

Reactie op 'Dosisverhoging van SSRI's bij depressie; niet aan te bevelen in richtlijnen'

Met veel interesse volg ik het onderzoek van Ruhé e.a., waarvan onlangs een samenvatting in dit tijdschrift verscheen (Ruhe e.a. 2010). De auteurs concluderen uit hun eigen onderzoek en de literatuur dat dosisverhoging niet werkzaam is bij patiënten met een depressie die niet op een standaarddosis van een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) reageren. Ruhé e.a. hebben elegant onderzoek uitgevoerd, maar hun conclusies gaan te ver. Er zijn te veel onzekerheden om zo stellig te zijn.

Het onderzoek is voortijdig beëindigd vanwege futiliteit. Helaas kunnen de auteurs daarvoor geen subgroepen identificeren waarbij dosisverhoging wellicht toch effectief is, zoals zij zelf stellen. In een andere publicatie over hun onderzoek identificeren ze zelf zo'n subgroep: patiënten met het L(A)/L(A)-genotype van de serotonine-transporter (SERT; Ruhe e.a. 2009b).

Een belangrijk argument van de auteurs is dat de bezettingsgraad van de SERT niet toeneemt bij dosisverhoging. Dat argument is echter niet erg valide, omdat de gebruikte *single photon emission-CT (SPECT)*-techniek erg onnauwkeurig is. Dat wordt geïllustreerd door het feit dat heel wat patiënten een bezetting boven de 100% vertonen, tot wel 120%. Dit is een logische onmogelijkheid, veroorzaakt door de onnauwkeurigheid van de techniek. Dit ondergraaft ook een ander argument van de auteurs. Zij weerleggen de mogelijkheid dat in sommige gevallen de bezettingsgraad van de SERT aanzienlijk toe zou kunnen nemen met het argument dat ze geen relatie vinden tussen de serumconcentratie van paroxetine en de SERT-bezetting, noch tussen SERT-bezetting en klinische respons.

Verder stellen Ruhé e.a. dat de klinische bevindingen zowel in hun huidige, als in een eerder onderzoek, geen effectiviteit van dosisverhoging laten zien. Dat klinkt heel anders dan de conclusie in een overzichtsartikel dat zij eerder

publiceerden: 'Dose escalation of SSRIs is equivocally supported by evidence of randomised controlled trials; methodological difficulties in the studies may account for this lack of evidence' (Ruhe e.a. 2006).

De auteurs schrijven dat hogere doses zelfs mensen eerder kunnen doen stoppen met de behandeling vanwege bijwerkingen. Hun eigen onderzoek bewijst echter het tegendeel. In de groep met dosisverhoging was de uitval significant lager dan in die zonder dosisverhoging (3,3 versus 26,7%; $p = 0,03$; Ruhe e.a. 2009a).

De auteurs concluderen ten slotte dat bij onvoldoende respons op een standaarddosering van een SSRI na 6 weken men beter óf nog 4-6 weken kan doorbehandelen óf naar een ander antidepressivum kan switchen. Op basis van hun eigen onderzoek valt deze conclusie te amenderen: in geval van 4-6 weken doorbehandelen kan men beter ook de dosis verhogen, omdat dan de uitval kleiner is. En dat ondanks de toename van bijwerkingen.

Het onderzoek naar de relatie tussen dosis en effectiviteit van SSRI's laat zien dat we bescheiden moeten zijn met de conclusies uit gecontroleerd onderzoek. De externe validiteit blijft een groot probleem, ook als de onderzoekers bijzonder hun best doen om die te bewaken, zoals Ruhé e.a. hebben gedaan.

Alle onderzoek tot nu toe rechtvaardigt dan ook niet dat in richtlijnen dosisverhoging niet wordt aanbevolen, maar evenmin dat het wel wordt aanbevolen. In de richtlijnen voor behandeling van depressie hoort te staan dat conclusies niet eenduidig zijn, hoort men aan te geven wat wel en wat niet bewezen is en wat alternatieven voor dosisverhoging zijn.

LITERATUUR

- Ruhe HG, Booi J, van Weert HC, Reitsma JB, Franssen EJ, Michel MC, e.a. Dosisverhoging van SSRI's bij depressie; niet aan te bevelen in richtlijnen. *Tijdschr Psychiatr* 2010; 52: 615-25.
- Ruhe HG, Booi J, van Weert HC, Reitsma JB, Franssen EJ, Michel MC, e.a. Evidence why paroxetine dose escalation is not effective in major depressive disorder: a randomized controlled trial with

assessment of serotonin transporter occupancy. *Neuropsychopharmacol* 2009a; 34: 999-1010.

Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: systematic review. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 309-16.

Ruhe HG, Ooteman W, Booij, Michel MC, Moeton M, Baas F, e.a. Serotonin transporter gene promoter polymorphisms modify the association between paroxetine serotonin transporter occupancy and clinical response in major depressive disorder. *Pharmacogenet Genomics* 2009b; 19: 67-76.

AUTEUR

P. MOLEMAN is farmacoloog en directeur van Moleman Psychopharmacology te Amerongen.

Correspondentieadres: P. Moleman, Moleman Psychopharmacology, Burg. Jhr. H. v. d. Boschstraat 11, 3958 CA Amerongen. E-mail: molpsy@xs4all.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

TITLE IN ENGLISH Reaction on 'Dose-escalation of ssris in major depressive disorder. Should not be recommended in current guidelines'

ANTWOORD aan Moleman

Graag willen wij collega Moleman bedanken voor zijn inhoudelijke reactie op ons artikel. In zijn brief twijfelt hij aan de correctheid van onze conclusies. Verwoordt hij daarmee de twijfel over onze aanbeveling zoals die bij meerdere collega's bestaat? Velen van ons hebben immers in het verleden gemerkt dat een individuele patiënt(e) na een dosisverhoging van een SSRI alsnog verbeterde. Het probleem is echter dat placebohogingen niet worden voorgeschreven. Ons onderzoek laat zien dat zowel placebohoging als daadwerkelijke verhoging van een SSRI kan leiden tot een respons bij ongeveer 35% van de patiënten.

Het eerste bezwaar van Moleman betreft de onnauwkeurigheid van de SPECT-metingen. Deze laten zien dat een dosisverhoging met

paroxetine geen significante toename van de bezetting van de serotoninetransporter oplevert. De bezetting van de serotoninetransporter door paroxetine in midbrain of thalamus wordt berekend door een ratio (bezetting =

$$\frac{\text{bindingscapaciteit}_{\text{begin}} - \text{bindingscapaciteit}_{\text{na behandeling}}}{\text{bindingscapaciteit}_{\text{begin}}}$$

van een ratio (bindingscapaciteit op een meetmoment =

$$\frac{\text{ligandopname}_{\text{regio}} - \text{ligandopname}_{\text{referentie}}}{\text{ligandopname}_{\text{referentie}}}$$

te bepalen (Ruhe e.a. 2009a). Hierbij gaat het om lage ligandbindingen en is de bezetting hoog, hetgeen kleine meetfouten uitvergroot. Bij 11/137 (8%) berekeningen van de bezetting was de bezetting > 100%. Desondanks is ¹²³I-β-CIT-SPECT een gevalideerde methode om op deze wijze bezetting van serotoninetransporters te kwantificeren (De Win e.a. 2005). Daarnaast zijn er geen gronden te bedenken waarom de meetfout in kwestie een systematische is (bijv. alleen bij placebohoging). Voor een juiste indruk van de veranderingen in bezettingsgraad vóór en ná dosisverhoging kan men dus kijken naar de gemiddelden van de bezetting (figuur 3A; p. 620). Deze verschillen in gemiddelde bezetting zijn zeer klein. Samenvattend is de geringe onnauwkeurigheid in de SPECT-metingen naar onze mening geen reden om te twijfelen aan het uitblijven van veranderingen in bezettingsgraad bij een verhoging van de standaarddosering.

Als tweede punt noemt Moleman dat wij zelf een subgroep zouden aangeven die gebaat zou kunnen zijn bij dosisverhoging. In de publicatie waarnaar verwezen wordt, laten wij inderdaad zien dat *alleen* bij patiënten met het L_A/L_A-polymorfisme in het serotoninetransporterpromotor-gen (5-HTTLPR) een significante relatie lijkt te bestaan tussen het percentage bezetting en de daling van de score op de Hamilton-depressie-

schaal (HDRS₁₇; Ruhe e.a. 2009b). Echter, dit betreft een analyse over de eerste 6 weken van de behandeling. In dit deel van de studie gebruikten alle patiënten 20 mg paroxetine per dag. Voor de duidelijkheid: wij vonden hierbij *geen* significante verandering van de relatie tussen plasmapiegel en bezetting door het 5-HTTLPR-polymorfisme, zoals Moleman suggereert. Omdat het 5-HTTLPR-gen het aantal transporters beïnvloedt en niet de binding van SSRI's aan de transporter, is een verandering van de relatie tussen plasmapiegel en bezetting farmacologisch ook niet te verwachten. De aantallen gerandomiseerde patiënten die een verhoging kregen, waren – zoals aangegeven – te klein om dergelijke genetische analyses met voldoende power te herhalen. Wij vonden dan ook *geen* significante interactie door het 5-HTTLPR-gen in de tweede 6 weken van de studie (ongepubliceerde data).

