

Dosisverhoging van een SSRI bij onvoldoende respons?

S.K. Spoelstra, B. Doornbos, H. Knegtering

Is het verhogen van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) boven de maximaal geregistreerde dosering effectief? Meta-analyses komen tot tegenstrijdige uitkomsten. Het is daarom onduidelijk of SSRI's in het algemeen dan wel specifieke SSRI's een dosis-effectrelatie hebben. Met deels nieuwe data en nieuwe analysemethoden hebben Braun e.a. (2020) deze vraag opnieuw onderzocht. Zij publiceerden een systematische review en (netwerk)meta-analyse met de vraag of er een dosis-effectrelatie van SSRI's bij depressie bestaat.

In tegenstelling tot recente meta-analyses, die grotendeels op indirect bewijs zijn gebaseerd, doorzochten Braun e.a. de literatuur ditmaal op uitsluitend gerandomiseerde klinische onderzoeken (RCT's) waarin doseringen van SSRI's direct werden vergeleken. Hiervoor classificeerden zij doseringen van verschillende SSRI's als laag, midden of hoog op basis van productbeschrijvingen van de fabrikanten. Voor de verschillende doseringscategorieën vergeleken de auteurs het effect met een depressie-ernstschaal als uitkomstmaat. De resultaten van deze directe vergelijking werden vervolgens getoetst in een *random effect* meta-analyse en een sensitiviteitsnetwerkmeta-analyse. Als secundaire uitkomstmaat werd uitval van patiënten tijdens de studie uitgerekend. Van de 5333 gevonden artikelen werden er uiteindelijk 33 geselecteerd waarin men twee of meer SSRI-doseringen had onderzocht die ten minste drie weken voor een depressie werden voorgeschreven. Studies naar secundaire depressie (bijv. bij Parkinson) of met stapsgewijze dosistoename werden geëxcludeerd. In ongeveer 2/3 van de studies excludeerde men mensen met een bipolaire stoornis, maar dit was geen exclusiecriteria voor deze studie. De volgende SSRI's werden onderzocht: fluoxetine (n = 7 studies), citalopram (n = 7), sertraline (n = 6), paroxetine (n = 6), escitalopram (n = 4), vilazodone (n = 3) en fluvoxamine (n = 1). In totaal werden er 33 verschillende doseringen van SSRI's onderzocht in 56 vergelijkingen. In totaal werden ongeveer 12.000 patiënten geïncludeerd, waarbij de gemiddelde leeftijd 42 jaar was, en 58% vrouw.

Er werden slechts kleine, niet-significante, verschillen gevonden in effectiviteit tussen doseringen van de hele groep SSRI's, met het grootste verschil tussen gemiddelde en lage doseringen (SMD: -0,15 (95%-BI: -0,28; -0,01). Er werden geen verschillen meer gevonden na de sensitiviteitsanalyse. Ook tussen verschillende doseringen van specifieke SSRI's werden geen verschillen gevonden. Bij fluoxetine werd een significante verslechtering bij 60 mg per dag versus 20 mg per dag gevonden. Voor paroxetine was 10 mg per dag minder effectief dan hogere doseringen, en was 30 of 40 mg per dag minder effectief dan 20 mg per dag. De auteurs concluderen dat er geen sluitend (niveau I of niveau II) bewijs bestaat over een dosis-effectrelatie bij

AUTEURS

Kor Spoelstra, psychiater en waarnemend geneesheer-directeur, Verslavingszorg Noord Nederland, Groningen.

Bennard Doornbos, psychiater, plaatsvervangend opleider, Lentis, Groningen.

Rikus Knegtering, psychiater, opleider en senior onderzoeker, Lentis Research en Universitair Medisch Centrum, Groningen.

Correspondentie

Dr. Kor Spoelstra (k.spoelstra@vnn.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

SSRI's als monotherapie. Hoge doseringen van SSRI's bij depressie worden dan ook afgeraden, vooral vanwege de wel vastgestelde relatie tussen dosering en toename van uitval, voornamelijk door ongewenste effecten. Omdat bij veel middelen slechts één studie werd gevonden, vermelden de auteurs dat verschillen bij specifieke middelen onopgemerkt kunnen zijn gebleven.

De uitkomsten van de studie zijn gebaseerd op vergelijkingsstudies met gefixeerde dosis, die naar onze mening niet de klinische praktijk weerspiegelen, waarin bij onvoldoende effect de dosering van een SSRI vaak in kleine stapjes wordt verhoogd. Andere beperkingen zijn de brede betrouwbaarheidsintervallen en het risico op bias. Verder richt de studie van Braun e.a. zich uitsluitend op mensen met een depressie, waardoor de resultaten niet gegeneraliseerd kunnen worden naar bijvoorbeeld angst- en dwangklachten. Gezien het geringe aantal studies over specifieke SSRI's kan ook over veel specifieke SSRI's geen uitspraak worden gedaan. Ondanks de bezwaren leert de studie ons dat in het algemeen dosisverhoging boven de maximaal geregistreerde dosering bij mensen met een depressie niet de beste stap is. Een les die raakt aan een recente studie over dosis-effectrelaties bij antipsychotica, waaruit bleek dat doseren boven de maximaal geregistreerde dosering geen meerwaarde heeft (Leucht e.a. 2020). Daarbij de kanttkening dat bij snelle metaboliseerders voor sommige SSRI's vaak wel hogere doseringen noodzakelijk zijn.

LITERATUUR

- Braun C, Adams A, Rink L, e.a. In search of a dose-response relationship in SSRIs – a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2020; 142: 430-42.
- Leucht S, Crippa A, Sifakis S, e.a. Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2020; 177: 342-53.