande projektledare)

SBU, Stockholm

Harald Gyllensvärd (hälsoekonom)

SBU, Stockholm

Pia Johansson (hälsoekonom)

SBU, Stockholm

Ulf Jonsson (projektledare)
SBU, Stockholm

Therese Kedebring (projektadministratör)
SBU, Stockholm

Hanna Olofsson (informationsspecialist)
SBU, Stockholm

Externa granskare

Agneta Herlitz
Professor, Institutionen för Klinisk Neurovetenskap,
Karolinska Institutet, Stockholm

Lars von Knorring
Professor emeritus, Institutionen för Neurovetenskap, Psykiatri,
Uppsala universitet, Uppsala

Ingela Skärsäter
Professor i Omvårdnad, Högskolan i Halmstad, Halmstad

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

16. Referenser

1. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med* 2013;10:e1001547.
2. Chapman DP, Perry GS. Depression as a major component of public health for older adults. *Prev Chronic Dis* 2008;5:A22.
3. Copeland JR, Beekman AT, Dewey ME, Hooijer C, Jordan A, Lawlor BA, et al. Depression in Europe. Geographical distribution among older people. *Br J Psychiatry* 1999;174:312-21.
4. Pålsson SP, Ostling S, Skoog I. The incidence of first-onset depression in a population followed from the age of 70 to 85. *Psychol Med* 2001;31:1159-68.
5. Rovner BW, German PS, Brant LJ, Clark R, Burton L, Folstein MF. Depression and mortality in nursing homes. *JAMA* 1991;265:993-6.
6. Steffens DC, Skoog I, Norton MC, Hart AD, Tschanz JT, Plassman BL, et al. Prevalence of depression and its treatment in an elderly population: the Cache County study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:601-7.
7. SBU. Behandling av depressionssjukdomar: En systematisk litteraturoversikt Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) 2004; SBU-rapport nr 166/1. ISBN 91-87890-87-9.
8. SBU. SBU kommenterar: Fysisk träning vid depression 2013.
9. Elderkin-Thompson V, Kumar A, Bilker WB, Dunkin JJ, Mintz J, Moberg PJ, et al. Neuropsychological deficits among patients with late-onset minor and major depression. *Arch Clin Neuropsychol* 2003;18:529-49.
10. Lockwood KA, Alexopoulos GS, van Gorp WG. Executive dysfunction in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 2002;159:1119-26.
11. Alexopoulos GS, Borson S, Cuthbert BN, Devanand DP, Mulsant BH, Olin JT, et al. Assessment of late life depression. *Biol Psychiatry* 2002; 52:164-74.
12. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom 2010: stöd för styrning och ledning, Västerås; 2010.
13. Socialstyrelsen. Äldres behov av psykiatrisk vård och stöd. Stockholm: Socialstyrelsen 2012; Artikelnummer 2012-2-22.
14. Socialstyrelsen. Psykisk sjukdom bland äldre och behandling inom vården. Stockholm: Socialstyrelsen 2013; Artikelnr 2013-6-22.
15. Allard P, Gustafson L, Karlsson I, Björkstén KS. Äldrepsykiatri i Sverige måste utvecklas--inte avvecklas. Ny inventering visar dystra resultat. *Läkartidningen* 2009;106:36-9.

