

Mirtazapin versus andre antidepressive lægemidler til behandling af depression – en gennemgang af et Cochranereview

Jens Knud Larsen

EVIDENSBASERET MEDICIN

Psykiatrisk Center
Ballerup

Behandling af depressioner er en af tidens største sundhedsmæssige udfordringer. Alene den psykofarmakologiske litteratur er overvældende, og man har ikke i nogen enkeltundersøgelse, metaanalyse eller noget review formået at skabe konsensus om behandlingen.

Der foreligger nu i et Cochranereview en helt frisk analyse af mirtazapins effekt og bivirkninger i forhold til andre antidepressiva [1]. Analysen omhandler i hovedsagen den akutte behandling, hvor data er analyseret efter to og seks ugers behandling med respons som det primære effektmål (mindst 50%'s reduktion af depressionsscore på den anvendte depressionsskala) og remission (klinisk helbredelse, f.eks. £ 7 på Hamiltons depressionsskala (HAM-D17) [2]).

I alt 29 randomiserede, kliniske undersøgelser, der omfattede 4.974 patienter, blev inkluderet. Ved den oprindelse analyse blev der fundet yderligere 45 studier, som var skrevet på kinesisk. Oversættelses-

arbejdet er stadig i gang, og kinesiske data indgår ikke i denne undersøgelse, men forventes publiceret senere [1].

Hovedparten af patienterne blev behandlet ambulant. I Cochraneanalysen er undersøgelserne ud over simpel registrering af effekt og bivirkninger gennemanalyseret med hensyn til heterogenitet i henhold til *intention to treat*-princippet og ved andre metoder, som skal forhindre fejltolkning af data [1].

SAMMENLIGNING MED TRICYKLISKE ANTIDEPRESSIVA

I ti undersøgelser blev effekt og bivirkninger af mirtazapin sammenlignet med effekt og bivirkninger af de tricykliske antidepressiva: amitriptylin, clomipramin, doxepin og nortriptylin, hvoraf tre af undersøgelserne omhandlede indlagte patienter. Samlet set var der efter hverken to uger eller seks uger statistisk signifikant forskel på effekten af mirtazapin og de forskellige tricykliske antidepressiva, og tilsvarende var bivirkningsprofilen og hyppigheden af dropouts også ret ensartet.

SAMMENLIGNING MED SELEKTIVE SEROTONINGENOPTAGELSESHÆMMERE

I 12 undersøgelser blev mirtazapin sammenlignet med følgende selektive serotoningenoptagelsehæmmere (SSRI)-antidepressiva: citalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin og fluvoxamin ved behandling af ambulante patienter. Efter to uger var mirtazapin signifikant mere effektivt end samtlige SSRI-antidepressiva, men der var ingen klar forskel hverken efter seks uger eller ved afslutning af vedligeholdelsesbehandlingen i de få studier, hvor data er registreret. Der var ingen forskel mellem grupperne med hensyn til dropouts. Bivirkninger som mundtørhed, vægtøgning og øget søvn var mest udtalt ved behandling med mirtazapin, mens kvalme, diare og seksuel dysfunktion sås hyppigere ved behandling med SSRI-antidepressiva.

SAMMENLIGNING MED ANDRE ANTIDEPRESSIVA

Kun i to undersøgelser har man sammenlignet mirtazapin med venlafaxin. Efter to uger havde signifikant flere af de mirtazapinbehandlede patienter opnået

TABEL 1

Resultater for effektstørrelser i placebokontrollerede undersøgelser med antidepressive lægemidler, hvor depressionsskalaerne HAM-D17 og HAM-D6 benyttes [10].

Studier	HAM-D17	HAM-D6
<i>Bech et al</i> , 2000		
Fluoxetin 20-60 mg	0,30	0,38
<i>Entsuah et al</i> , 2002		
Fluoxetin 20-60 mg	0,24	0,40
<i>Bech et al</i> , 2002		
Citalopram 20 mg	0,09	0,21
Citalopram 40 mg	0,39	0,51
<i>Bech et al</i> , 2004		
Escitalopram 10 mg	–	0,38
Escitalopram 20 mg	–	0,61
<i>Bech</i> , 2001		
Mirtazapin 15-60 mg	0,49	0,42
<i>Bech et al</i> , 2006		
Duloxetin 60 mg	0,46	0,51
Duloxetin 120 mg	0,49	0,57

– = ingen data.



