

# Moet de depressiebehandeling in Nederland anders na de STAR\*D-studie?

Y. PAALVAST, W.A. NOLEN

**SAMENVATTING** In dit artikel worden de belangrijkste resultaten van de *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR\*D)-studie besproken, met als vraag of ze consequenties moeten hebben voor de behandeling van depressie in Nederland. De uitkomsten geven geen aanleiding de aanbevelingen voor de achtereenvolgende stappen in de *Multidisciplinaire richtlijn Depressie* te veranderen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)4, 223-228]

**TREFWOORDEN** STAR\*D, depressie, remissie

Het afgelopen jaar zijn de eerste resultaten gepubliceerd van de *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR\*D)-studie, een grootschalig onderzoeksproject in de Verenigde Staten met een budget van \$ 35 miljoen en gesponsord door het National Institute of Mental Health (NIMH). Doel was om bij een zo representatief mogelijke groep patiënten met een depressie de effectiviteit te onderzoeken van achtereenvolgende behandelstappen. In dit artikel bespreken wij de belangrijkste bevindingen van dit onderzoek met als vraag: moeten deze consequenties hebben voor de behandeling van patiënten met een depressie in Nederland?

## HET ONDERZOEKSPROTOCOL

Het onderzoeksprotocol omvatte vier achtereenvolgende behandelstappen die steeds minimaal 9 en maximaal 12 weken duurden (figuur 1). Bij medicatie werd de dosering volgens een tevooren bepaald schema op geleide van effect en bijwerkingen opgevoerd tot een bepaald maximum. Als na 12 weken geen remissie was bereikt, kwamen patiënten in aanmerking voor de volgende

stap, of eventueel al na 9 weken als de depressie dan nog steeds minstens matig ernstig was. Ook kon eerder worden overgegaan naar de volgende stap bij ernstige bijwerkingen.

In stap 1 kregen alle patiënten de selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) citalopram, in de stappen 2, 3 en 4 werd gerandomiseerd naar open behandeling met verschillende opties. Bijzonder hierbij was de zogenaamde *equipoise* wijze van randomiseren, waarbij patiënten de mogelijkheid kregen op voorhand één of meer opties te weigeren. Het voordeel hiervan is dat daardoor weigeringen na randomisatie konden worden voorkómen; het nadeel is dat de diverse opties niet meer gelijkwaardig zijn.

Voor het onderzoek werden patiënten geworven die zich hadden gemeld bij 18 eerste- en 23 tweedelijnsinstellingen in de vs. Er werd geen gebruik gemaakt van advertenties. Inclusiecriteria waren een leeftijd van 18-75 jaar en een depressieve stoornis met een score van 14 of hoger op de 17-itemversie van de *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS). Exclusiecriteria waren een depressie met psychotische kenmerken, een psychotische, een bipolaire of een obsessieve-compulsieve stoor-

nis, een eetstoornis en ernstig middelenmisbruik; exclusiecriteria waren ook contra-indicaties voor één van de behandelingen in de eerste of tweede stap of in het verleden niet reageren op of niet kunnen verdragen van zo'n behandeling.

Uit 4790 gescreende kandidaten werden 2876 patiënten geïncludeerd, 38% in de eerste lijn en 62% in de tweede lijn. De gemiddelde leeftijd bedroeg 41 jaar, 64% was vrouw, 76% was blank, 38% was werkloos en 35% had geen ziektekostenverzekering. Van alle patiënten had bijna 80% een chronische of recidiverende depressieve stoornis met een gemiddelde ziekte duur van 16 jaar en de meesten hadden ook één of meer comorbide stoornissen. De gemiddelde HDRS-score bij de start van het onderzoek bedroeg 22.

