

Ökad kognitiv försämring med antidepressiva vid demens

Antidepressiva används ofta hos patienter med demenssjukdom vid samtidig förekomst av depression eller ångest. Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) rekommenderas generellt som förstahandsbehandling vid depression. Vid depression som en del av beteendemässiga och psykiatriska symtom vid demens (BPSD) förespråkar dock svenska riktlinjer (Janusinfo) i första hand icke-farmakologiska insatser. Denna rekommendation baseras på en nätverksmetaanalys som visade att andra strategier, såsom fysisk träning i kombination med social interaktion och kognitiv stimulering, alternativt kognitiv stimulering tillsammans med kolinesterashämmare, var mer effektiva än antidepressiva läkemedel.¹ Se Depressiva besvär vid demens kan minskas utan läkemedel – Janusinfo.se och SBU report Behandling av depression hos personer med demenssjukdom – qr-koder :

Tidigare forskning från vår grupp, baserad på

det Svenska Registret för Kognitiva/Demenssjukdomar (SveDem), visade att risken för nya psykiatriska diagnoser började öka redan tre år före demensdiagnos, jämfört med kontrollpersoner. Risken kulminerade veckan efter diagnosen och förblev förhöjd under de första fem åren efter diagnos² [Figur 1]. Psykiatriska symtom utgör både prodromala tecken och konsekvenser av demenssjukdom, och kan ha flera orsaker: den biologiska sjukdomsprocessen i hjärnan, de psykologiska följderna av diagnosen, nedsatt kognitiv funktion och förlust av autonomi. Depression är dessutom en känd riskfaktor för demens, vilket innebär att många patienter använder antidepressiva läkemedel redan flera år innan de får sin demensdiagnos.

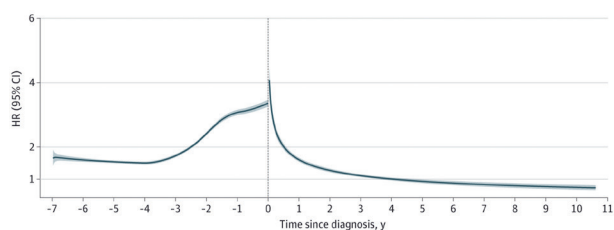
Antidepressiva kan påverka kognitionen. Tricykliska antidepressiva är tydligt antikolinerga och undviks därför vid demens, men även andra typer av antidepressiva kan ha mildare antikolinerga eller sederande effekter som kan försämra kognitiv funktion. Samtidigt finns viss evidens för att SSRI kan ha positiva effekter på



Janusinfo



SBU



Figur 1. Hazardkvoter (HR) och 95 % konfidensintervall (KI) för psykiatriska diagnoser före och efter demensdiagnos i en matchad kohortstudie i Sverige, 2000 till 2017. CC BY.

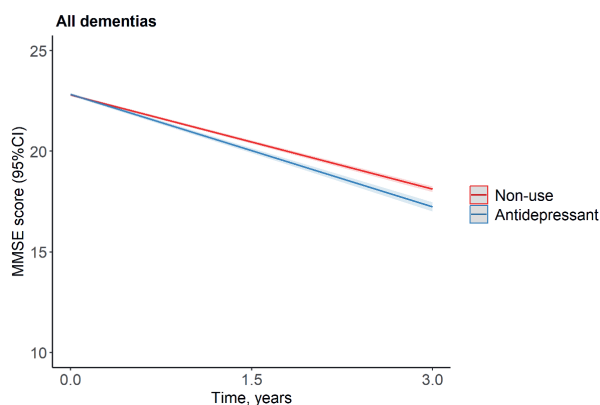
JAMA Netw Open. 2023;6(10):e2338080. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.38080

Alzheimers neuropatologi,³ eller bidra till att fördröja övergången till Alzheimers demens.⁴