Het derde punt van Moleman is dat door het significant hogere aantal uitvallers in de placebo-verhogingsgroep dosisverhoging mogelijk toch zinvol is. Het belang van dit verschil betreft een methodologisch aspect: bij te snelle dosisverhoging zou men als gevolg van meer bijwerkingen eventueel patiënten met een echte dosisverhoging vroeg in de studie laten uitvallen, met een nadelig effect voor de echte dosisverhoging als gevolg (Baker & Woods 2003). De conclusie moet zijn dat dit niet gebeurde in onze studie, hetgeen de interne validiteit versterkt.

Het lijkt ons klinisch moeilijk te verdedigen om bij een behandeling de dosering te verhogen (en meer bijwerkingen te genereren), alleen omdat de patiënten dan de pillen tenminste blijven gebruiken, terwijl de kans op een respons er niet groter door wordt. Juist die (interne) validiteit in eerdere studies was een reden voor ons om te twijfelen aan het bewijs voor dosisverhoging (Ruhe e.a. 2006), hetgeen we in ons artikel ook noemden (p. 621). Wij wilden deze twijfel in het belang van goede bewijsvoering nader onderzoeken, terwijl andere auteurs in 2005 al voorstelden dosisverhoging van SSRI's af te schaffen (Adli e.a. 2005).

Ondanks de argumenten die Moleman aan-

voert, vinden wij, met de huidige kennis en gepaste bescheidenheid, dat het niet te ver gaat om de aanbeveling over dosisverhoging van SSRI's weg te laten uit richtlijnen voor de behandeling van unipolaire depressies.

LITERATUUR

- Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 387-400.
- Baker CB, Woods SW. Is there a SSRI dose response in treating major depression? The case for re-analysis of current data and for enhancing future study design. *Depress Anxiety* 2003; 17: 10-8.
- Ruhé HG, Booij J, van Weert HC, Reitsma JB, Franssen EJJ, Michel MC, e.a. Evidence why dose-escalation of paroxetine in major depressive disorder is not effective: a 6-week, randomized-controlled trial with assessment of serotonin transporter occupancy. *Neuropsychopharmacology* 2009a; 34: 999-1010.
- Ruhé HG, Huysen J, Swinkels JA, Schene AH. Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: Systematic review. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 309-16.
- Ruhé HG, Ooteman W, Booij J, Michel MC, Moeton M, Baas F, e.a. Serotonin transporter gene promoter polymorphisms modify the association between paroxetine serotonin transporter occupancy and clinical response in major depressive disorder. *Pharmacogenet Genomics* 2009b; 19: 67-76.
- Win MM de, Habraken JB, Reneman L, van den Brink W, den Heeten GJ, Booij J. Validation of [¹²³I]b-CIT SPECT to assess serotonin transporters in vivo in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover study with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 996-1005.

AUTEURS

H.G. RUHÉ is psychiater-epidemioloog, Zorgprogramma Stemningsstoornissen, afdeling Psychiatrie Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam (AMC UvA), Amsterdam.

J. BOOIJ is nucleair geneeskundige, afdeling Nucleaire Geneeskunde AMC UvA, Amsterdam.

H.C. VAN WEERT is huisarts, afdeling Huisartsgeneeskunde AMC UvA, Amsterdam.

J.B. REITSMA is arts-epidemioloog, afdeling Klinische Epidemiologie, Biostatistiek en Bio-informatica, AMC UvA, Amsterdam.

E.J. FRANSSEN is ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Apotheek en Klinische Farmacologie, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

M.C. MICHEL is farmacoloog, afdeling Farmacologie en Farmacotherapie, AMC UvA, Amsterdam.

A.H. SCHENE is hoogleraar psychiatrie, Zorgprogramma Stemmingsstoornissen, afdeling Psychiatrie AMC UvA, Amsterdam.

Correspondentieadres: dr. H.G. Ruhé, PA1.192. Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 5, 1105 AZ Amsterdam.

E-mail: H.G.Ruhe@amc.uva.nl.