16. Nordenskjöld A. Kvalitetsregister ECT: Årsrapport 2013. 2014. burden: a clinical review. *JAMA* 2014; 311:1052-60.
17. Statistiska centralbyrån. Sveriges framtida befolkning 2013-2060. Artikelnummer: BE18SM1301 2013.
18. World Health Organisation. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10) Geneva, WHO; 1992.
19. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). 4th ed. . Washington D.C., American Psychiatric Association (APA); 1994.
20. SBU. Diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) 2012;SBU-rapport nr 212. ISBN 978-91-85413-52-2.
21. Wragg RE, Jeste DV. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1989;146: 577-87.
22. Ganguli M, Dodge HH, Mulsant BH. Rates and predictors of mortality in an aging, rural, community-based cohort: the role of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1046-52.
23. Sneed JR, Culang-Reinlieb ME. The vascular depression hypothesis: an update. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19:99-103.
24. Adelman RD, Tmanova LL, Delgado D, Dion S, Lachs MS. Caregiver 25. Socialstyrelsen. De mest sjuka äldre - Avgränsningar av gruppen. 2011; Artikelnr 2011-10-20.
26. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-56.
27. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381:752-62.
28. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:255-63.
29. Gobbens RJ, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. Toward a conceptual definition of frail community dwelling older people. *Nurs Outlook* 2010;58:76-86.
30. Shamliyan T, Talley KM, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res Rev* 2013;12:719-36.
31. Lyketsos CG, Weiller E, Katona C, Gorwood P. Are old-old patients with major depression more likely to relapse than young-old patients during continuation treatment with escitalopram? *BMC Geriatr* 2011;11:2.
32. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. 1 uppl.

- Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013. www.sbu.se/motodbok 2015.
33. Mitchell AJ, Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: A systematic review of comparative studies. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1588-1601.
 34. Heun R, Ahokas A, Boyer P, Gimenez-Montesinos N, Pontes-Soares F, Olivier V. The efficacy of agomelatine in elderly patients with recurrent major depressive disorder: a placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2013;74:587-94.
 35. Hewett K, Chrzanowski W, Jokinen R, Felgentreff R, Shrivastava RK, Gee MD, et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of extended-release bupropion in elderly patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2010;24:521-9.
 36. Kasper S, de S, Friis A. Escitalopram in the treatment of depressed elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:884-91.
 37. Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:215-23.
 38. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:900-9.
 39. Robinson M, Oakes TM, Raskin J, Liu P, Shoemaker S, Nelson JC. Acute and long-term treatment of late-life major depressive disorder: duloxetine versus placebo. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014; 22:34-45.
 40. Roose SP, Sackeim HA, Krishnan KR, Pollock BG, Alexopoulos G, Lavretsky H, et al. Antidepressant pharmacotherapy in the treatment of depression in the very old: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2004; 161:2050-9.
 41. Schatzberg A, Roose S. A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:361-70.
 42. Allard P, Gram L, Timdahl K, Behnke K, Hanson M, Sogaard J. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:1123-30.
 43. Bocksberger JP, Gachoud JP, Richard J, Dick P. Comparison of the efficacy of moclobemide and fluvoxamine in elderly patients with a severe depressive episode. *Eur Psychiatry* 1993;8:319-324.
 44. Karlsson I, Godderis J, Augusto De Mendonca L, Nygaard H, Simanyi M, Taal M, et al. A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients

- with or without mild to moderate dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:295-305.
45. Katona C, Bercoff E, Chiu E, Tack P, Versiani M, Woelk H. Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial. *J Affect Disord* 1999;55:203-13.
46. Kyle CJ, Petersen HE, Overo KF. Comparison of the tolerability and efficacy of citalopram and amitriptyline in elderly depressed patients treated in general practice. *Depress Anxiety* 1998;8:147-53.
47. Mazeh D, Shahal B, Aviv A, Zemishlani H, Barak Y. A randomized, single-blind, comparison of venlafaxine with paroxetine in elderly patients suffering from resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:371-5.
48. Banerjee S, Hellier J, Dewey M, Romeo R, Ballard C, Baldwin R, et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;378:403-11.
49. Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M, Miles Q, Steele CD, Munro C, et al. Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:737-46.
50. Magai C, Kennedy G, Cohen CI, Gomberg D. A controlled clinical trial of sertraline in the treatment of depression in nursing home patients with late-stage Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000;8:66-74.
51. Munro CA, Brandt J, Sheppard JM, Steele CD, Samus QM, Steinberg M, et al. Cognitive response to pharmacological treatment for depression in Alzheimer disease: secondary outcomes from the depression in Alzheimer's disease study (DIADS). *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:491-8.
52. Rampello L, Chiechio S, Nicoletti G, Alvano A, Vecchio I, Raffaele R, et al. Prediction of the response to citalopram and reboxetine in post-stroke depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;173:73-8.
53. Gorwood P, Weiller E, Lemming O, Katona C. Escitalopram prevents relapse in older patients with major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:581-93.
54. Klysner R, Bent-Hansen J, Hansen HL, Lunde M, Pleidrup E, Poulsen DL, et al. Efficacy of citalopram in the prevention of recurrent depression in elderly patients: placebo-controlled study of maintenance therapy. *Br J Psychiatry* 2002;181:29-35.
55. Reynolds CF, rd, Dew MA, Pollock BG, Mulsant BH, Frank E, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med* 2006;354:1130-8.
56. Wilson KC, Mottram PG, Ashworth L, Abou-Saleh MT. Older community residents with depression: long-term treatment with sertraline. Randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2003;182:492-7.
57. Cassano GB, Puca F, Scapicchio PL, Trabucchi M. Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive

- functions in depressed nondemented elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2002;396-402.
58. Finkel SI, Richter EM, Clary CM, Batar E. Comparative efficacy of sertraline vs. fluoxetine in patients age 70 or over with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999;7:221-7.
 59. Rocca P, Calvarese P, Faggiano F, Marchiaro L, Mathis F, Rivoira E, et al. Citalopram versus sertraline in late-life nonmajor clinically significant depression: A 1-year follow-up clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66:360-369.
 60. Schone W, Ludwig M. A double-blind study of paroxetine compared with fluoxetine in geriatric patients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:34S-39S.
 61. Gasto C, Navarro V, Marcos T, Portella MJ, Torra M, Rodamilans M. Single-blind comparison of venlafaxine and nortriptyline in elderly major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:21-6.
 62. Smeraldi E, Rizzo F, Crespi G. Double-blind, randomized study of venlafaxine, clomipramine and trazodone in geriatric patients with major depression. *Primary Care Psychiatry* 1998;4:189-95.
 63. Schifano F, Garbin A, Renesto V, De Dominicis MG, Trinciarelli G, Silvestri A, et al. A double-blind comparison of mianserin and maprotiline in depressed medically ill elderly people. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81:289-94.
 64. Jensen HV, Olafsson K, Lykke-Olesen L, Mork A, Geisler A, Arup P. Combining nortriptyline and lithium in elderly depressed patients: A double-blind, placebo-controlled study. *Lithium* 1992;3:259-262.
 65. Wilkinson DG, Holmes C. 'Prophylactic therapy with lithium in elderly patients with Unipolar major depression': Reply. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18.
 66. Waite J, Grundy E, Arie T. A controlled trial of antidepressant medication in elderly in-patients. In: *Int Clin Psychopharmacol*; 1986. p 113-26.
 67. Brenes GA, Williamson JD, Messier SP, Rejeski WJ, Pahor M, Ip E, et al. Treatment of minor depression in older adults: a pilot study comparing sertraline and exercise. *Aging Ment Health*. 2007;11:61-8.
 68. Brody BL, Field LC, Roch-Leveq AC, Moutier CY, Edland SD, Brown SI. Treatment of depression associated with age-related macular degeneration: a double-blind, randomized, controlled study. *Ann Clin Psychiatry* 2011;23: 277-84.
 69. Burrows AB, Salzman C, Satlin A, Noble K, Pollock BG, Gersh T. A randomized, placebo-controlled trial of paroxetine in nursing home residents with non-major depression. *Depress Anxiety* 2002;15:102-10.
 70. Culang ME, Sneed JR, Keilp JG, Rutherford BR, Pelton GH, Devanand DP, et al. Change in cognitive functioning following acute antidepressant