Mot denna bakgrund undersökte vi om användning av antidepressiva var associerat med snabbare kognitiv försämring hos patienter med demenssjukdom i SveDem. Vi exkluderade patienter som använt antidepressiva innan den 6-månadersperiod som föregick

demensdiagnosen, för att undvika bias från redan existerande behandling. Antidepressiv användning behandlades som en tidsberoende exponering, det vill säga vi undersökte om antidepressiva förskrivits under de 6 månader som föregick varje uppföljning. Vi studerade även kumulativ dos för varje period. Vårt huvudsakliga utfall var försämring i Mini Mental State Examination (MMSE), med sekundära utfall demenssjukdom i sent skede (definierat som MMSE<10 vid uppföljning), fraktur eller död. Vi använde justerade linjära mixed models för att analysera sambandet mellan antidepressiv användning och kognitiv försämring (förändring i MMSE).

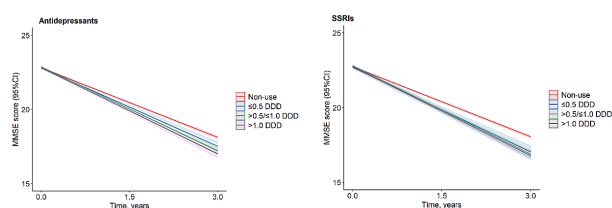
Totalt inkluderades 18 740 patienter i studien, varav 55 % var kvinnor. Medelåldern var 78,2 år (SD 7,4) och genomsnittlig MMSE var 22,1 (SD 4,3). Studien omfattade 80 737 personår av uppföljning, med ett genomsnitt på 4,2 år (SD 2,2) per patient. Under denna tid skedde 11 912 dispenseringsar av antidepressiva, och 4 271 patienter (22,8 %) behandlades. Användning av antidepressiva var associerat med snabbare kognitiv försämring ($\beta = -0,30$ poäng/år; 95 % KI, -0,39 till -0,21-[Figur 2])



Figur 2. Beräknade MMSE-förlopp från mixed modeller mellan användning av antidepressiva och icke-användning. Justerat för ålder, kön, diagnosår, demensstyp, MMSE-poäng vid diagnos, om patienten var ensamboende, vårdenhet, depression, fraktur, samsjuklighet och andra annan läkemedelsbehandling.

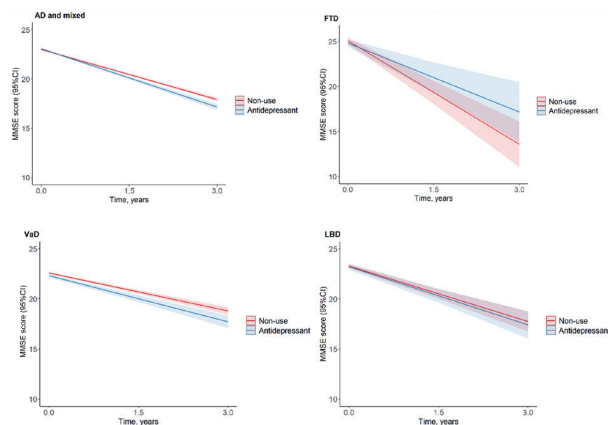
Detta var konsekvent mellan demensstyper, med undantag för Lewy body-demens (icke-signifikant skillnad med liten effektstorlek) och pannlobsdemens (frontotemporal demens-FTD), där antidepressiva verkade vara skyddande ($\beta = 1,28$ poäng/år; KI -0,11 till 2,66), [Figur 3].

De flesta patienter använde SSRI ($\beta = -0,39$ poäng/år; 95 % KI, -0,50 till -0,28). Sambandet var inte signifikant för SNRI, men antalet patienter var litet, vilket begränsar slutsatserna ($\beta = 0,24$; KI -0,29 till 0,77). Bland enskilda antidepressiva hade sertralín ($\beta = -0,25$; KI -0,43 till -0,06) och mirtazapín ($\beta = -0,19$; KI -0,34 till -0,04) minst negativ effekt. Jämfört med icke-användning var antidepressiv behandling associerat med högre risk för död (HR = 1,07; 95 % KI, 1,01-1,13) och frakturer (HR = 1,18; 95 % KI, 1,10-1,26). Det fanns en dos-respons effekt [Figur 4].