De primaire uitkomstmaat van elke stap was remissie, gedefinieerd als een score van 7 of minder op de HDRS. De secundaire uitkomstmaat was respons, gedefinieerd als een daling van 50% of meer op de zelfinvulversie van de Quick Inventory of Depressive Symptoms (QIDS-SR). De HDRS werd

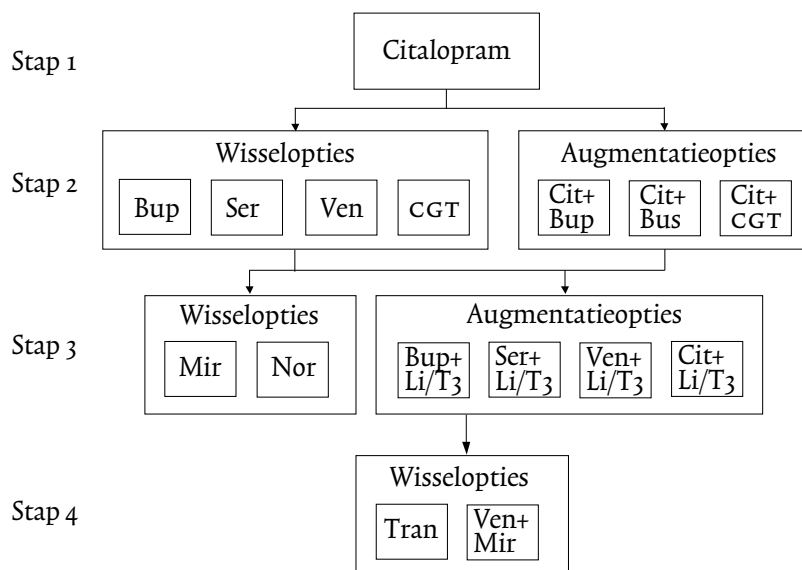
alleen bij het begin en bij het einde van elke behandelstap telefonisch afgenomen, de QIDS-SR werd ingevuld bij de start van elke stap en daarna op week 2, 4, 6, 9 en 12.

## RESULTATEN

### Stap 1

Alle patiënten begonnen het onderzoek met de SSRI citalopram, in de eerste 4 weken 20 mg/dag, daarna geleidelijk op te hogen tot maximaal 60 mg/dag en met een uiteindelijk bereikte dosering van gemiddeld 42 mg/dag. (Trivedi e.a. 2006b) De remissie (gemeten via de HDRS) bedroeg 28% en de respons (gemeten via de QIDS-SR) 47%. Van de patiënten die remissie bereikten, stopte 2% voortijdig met het gebruik van citalopram vanwege bijwerkingen, tegenover 11% die geen remissie bereikten. In totaal 116 patiënten hadden ten minste één ernstige bijwerking.

FIGUUR 1 De achtereenvolgende behandelstappen van het STAR\*D-onderzoek



Bup = bupropion SR; Ser = sertraline; Ven = venlafaxine XR; CGT = cognitieve gedragstherapie; Cit = citalopram; Bus = buspiron; Mir = mirtazapine; Nor = nortriptyline; Li = lithium; Tran = tranlycypromine.

## Stap 2

Slechts 21 van de 1439 patiënten (1,5%) die vanuit stap 1 doorgingen naar stap 2 accepteerden randomisatie over alle 7 opties, en slechts 369 patiënten (26%) randomisatie met als één van de opties cognitieve gedragstherapie (CGT). Van de patiënten wilden 727 (51%) geen citalopram meer, ruim de helft (56%) vanwege bijwerkingen. De feitelijk twee aparte studies (stap 2a: wisseling van medicatie; stap 2b: twee additiestrategieën) waarin is gekeken naar het effect van verschillende medicamenteuze behandelingsstrategieën, zijn hierdoor onderling niet goed te vergelijken. Van het effect van CGT zijn nog geen resultaten gepubliceerd.