- treatment in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:881-8.
71. Evans M, Hammond M, Wilson K, Lye M, Copeland J. Treatment of depression in the elderly: effect of physical illness on response. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:1189-94.
 72. Evans M, Hammond M, Wilson K, Lye M, Copeland J. Placebo-controlled treatment trial of depression in elderly physically ill patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:817-24.
 73. Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, Smedegaard-Andersen L, Gylding-Sabroe J, Kristensen M, et al. A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:138-45.
 74. Wise TN, Wiltse CG, Iosifescu DV, Sheridan M, Xu JY, Raskin J. The safety and tolerability of duloxetine in depressed elderly patients with and without medical comorbidity. *Int J Clin Pract* 2007;61:1283-93.
 75. Wohlreich MM, Sullivan MD, Mallinckrodt CH, Chappell AS, Oakes TM, Watkin JG, et al. Duloxetine for the treatment of recurrent major depressive disorder in elderly patients: treatment outcomes in patients with comorbid arthritis. *Psychosomatics*. 2009;50:402-12.
 76. Heun R, Corral RM, Ahokas A, Nicolini H, Teixeira JM, Dehelean P. Efficacy of agomelatine in more anxious elderly depressed patients. A randomized, double-blind study vs placebo. *Eur Psychiatry* 2013;28.
 77. Altamura AC, De N, Guercetti G, Invernizzi G, Percudani M, Montgomery SA. Fluoxetine compared with amitriptyline in elderly depression: a controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Res* 1989;9:391-6.
 78. Altamura AC, Percudani M, Guercetti G, Invernizzi G. Efficacy and tolerability of fluoxetine in the elderly: a double-blind study versus amitriptyline. *Int Clin Psychopharmacol* 1989; 4 Suppl 1:103-6.
 79. Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ, Richter EM, Clary CM, Batzar E. Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *Am J Psychiatry* 2000;157:729-36.
 80. Dorman T. Sleep and paroxetine: a comparison with mianserin in elderly depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6 Suppl 4:53-8.
 81. Finkel SI, Richter EM, Clary CM. Comparative efficacy and safety of sertraline versus nortriptyline in major depression in patients 70 and older. *Int Psychogeriatr* 1999;11:85-99.
 82. Geretsegger C, Stuppaeck CH, Mair M, Platz T, Fartacek R, Heim M. Multi-center double blind study of paroxetine and amitriptyline in elderly depressed inpatients. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995;119:277-81.

83. Hutchinson DR, Tong S, Moon CA, Vince M, Clarke A. A double blind study in general practice to compare the efficacy and tolerability of paroxetine and amitriptyline in depressed elderly patients. In: *British Journal of Clinical Research*; 1991. p 43-57.
84. Hutchinson DR, Tong S, Moon CA, Vince M, Clarke A. Paroxetine in the treatment of elderly depressed patients in general practice: a double-blind comparison with amitriptyline. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6 Suppl 4:43-51.
85. Phanjoo AL, Wonnacott S, Hodgson A. Double-blind comparative multicentre study of fluvoxamine and mianserin in the treatment of major depressive episode in elderly people. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1991;83:476-479.
86. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GM, Jr., Mirtazapine vs. Paroxetine Study G. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10:541-50.
87. Rosenberg PB, Drye LT, Martin BK, Frangakis C, Mintzer JE, Weintraub D, et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18: 136-45.
88. National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (Alzheimer's Association).
89. Andersson G. Psykologisk behandling vid depression - teorier, terapimetoder och forskning. Stockholm, Natur och Kultur; 2012.
90. Thompson LW, Gallagher D, Breckenridge JS. Comparative effectiveness of psychotherapies for depressed elders. In: *J Consult Clin Psychol*. 1987. p 385-90.
91. Alexopoulos GS, Raue P, Arean P. Problem-solving therapy versus supportive therapy in geriatric major depression with executive dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11: 46-52.
92. Kiosses DN, Arean PA, Teri L, Alexopoulos GS. Home-delivered problem adaptation therapy (PATH) for depressed, cognitively impaired, disabled elders: A preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18: 988-98.
93. Gellis ZD, Kenaley BL, Ten Have T. Integrated telehealth care for chronic illness and depression in geriatric home care patients: the Integrated Telehealth Education and Activation of Mood (I-TEAM) study. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:889-95.
94. Gellis ZD, McGinty J, Horowitz A, Bruce ML, Misener E. Problem-solving therapy for late-life depression in home care: a randomized field trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:968-78.
95. Gellis ZD, Bruce ML. Problem solving therapy for subthreshold depression in home healthcare patients with cardiovascular disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:464-74.
96. Serrano JP, Latorre JM, Gatz M, Montanes J. Life review therapy using