ABSTRACT

Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression – intervention review

Watanabe N¹, Omori IM², Nakagawa A³, Cipriani A⁴, Barbui C⁴, Churchill R⁵, Furukawa TA⁶

- 1) Department of Psychiatry & Cognitive-Behavioral Medicine, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan
- 2) Department of Psychiatry, Toyokawa City Hospital, Aichi, Japan
- 3) Department of Psychiatry, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan
- 4) Department of Public Health and Community Medicine, Section of Psychiatry and Clinical Psychology, University of Verona, Verona, Italy
- 5) Academic Unit of Psychiatry, School of Social and Community Medicine, University of Bristol, Bristol, UK. 6) Department of Health Promotion and Human Behavior, Kyoto University Graduate School of Medicine / School of Public Health, Kyoto, Japan

Contact address: *Norio Watanabe*, Department of Psychiatry & Cognitive-Behavioral Medicine, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Kawasumi 1, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya, Aichi, 467-8601, Japan
norio_w@med.nagoya-cu.ac.jp

Editorial group: Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis Group.

Publication status and date: New, published in Issue 12, 2011.

Review content assessed as up-to-date: 1 July 2011.

Citation: Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, Furukawa TA. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 12. Art. No.: CD006528. DOI: 10.1002/14651858.CD006528.pub2.

Copyright © 2011 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

BACKGROUND

Mirtazapine has a unique mechanism of antidepressive action and is one of the commonly used antidepressants in clinical practice.

OBJECTIVES

The aim of the present review was to assess the evidence on the efficacy and acceptability of mirtazapine compared with other antidepressive agents in the acute-phase treatment of major depression in adults.

SEARCH METHODS

We searched the Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis review group's specialised register (CCDANCTR), which includes relevant randomised con-

trolled trials from the following bibliographic databases: The Cochrane Library (all years to April 2011), EMBASE, (1980 to July 2011) MEDLINE (1950 to July 2011) and PsycINFO (1974 to July 2011). Reference lists of the reports of relevant studies were checked and experts in the field contacted. The review was not limited to English-language articles.

SELECTION CRITERIA

Randomised controlled trials (RCTs) allocating participants with major depression to mirtazapine versus any other antidepressive agent.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Two authors independently checked eligibility and extracted data on an intention-to-treat basis. The primary outcome was response to treatment. The secondary outcomes included dropouts and individual adverse events.

Meta-analyses were conducted using the random-effects model.

MAIN RESULTS

A total of 29 RCTs (n = 4974), mostly following up the participants for six weeks in outpatient clinics and inadequately reporting the risk of bias, were included. In comparison with tricyclic antidepressants (10 trials, n = 1553) there was no robust evidence to detect a difference between mirtazapine and tricyclics in terms of response at two weeks (odds ratio (OR) 0.85, 95% confidence interval (CI) 0.64 to 1.13) or at the end of acute-phase treatment (at 6 to 12 weeks) (OR 0.89, 95% CI 0.72 to 1.10). In comparison with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (12 trials, n = 2626) mirtazapine was significantly more effective at two weeks (OR 1.57, 95% CI 1.30 to 1.88) and at the end of acute-phase treatment (OR 1.19, 95% CI 1.01 to 1.39). Mirtazapine was significantly more effective than a serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor (venlafaxine only, two trials, n = 415) at two weeks (OR 2.29, 95% CI 1.45 to 3.59) and at the end of acute-phase treatment (OR 1.53, 95% CI 1.03 to 2.25).

In terms of dropouts, there was no robust evidence to detect a difference between mirtazapine and other antidepressants. Mirtazapine was more likely to cause weight gain or increased appetite and somnolence than SSRIs but less likely to cause nausea or vomiting and sexual dysfunction.

AUTHORS' CONCLUSIONS

Some statistically significant and possibly clinically meaningful differences between mirtazapine and other antidepressive agents were found for the acute-phase treatment of major depression. Mirtazapine is likely to have a faster onset of action than SSRIs during the acute-phase treatment. Dropouts occur similarly in participants treated with mirtazapine and those treated with other antidepressants, although the adverse event profile of mirtazapine is unique.

fuld remission, men efter seks ugers behandling var der ikke længere statistisk signifikant forskel i remissionsraten mellem de to antidepressiva.

COCHRANEANALYSENS RESUME OG KONKLUSION

Klinisk helbredelse sås efter seks uger hos 847 (36,6%) af de 2.316 patienter, som blev behandlet med mirtazapin. Selv om mirtazapin efter to uger viste sig mere effektivt end SSRI- og selektive noradrenalinoptagelseshæmmer-antidepressiva, var der efter seks ugers behandling ingen sikker forskel mellem grupperne.

Det påpeges, at de undersøgte patientgrupper ikke nødvendigvis er repræsentative for den samlede

population af depressive patienter. Således var indlagte patienter og ældre depressive patienter underrepræsenterede. Endvidere var der i næsten alle undersøgelser mange dropouts tidligt i forløbet (totalt og som følge af bivirkninger, men ikke som følge af manglende effekt), hvilket har svækket analysen af effekten [1].