In stap 2a werden 727 patiënten gerandomiseerd naar bupropion, sertraline of venlafaxine (Rush e.a. 2006). Behandeling met bupropion (met vertraagde afgifte; SR) werd gestart met 150 mg/dag en de dosering kon vervolgens geleidelijk worden verhoogd tot maximaal 400 mg/dag, resulterend in een uiteindelijke dosering van 283 mg/dag. De startdosis, maximale en uiteindelijke dosis van sertraline waren 50, 200 en 136 mg/dag, en die van venlafaxine met gereguleerde afgifte (XR) 37,5, 375 en 194 mg/dag. Er was geen verschil in remissie (HDRS) en respons (QIDS-SR) tussen de verschillende middelen: bupropion respectievelijk 21 en 26%, sertraline 18 en 27% en venlafaxine 25 en 28%. Het percentage patiënten die minder dan 8 weken behandeld werden, bedroeg respectievelijk 44, 40 en 32, waarbij er een statistisch significant verschil ( $p < 0,01$ ) gevonden werd tussen bupropion en venlafaxine.

In stap 2b werd bij 565 patiënten bupropion of buspiron aan citalopram toegevoegd. (Trivedi e.a. 2006a). De start-, maximale en uiteindelijke dosis voor bupropion SR bedroegen 200, 400 en 268 mg/dag en die voor buspiron waren 15, 60 en 41 mg/dag. Remissie (bepaald met de HDRS) werd bereikt door 30% met zowel bupropion- als buspironadditie, respons (volgens de QIDS-SR) door 32 en 27% (geen statistisch significante verschillen). Wat betreft daling ten opzichte van de aanvangs-

situatie (25 versus 17%;  $p < 0,04$ ) en uiteindelijke QIDS-SR-scores (8 versus 9;  $p < 0,02$ ) was er wel een significant verschil in het voordeel van bupropionadditie. Van de bupropionadditiegroep stopte 13% voortijdig met de medicatie vanwege bijwerkingen tegenover 21% van de buspironadditiegroep ( $p < 0,01$ ).

## Stap 3

Van de patiënten die niet op een van de opties in stap 2 hadden gereageerd, deden er 377 mee aan de derde stap van het onderzoek, die ook bestond uit twee studies: bij stap 3a ging het om wisseling van medicatie en bij stap 3b om twee additiestrategieën. Slechts 29 patiënten gingen akkoord met alle opties, 221 patiënten kozen voor stap 3a en 127 patiënten voor stap 3b.

In stap 3a werden 235 patiënten gerandomiseerd naar mirtazapine of nortriptyline (Fava e.a. 2006). Van hen hadden 164 (70%) niet goed gereageerd op een van de behandelingen uit stap 2a (de eerdere wisseling van medicatie) en de anderen niet op een van de additiopties uit stap 2b. De startdosis en de maximale en de uiteindelijke dosis bedroegen voor mirtazapine 15, 60 en 42 mg/dag en voor nortriptyline 25, 150 en 97 mg/dag. De remissie (HDRS) was voor mirtazapine 12% en voor nortriptyline 20%, de respons (QIDS-SR) respectievelijk 13 en 17% (geen significante verschillen).

In stap 3b werd lithium of T<sub>3</sub> aan het op dat moment gebruikte antidepressivum (bupropion, sertraline, venlafaxine, citalopram plus bupropion, citalopram plus buspiron, of alleen citalopram) toegevoegd (Nierenberg e.a. 2006). De startdosis, maximale en uiteindelijke dosering voor lithium bedroegen 450, 900 en 860 mg/dag en die voor T<sub>3</sub> waren 25, 50 en 45 µg/dag. Met lithiumadditie werd remissie (HDRS) bereikt bij 16% en met T<sub>3</sub>-additie bij 25%, respons (QIDS-SR) bij 16 en 23% (geen significante verschillen). Patiënten die lithium gebruikten, hadden wel vaker bijwerkingen ( $p < 0,05$ ) en verlieten sneller de studie.