- autobiographical retrieval practice for older adults with depressive symptomatology. *Psychol Aging* 2004;19:270-7.
97. Hsu YC, Wang JJ. Physical, affective, and behavioral effects of group reminiscence on depressed institutionalized elders in Taiwan. *Nurs Res* 2009;58: 294-9.
 98. Hyer L, Yeager CA, Hilton N, Sacks A. Group, individual, and staff therapy: an efficient and effective cognitive behavioral therapy in long-term care. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2008;23:528-39.
 99. Abraham IL, Neundorfer MM, Currie LJ. Effects of group interventions on cognition and depression in nursing home residents. *Nurs Res*. 1992;41: 196-202.
 100. Beutler LE, Scogin F, Kirkish P, Schretlen D, Corbishley A, Hamblin D, et al. Group cognitive therapy and alprazolam in the treatment of depression in older adults. *J Consult Clin Psychol*. 1987;550-6.
 101. Ekkers W, Korrelboom K, Huijbrechts I, Smits N, Cuijpers P, van der Gaag M. Competitive Memory Training for treating depression and rumination in depressed older adults: a randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2011; 49:588-96.
 102. Meeks S, Looney SW, Van Haitma K, Teri L. BE-ACTIV: a staff-assisted behavioral intervention for depression in nursing homes. *Gerontologist*. 2008;48:105-14.
 103. Serfaty MA, Haworth D, Blanchard M, Buszewicz M, Murad S, King M. Clinical effectiveness of individual cognitive behavioral therapy for depressed older people in primary care: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1332-40.
 104. Joling KJ, van H, H P, van't V-T, P J, van der H, et al. How effective is bibliotherapy for very old adults with sub-threshold depression? A randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19:256-65.
 105. Moss K, Scogin F, Di Napoli E, Presnell A. A self-help behavioral activation treatment for geriatric depressive symptoms. *Aging Ment Health* 2012;16:625-35.
 106. Addis ME, Martell CR. Ta makten över depressionen : förändra dina vanor - förbättra ditt liv. *Natur Kultur* 2007:1-203.
 107. Serrano S, J P, Latorre P, J M, Ros S, Navarro B, et al. Life review therapy using autobiographical retrieval practice for older adults with clinical depression. *Psicothema* 2012;24:224-9.
 108. Goncalves DC, Albuquerque PB, Paul C. Life review with older women: an intervention to reduce depression and improve autobiographical memory. *Aging Clin Exp Res* 2009;21:369-71.
 109. Preschl B, Maercker A, Wagner B, Forstmeier S, Banos RM, Alcaniz M, et al. Life-review therapy with computer supplements for depression in the elderly: a randomized controlled trial. *Aging Ment Health* 2012;16:964-74.
 110. Tsai YF, Wong TK, Tsai HH, Ku YC. Self-worth therapy for depressive symptoms in older nursing home residents. *J Adv Nurs* 2008;64:488-94.

111. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985;100:126-31.
112. American College of Sports Medicine (ACSM). ACSM's Resource Manual for Guidelines for Exercise Testing and Prescription.
113. NICE. Depression: the treatment and management of depression in adults (update). 2009.
114. Mummery WK, Kolt G, Schofield G, McLean G. Associations between physical activity and other lifestyle behaviors in older New Zealanders. *J Phys Act Health* 2007;4:411-22.
115. Spirduso W, Francis K, MacRae P. Physical dimensions of aging. Champaign, IL: Human Kinetics; 2005.
116. Katch VL. Exercise physiology - nutrition, energy and human performance; 2010.
117. McArdle W, Katch V. Exercise physiology: Nutrition, energy and human performance, Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
118. Lexell J, Taylor CC, Sjostrom M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J Neurol Sci* 1988;84:275-94.
119. Williams CL, Tappen RM. Exercise training for depressed older adults with Alzheimer's disease. *Aging Ment Health* 2008;12:72-80.
120. Sims J, Hill K, Davidson S, Gunn J, Huang N. Exploring the feasibility of a community-based strength training program for older people with depressive symptoms and its impact on depressive symptoms. *BMC Geriatr* 2006;6:18.
121. Tsang HW, Fung KM, Chan AS, Lee G, Chan F. Effect of a qigong exercise programme on elderly with depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:890-7.
122. Tsang HW, Tsang WW, Jones AY, Fung KM, Chan AH, Chan EP, et al. Psycho-physical and neurophysiological effects of qigong on depressed elders with chronic illness. *Aging Ment Health* 2013;17:336-48.
123. Cheng ST, Chow PK, Yu EC, Chan AC. Leisure activities alleviate depressive symptoms in nursing home residents with very mild or mild dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012;20:904-8.
124. van der Weele GM, de Waal MW, van den Hout WB, de Craen AJ, Spinhoven P, Stijnen T, et al. Effects of a stepped-care intervention programme among older subjects who screened positive for depressive symptoms in general practice: the PRO-MODE randomised controlled trial. *Age Ageing* 2012;41:482-8.
125. van't Veer-Tazelaar PJ, van Marwijk HW, Oppen v, van der Horst HE, Smit F, Cuijpers P, et al. Prevention

- of late-life anxiety and depression has sustained effects over 24 months: a pragmatic randomized trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19:230-9.
126. van't Veer-Tazelaar PJ, van Marwijk HW, Oppen v, van Hout HP, van der Horst HE, Cuijpers P, et al. Stepped-care prevention of anxiety and depression in late life: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:297-304.
 127. Fraser RM, Glass IB. Unilateral and bilateral ECT in elderly patients. A comparative study. *Acta Psychiatr Scand.* 1980;13-31.
 128. Gurland B. The impact of depression on quality of life of the elderly. *Clin Geriatr Med* 1992;8:377-86.
 129. Gallo JJ, Bogner HR, Morales KH, Post EP, Ten Have T, Bruce ML. Depression, cardiovascular disease, diabetes, and two-year mortality among older, primary-care patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13: 748-55.
 130. Waern M, Rubenowitz E, Wilhelmson K. Predictors of suicide in the old elderly. *Gerontology* 2003;49:328-34.
 131. Bonner LM, Lanto AB, Bolkan C, Watson GS, Campbell DG, Chaney EF, et al. Help-seeking from clergy and spiritual counselors among veterans with depression and PTSD in primary care. *J Relig Health* 2013; 52:707-18.
 132. Sherwood PR, Given CW, Given BA, von Eye A. Caregiver burden and depressive symptoms: analysis of common outcomes in caregivers of elderly patients. *J Aging Health* 2005;17:125-47.
 133. Martire LM, Schulz R, Reynolds CF, 3rd, Karp JF, Gildengers AG, Whyte EM. Treatment of late-life depression alleviates caregiver burden. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:23-9.
 134. Fors S, Lennartsson C, Agahi N, Parker MG, Thorslund M. Intervjustudie om de allra äldstas levnadsvillkor. Äldre har fått fler hälso-problem, men klarar vardagen bättre. *Läkartidningen* 2013;110:1403-5.
 135. Choi S, Lee S, Matejkowski J, Baek YM. The relationships among depression, physical health conditions and healthcare expenditures for younger and older Americans. *J Ment Health* 2014;23:140-5.
 136. Bhattarai N, Charlton J, Rudisill C, Gulliford MC. Prevalence of depression and utilization of health care in single and multiple morbidity: a population-based cohort study. *Psychol Med* 2013;43:1423-31.
 137. Bock JO, Luppá M, Brettschneider C, Riedel-Heller S, Bickel H, Fuchs A, et al. Impact of depression on health care utilization and costs among multimorbid patients--from the MultiCare Cohort Study. *PLoS One* 2014;9:e91973.
 138. von Knorring L, Akerblad AC, Bengtsson F, Carlsson A, Ekselius L. Cost of depression: effect of adherence and treatment response. *Eur Psychiatry* 2006;21:349-54.
 139. Sobocki P, Lekander I, Borgstrom F, Strom O, Runeson B. The economic