Figur 4. Beräknade MMSE-förlopp mellan användning av antidepressiva och icke-användning utifrån dos. Definierade dygnsdoser (DDD) fastställs av Världshälsoorganisationen (WHO), som definierar dem som ”den antagna genomsnittliga underhållsdosen per dag för ett läkemedel använt för sin huvudsakliga indikation hos vuxna.”

Studiens styrka är användningen av en stor nationell kohort med nästan perfekt täckning för läkemedelsförskrivning. Den största begränsningen är svårigheten att fastställa indikationen för behandlingen med antidepressiva, särskilt att skilja mellan egentlig depression och depressiva symtom vid BPSD, liksom nivån på depressionens svårighetsgrad. Effektstorlekarna var generellt små, förutom det skyddande sambandet för FTD, vilket bör leda till mer forskning. Mer oroande är dock den ökade risken för frakturer och död. En alternativ förklaring för våra resultat är att det är depressiva



Figur 3. Beräknade MMSE-förloppskurvor från mixed modeller mellan användning av antidepressiva och icke-användning uppdelat efter olika demenssjukdomar. Justerade resultat.

symptom i sig som förknippas med sämre utfall. För enskilda patienter med svåra symtom kan den kognitiva nettoeffekten av antidepressiv behandling vara positiv, eftersom depression i sig kan ha negativ kognitiv effekt. Vår studie stödjer dock användning av icke-farmakologiska behandlingar (eller kombination av kolinesterashämmare och kognitiv stimulering när det är indicerat) hos patienter med demenssjukdom och depressiva symtom.



Text SARA GARCIA PTACEK

MD, PhD, docent, NVS Karolinska Institutet och specialläkare, Kognitiv Mottagning, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
sara.garcia-ptacek@ki.se



Text MARIA ERIKSSON

Professor, NVS Karolinska Institutet och överläkare Tema Inflammation och Åldrande, Karolinska Universitetssjukhuset
maria.eriksson@ki.se

Artikel:

Mo M, Abzhandadze T, Hoang MT, Sacuiu S, Jurado PG, Pereira JB, Naia L, Kele J, Maioli S, Xu H, Eriksson M, Garcia-Ptacek S. Antidepressant use and cognitive decline in patients with dementia: a national cohort study. BMC Med. 2025 Feb 25;23(1):82. doi: 10.1186/s12916-025-03851-3. PMID: 39994788; PMCID: PMC11854023.

Jäv: inget att rapportera

Detta projekt har finansierats av Vetenskapsrådet, StratNeuro startanslag, Karolinska Institutets forskningsstiftelser, Emil och Wera Cornells stiftelse, Johanniterorden i Sverige, Sigurd och Elsa Goljes minne, Åke Wibergs stiftelse, U&L Angeby stiftelse, FORTE – Forskningsrådet för hälsa, arbetsliv och välfärd samt utlysningen ”New Innovative Roads” – ett privat initiativ från familjen Leif Lundblad med flera.

Licens för figur 2-4. CC by 4.0 Mo M, Abzhandadze T, Hoang MT, Sacuiu S, Jurado PG, Pereira JB, Naia L, Kele J, Maioli S, Xu H, Eriksson M, Garcia-Ptacek S. Antidepressant use and cognitive decline in patients with dementia: a national cohort study. BMC Med. 2025 Feb 25;23(1):82. doi: 10.1186/s12916-025-03851-3. PMID: 39994788; PMCID: PMC11854023.

Referenser

- Watt JA, et al. Comparative efficacy of interventions for reducing symptoms of depression in people with dementia: systematic review and network meta-analysis. *Bmj*. 2021;372:n532.
- Mo M, et al. Psychiatric Disorders Before and After Dementia Diagnosis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10):e2338080.
- Sheline YI, et al. An antidepressant decreases CSF A β production in healthy individuals and in transgenic AD mice. *Sci Transl Med*. 2014;6(236):236ra4.
- Bartels C, et al. Impact of SSRI Therapy on Risk of Conversion From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Dementia in Individuals With Previous Depression. *Am J Psychiatry*. 2018;175(3):232-41.