#### Stap 4

In de laatste stap werden 109 patiënten gerandomiseerd naar tranylcypromine of naar venlafaxine in combinatie met mirtazapine (McGrath e.a. 2006). Behandeling met tranylcypromine werd, na eerst een medicatievrije periode van 2 weken, gestart met 10 mg/dag; de maximale en de uiteindelijk bereikte dosering bedroegen 60 en 37 mg/dag. De behandeling met de combinatie venlafaxine-mirtazapine werd wel meteen gestart in een dosering van 37,5 mg + 15 mg/dag, met een maximale en uiteindelijke dosering 300 + 45 en 210 + 36 mg/dag. Remissie (HDRS) werd bereikt door 7% van de tranylcyprominegroep en door 14% van de venlafaxine-mirtazapinegroep en respons (QIDS-SR) door 12 en 24% (beide niet significant). In de tranylcyprominegroep verlieten meer patiënten (29%) binnen 4 weken (inclusief de 2 weken medicatievrije periode) de studie dan in de groep met venlafaxine-mirtazapine (8%;  $p < 0,01$ ).

#### DISCUSSIE

De STAR\*D-studie wordt beschouwd als een representatieve, althans voor de vs, real life studie met zowel eerste- als tweedelijns patiënten, bij wie veel depressies inmiddels ook al lang bestonden en/of chronisch waren. Om de studie generaliseerbaar te laten zijn, is in de diverse vergelijkende studies geen placeboarm opgenomen en is de patiënten de mogelijkheid geboden één of meer opties te weigeren. Daarmee is ook de belangrijkste methodologische beperking genoemd: dat het geen dubbelblinde, placebogecontroleerde studie was.

Als eerste valt op dat de behaalde remissiepercentages (gemeten via de HDRS) en responspercentages (QIDS-SR) in de diverse stappen erg laag zijn: in stap 1 nog 28 en 47%, in stap 4 uiteindelijk nog maar 10 en 19%. Daarbij komt dat de remissie in de diverse stappen pas na veelal gemiddeld 6-8 weken bereikt werd. Mogelijk wordt dit gedeeltelijk verklaard door de inclusie van deels slechts matig depressieve patiënten, die bovendien vaak al

lang depressief waren. De auteurs benadrukken overigens de noodzaak om langer te behandelen en hoger te doseren dan tot nu toe gebruikelijk is om optimale remissiepercentages te bereiken.

Betreffende stap 2 is duidelijk dat er geen logische stap is nadat een patiënt niet heeft gereageerd op een SSRI als eerste stap (citalopram in deze studie). Althans, dit geldt voor de opties die zijn onderzocht: een andere SSRI (sertraline), de serotonine- en noradrenalineheropnameremmer venlafaxine, bupropion (al dan niet als additie), en buspironadditie. Van alle behandelingen waren de resultaten beperkt. Dat de resultaten in stap 2b (de additiestrategieën) iets beter waren dan die in stap 2a (wisseling van medicatie), betekent niet dat additie effectiever is. Immers, alleen patiënten die citalopram verdroegen en niet verder weigerden, kwamen in aanmerking voor additie; dit is mogelijk een groep met een wat gunstiger prognose dan de groep bij wie gewisseld werd van medicatie.

In stap 3 en 4 onderzocht men, naast additie met T3, mirtazapine en de combinatie van mirtazapine met venlafaxine, ook de in Nederland geadviseerde vervolgstappen, te weten: een tricyclisch antidepressivum (nortriptyline), lithiumadditie en de monoamineoxidaseremmer tranylcypromine (Werkgroep richtlijn Depressie 2005). Wederom waren de resultaten beperkt, terwijl er geen significant verschil werd gevonden tussen de diverse opties.

#### Kanttekeningen

Bij het onderzoek zijn diverse kanttekeningen te plaatsen. Allereerst de keuzes die gemaakt zijn betreffende de diverse opties. Sommige opties (bupropion alleen, bupropionadditie en buspironadditie) lijken meer ingegeven te zijn door de populariteit ervan in de vs, dan door aanwijzingen voor effectiviteit vanuit eerder onderzoek. Ook heeft men andere opties, zoals (combinatie met) atypische antipsychotica, niet geprobeerd.