- burden of depression in Sweden from 1997 to 2005. *Eur Psychiatry* 2007; 22:146-52.
140. Ekman M, Granstrom O, Omerov S, Jacob J, Landen M. The societal cost of depression: evidence from 10,000 Swedish patients in psychiatric care. *J Affect Disord* 2013;150:790-7.
141. Socialstyrelsen. Läkemedel – statistik för år 2013. Socialstyrelsen, 2014. Tillgänglig 2014-11-07 på: <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2014/2014-3-1>. 2013.
142. Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. A comparison of individual and social time trade-off values for health states in the general population. *Health Policy* 2006;76:359-70.
143. Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Qual Life Res* 2001;10:621-35.
144. Sobocki P, Ekman M, Agren H, Krakau I, Runeson B, Martensson B, et al. Health-related quality of life measured with EQ-5D in patients treated for depression in primary care. *Value Health* 2007;10:153-60.
145. Banerjee S, Hellier J, Romeo R, Dewey M, Knapp M, Ballard C, et al. Study of the use of antidepressants for depression in dementia: The HTA-SADD trial- A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sertraline and mirtazapine. *Health Technol Assess* 2013;17:1-43.
146. Holman AJ, Serfaty MA, Leurent BE, King MB. Cost-effectiveness of cognitive behaviour therapy versus talking and usual care for depressed older people in primary care. *BMC Health Serv Res* 2011;11:33.
147. Bosmans JE, Dozeman E, van Marwijk HW, van Schaik DJ, Stek ML, Beekman AT, et al. Cost-effectiveness of a stepped care programme to prevent depression and anxiety in residents in homes for the older people: a randomised controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014;29:182-90.
148. TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket). Genomgången av läkemedel mot depression. 2008. Tillgänglig 2014-07-21 på: <http://www.tlv.se/lakemedel/omprovning-av-lakemedel/avslutade-omprovningar/depression/>
149. TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket). Beslut 187/2012. 2012. Tillgänglig 2014-07-21 på: <http://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/cymbalta1/>
150. Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Efficacy of treatment in older depressed patients: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. *J Affect Disord* 2012;141:103-15.
151. Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003491.
152. Mukai Y, Tampi RR. Treatment of depression in the elderly: a review of