Reactie op 'Ondergebruik van ggz door jeugd van niet-Nederlandse herkomst; voorbij een statistisch verband'

In het septembernummer werd een korte bijdrage van onze hand geplaatst (Boon e.a. 2010) waarin wij op grond van ons onderzoek in Den Haag concludeerden dat het gebruik van de jeugd-ggz sterk bepaald wordt door etnische (of culturele) factoren en nauwelijks door sociaaleconomische factoren (gemiddeld inkomen per wijk). Wij waren blij dat de redactie bereid was onze bijdrage te plaatsen omdat we graag de lezersgroep van dit tijdschrift willen doordringen van het feit dat de jeugd-ggz, wil zij goede zorg bieden aan ALLE kinderen en adolescenten die dat nodig hebben, een fikse cultuurkloof moet overwinnen. Ons artikel werd geplaatst met commentaar van collega Veling (2010). Wij willen hier graag kort op reageren, omdat bij de lezers de indruk kan zijn ontstaan dat we een aantal belangrijke zaken niet hebben onderzocht.

Veling vindt het jammer dat we geen onderscheid maken tussen migranten uit westerse en niet-westerse landen. Dit is inderdaad belangrijk en we maakten dit onderscheid wel degelijk in ons onderzoek. Binnen het aantal woorden van een

korte bijdrage was het echter niet mogelijk hier op in te gaan. Achteraf gesproken is dat jammer, omdat dit ook Velings zorgen over ecologische fouten in ons werk had kunnen wegnemen. Hij geeft als voorbeeld van zo'n fout dat de gepresenteerde gegevens niet uitsluiten dat in 'witte wijken' juist de niet-Nederlandse jeugd relatief vaker in zorg is. Dit hebben we onderzocht en het bleek inderdaad het geval te zijn, maar alleen bij migrantenkinderen van westerse herkomst. Deze groep bleek echter een uitzondering vergeleken met de niet-westerse jongeren (die ook in de 'witte wijken' minder vaak in zorg waren) en de westerse migrantenkinderen in andere meer gekleurde wijken. Nadere analyses lieten zien dat de cijfers van deze uitzonderlijke groep onze conclusie niet ondergroeven.

Ook geeft Veling aan dat verdere verdieping gewenst is om tot een oplossing van het probleem te komen. Dit is inderdaad belangrijk en we hadden graag een aanzet daartoe in ons oorspronkelijke artikel opgenomen.

We hebben hier uitgebreid over geschreven in het artikel 'Haagse jongeren en GGZ gebruik: de invloed van de directe woonomgeving op het hulpzoekgedrag bij psychiatrische problematiek', dat in het novembernummer van het tijdschrift *Cultuur Migratie Gezondheid (CMG)* verschijnt. We hopen dat Veling en anderen kennis zullen nemen van dit artikel. Omdat we niet verwachten dat alle lezers van het *Tijdschrift voor Psychiatrie* ook dit artikel onder ogen zullen krijgen, geven we kort de boodschap. Deze is: de jeugd-ggz slaagt er heel slecht in om kinderen en adolescenten van niet-Nederlandse herkomst te bereiken. Dit is een cultureel probleem en er ligt voor professionals een belangrijke taak om deze kloof te overbruggen.

LITERATUUR

Boon AE, de Haan AM, de Boer SBB. Cliënten Haagse jeugd-ggz geen etnische afspiegeling van de jeugd van de stad; niet door sociaaleconomische status, maar door etnische herkomst. *Tijdschr Psychiatr* 2010; 52: 653-8.

Veling WA. Ondergebruik van ggz door jeugd van niet-Nederlandse herkomst; voorbij een statistisch verband. Tijdschr Psychiatr 2010; 52: 659-61.

AUTEUR

A.E. BOON is gz-psycholoog en senioronderzoeker bij de Stichting De Jutters centrum voor Jeugd-GGZ Haaglanden en De Fjord centrum voor Orthopsychiatrie en Forensische Jeugdpsychiatrie, Den Haag.

Correspondentieadres: dr. A.E. Boon, Stichting de Jutters, Dr. Van Welylaan 2, 2566 ER Den Haag.

E-mail: a.boon@dejutters.com.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

TITLE IN ENGLISH Reaction on 'Less use of mental health services by youth of non-Dutch origin – beyond a statistical correlation'

VERBETERING

Door een misverstand is in de noot bij het artikel van prof. H.M. van Praag, 'Zinverlies; een verwaarloosd onderwerp in de psychiatrie' (2010, 10, 705-714), de volgende zinsnede ten onrechte weggeval- len: 'Enige delen van deze beschouwing zijn opgenomen in een artikel dat zal verschijnen in het tijdschrift *Psyche & Geloof*.'