Som en af styrkerne ved Cochraneanalysen anføres det, at der i forbindelse med de statistiske analyser af depressionens sværhedsgrad er fastsat ensartede grænseværdier for remission og respons, og at analyserne foretages ved anvendelse af anerkendte depressionsskalaer. Som begrænsninger anføres, at bias gennem påvirkning fra medicinalindustrien i flere af

undersøgelserne ikke er udelukket. Dernæst at undersøgelsesperioden på seks uger måske er for kort til at finde en forskel i effekten mellem de forskellige antidepressiva og navnlig til at opdage bivirkninger, som måtte optræde sent i behandlingsforløbet.

Samlet konkluderes det, at der ved valg af antidepressivum bør fokuseres på, hvad der passer den enkelte patient bedst. Hvilket vil sige, at man bør tage hensyn til bivirkningsprofilen, eftersom den antidepressive effekt efter seks ugers behandling stort set er ens for alle de undersøgte antidepressiva. Der fremsættes endvidere et ønske om randomiserede kliniske undersøgelser, som gennemføres uafhængigt af økonomiske interesser [1].

DISKUSSION

Danish University Antidepressant Group (DUAG) har netop gennemført sådanne økonomisk uafhængige kliniske undersøgelser, som efterlyses i Cochraneanalysen [3-5]. I DUAG-undersøgelserne fandt man i tre forskellige studier, som omfattede indlagte patienter, at clomipramin var mere effektivt end citalopram, paroxetin og moclobemid. En senere analyse af data viste, at 75% af de indlagte patienter opfyldte kriterierne for melankoliformt syndrom i modsætning til 40% i en population af ambulante patienter fra tre andre undersøgelser.

Den antagelse er derfor fremsat, at dette kunne være forklaringen på, at tricykliske antidepressiva hos indlagte patienter muligvis er mere effektive end SSRI-antidepressiva [6]. En metaanalyse fra 2000 understøtter, at tricykliske antidepressiva hos indlagte patienter synes at være mere effektive end SSRI-antidepressiva [7].

DUAG har ikke gennemført sammenlignende undersøgelser med mirtazapin som det ene referencestof. Derimod foreligger der et hollandsk arbejde, som i en sammenlignende undersøgelse af imipramin over for mirtazapin hos indlagte patienter fandt imipramin mere effektivt end mirtazapin [8]. Dette arbejde er ikke medtaget i Cochraneanalysen med den begrundelse, at det drejer sig om et review af andre studier [1], hvilket ikke er korrekt [8]. Endvidere har den medicinske direktør for producenten af mirtazapin, Organon, anerkendt eksistensen af dette hollandske arbejde ved at kritisere det i en kommentar, hvor der især peges på, at det hollandske arbejde omhandler en heterogen patientpopulation, at den antidepressive behandling ikke var plasmamonitoreret – underforstået, at plasmamonitorering er bedre – at mirtazapin i andre undersøgelser har vist sig ligeværdigt med andre tricykliske antidepressiva end imipramin, og at responsraten for både mirtazapin og imipramin er lav [9].

Hvad angår det valgte psykometriske instrument har man i en nyere analyse påvist, at man ved brug af den almindeligt anvendte depressionsskala, HAM-D17, overestimerer effekten af mirtazapin og underestimerer effekten af SSRI-antidepressiva, og at skalaen er mindre egnet, når man skal finde forskelle mellem disse antidepressiva [10]. Ved anvendelse af subskalaen HAM-D6 er der som vist i **Tabel 1** fundet en lavere effektstørrelse af mirtazapin end af 40 mg citalopram i placebokontrollerede undersøgelser, hvorimod man har fundet en højere ved anvendelse af HAM-D17 på grund af søvneffekten [10].

KORRESPONDANCE: Jens Knud Larsen, Psykiatrisk Center Ballerup, Maglevænget 2, 2750 Ballerup. E-mail: jens.knud.larsen@regionh.dk

ANTAGET: 24. august 2012

FØRST PÅ NETTET: 22. oktober 2012

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

TAKSIGELSER: Per Bech og Lars Gram takkes for værdifulde råd i forbindelse med manuskriptets udarbejdelse

LITTERATUR

1. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(12):CD006528.
2. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960;23:56-62.
3. Danish University Antidepressant Group. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. *Psychopharmacology* 1986;90:131-8.
4. Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 1990;18:289-99.
5. Danish University Antidepressant Group. Moclobemide: a reversible MAO-A inhibitor showing weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 1993;28:105-16.
6. Stage KB, Bech P, Gram LF et al. Are in-patients depressives more often of the melancholic subtype? *Acta Psychiatr Scand* 1998;98:432-6.
7. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000;58:19-36.
8. Bruijn JA, Moleman P, Mulder PGH et al. A double-blind, fixed blood-level study comparing mirtazapine with imipramine in depressed in-patients. *Psychopharmacology* 1996;127:231-7.
9. Pinder RM, Zivkov M. Imipramine and mirtazapine are less effective than expected. *Psychopharmacology* 1997;129:297-8.
10. Bech P. Is the antidepressive effect of second-generation antidepressants a myth? *Psychol Med* 2010;40:181-6.