- the recent literature on the efficacy of single- versus dual-action antidepressants. *Clin Ther* 2009;31:945-61.
153. Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N, Ameral VE, Nelson JC, Papakostas GI. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1660-8.
 154. Cole MG, Bellavance F. The prognosis of depression in old age. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997;5:4-14.
 155. Wiktorsson S, Runeson B, Skoog I, Ostling S, Waern M. Attempted suicide in the elderly: characteristics of suicide attempters 70 years and older and a general population comparison group. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:57-67.
 156. Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ* 2009;339:b2880.
 157. Erlangsen A, Conwell Y. Age-related response to redeemed antidepressants measured by completed suicide in older adults: a nationwide cohort study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014; 22:25-33.
 158. Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, Starkstein S. Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2003;160:1823-9.
 159. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L. Problem solving therapies for depression: a meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2007;22:9-15.
 160. Cuijpers P, van Straten A, Smit F, Andersson G. Is psychotherapy for depression equally effective in younger and older adults? A meta-regression analysis. *Int Psychogeriatr* 2009;21: 16-24.
 161. Bohlmeijer E, Smit F, Cuijpers P. Effects of reminiscence and life review on late-life depression: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18: 1088-94.
 162. Cuijpers P, Geraedts AS, van Oppen P, Andersson G, Markowitz JC, van Straten A. Interpersonal psychotherapy for depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2011;168:581-92.
 163. Cuijpers P, Karyotaki E, Pot AM, Park M, Reynolds CF, 3rd. Managing depression in older age: Psychological interventions. *Maturitas* 2014;79:160-9.
 164. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD004366.
 165. Bridle C, Spanjers K, Patel S, Atherton NM, Lamb SE. Effect of exercise on depression severity in older people: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2012;201:180-5.
 166. Lee IH, Park SY. Balance improvement by strength training for the elderly. *J Phys Ther Sci* 2013;25:1591-3.

167. Parmenter BJ, Raymond J, Dinnen P, Lusby RJ, Fiatarone Singh MA. High-intensity progressive resistance training improves flat-ground walking in older adults with symptomatic peripheral arterial disease. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1964-70.
168. World Health Organization. The global burden of disease : 2004 update. Geneva, WHO; 2008.
169. Bergdahl E, Allard P, Gustafson Y. Depression among the very old with dementia. *Int Psychogeriatr* 2011;23:756-63.
170. Nelson JC, Delucchi KL, Schneider LS. Moderators of outcome in late-life depression: a patient-level meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2013;170:651-9.
171. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet* 2005;365:1961-70.
172. Herrmann LL, Goodwin GM, Ebmeier KP. The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychol Med* 2007;37:1693-702.
173. Elderkin-Thompson V, Mintz J, Haroon E, Lavretsky H, Kumar A. Executive dysfunction and memory in older patients with major and minor depression. *Arch Clin Neuropsychol* 2006;21:669-76.
174. Beekman AT, de Beurs E, van Balkom AJ, Deeg DJ, van Dyck R, van Tilburg W. Anxiety and depression in later life: Co-occurrence and communality of risk factors. *Am J Psychiatry* 2000;157:89-95.
175. Cuijpers P, Reynolds CF, 3rd, Donker T, Li J, Andersson G, Beekman A. Personalized treatment of adult depression: medication, psychotherapy, or both? A systematic review. *Depress Anxiety* 2012;29:855-64.
176. Penninx BW, Beekman AT, Honig A, Deeg DJ, Schoevers RA, van Eijk JT, et al. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:221-7.
177. Frojd K, Hakansson A, Karlsson I, Molarius A. Deceased, disabled or depressed--a population-based 6-year follow-up study of elderly people with depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003;38:557-62.
178. Larson SL, Owens PL, Ford D, Eaton W. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke: thirteen-year follow-up from the Baltimore epidemiologic catchment area study. *Stroke* 2001;32:1979-83.
179. Mora MS, Nestoriuc Y, Rief W. Lessons learned from placebo groups in antidepressant trials. *Philos Trans R Soc B: Biol Sci* 2011;366:1879-1888.
180. Andrews G. Placebo response in depression: bane of research, boon to therapy. *Br J Psychiatry* 2001;178:192-4.
181. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002;287:1840-7.

182. Rief W, Nestoriuc Y, Weiss S, Welzel E, Barsky AJ, Hofmann SG. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J Affect Disord.* 2009;118:1-8.
183. Banerjee S, Hellier J, Romeo R, Dewey M, Knapp M, Ballard C, et al. Study of the use of antidepressants for depression in dementia: The HTA-SADD trial- A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sertraline and mirtazapine. *Health Technol Assess* 2013;17:1-43.