Ten tweede is de vraag of alle opties wel adequaat zijn doorgevoerd. Dit lijkt vooral een probleem bij nortriptyline, lithiumadditie en tranyl-

cypromine. De dosering van nortriptyline werd niet bepaald op geleide van de bloedspiegel. De spiegel werd bij slechts 34% van de patiënten gemeten en bedroeg gemiddeld 92 ng/ml; bij hoeveel patiënten de spiegel niet binnen het therapeutische venster (50-150 ng/ml) lag, is onduidelijk. De dosering van lithium werd ook niet op geleide van de bloedspiegel bepaald. Een lithiumspiegel werd bepaald bij 57% en deze bedroeg dan gemiddeld 0,6 mmol/l, hetgeen erop wijst dat deze bij ongeveer de helft van de patiënten onder de veelal aanbevolen ondergrens van 0,6 mmol/l lag. Wat betreft tranylcypromine werd, ondanks het uitblijven van remissie, slechts een uiteindelijk gemiddelde dosering bereikt van 36 mg/dag. Dat is ruim onder de in het onderzoek aanbevolen maximale dosering van 60 mg/dag, terwijl in Nederland de maximale dosering zelfs 100 mg/dag is. Voor de andere opties lijkt de dosering minder een probleem te zijn geweest. De uiteindelijk bereikte doseringen van de twee SSRI's (citalopram 42 mg/dag en sertraline 136 mg/dag) worden algemeen als adequaat beschouwd en hetzelfde lijkt te gelden voor diverse combinaties. Alleen de dosering van venlafaxine (194 mg/dag) was wel ruim onder het maximum (375 mg/dag).

## CONCLUSIE

De auteurs concluderen in de diverse artikelen dat er geen verschil is in effectiviteit tussen de diverse opties, maar dat sommige opties mogelijk wel de voorkeur hebben omdat ze beter getoleerd werden: venlafaxine boven bupropion; bupropion- boven buspironadditie; T<sub>3</sub>- boven lithiumadditie; de combinatie van venlafaxine en mirtazapine boven tranylcypromine. Onze indruk is dat deze conclusie in elk geval voor lithiumadditie en voor tranylcypromine niet gerechtvaardigd is, omdat deze opties niet adequaat zijn uitgevoerd.

Onze belangrijkste conclusie is dat géén van de behandelingen echt effectief was. Daarmee onderstreept deze studie de conclusies uit de Nederlandse Multidisciplinaire richtlijn Depres-

sie, namelijk dat de effectiviteit van antidepressiva beperkt is (Werkgroep richtlijn Depressie 2005). Er blijft dus behoefte aan andere behandelingen (psychotherapie?) én aan nieuwe behandelingen die effectiever zijn, alsmede aan een scherpere indicatiestelling voor antidepressiva (wie profiteren nu echt van antidepressiva?).

Onze tweede conclusie is dat de STAR\*D-studie, ondanks alle geld dat erin gestoken is, helaas toch geen antwoord geeft op de vraag wat de volgende stap dient te zijn als een patiënt niet reageert op behandeling met een SSRI. Dit is recent ook nog eens onderstreept in twee meta-analyses (Ruhé e.a. 2006a en b). Deze auteurs concludeerden dat het twijfelachtig is of dosisverhoging in dat geval zinvol is en dat er geen klasse van antidepressiva is die daarbij voordelen biedt boven een andere klasse.

Onze derde conclusie is dat nortriptyline als het niet op geleide van bloedspiegel wordt gedoseerd, lithiumadditie als deze niet tot een spiegel leidt van ten minste 0,6 mmol/l, en tranylcypromine in een lage dosering van 40 mg/dag bij ambulante behandelde patiënten géén effectievere opties zijn dan overgaan op een andere SSRI, mirtazapine of venlafaxine of diverse andere additiestrategieën. Zelfs in een geprotocolleerde studie zoals het STAR\*D-onderzoek blijken Amerikaanse psychiaters tricyclische antidepressiva, lithium en monoamineoxidaseremmers vaak niet adequaat toe te passen. Wat zou het effect geweest zijn als deze opties wel optimaal waren gedoseerd? Immers, in andere studies bij patiënten met een medicatieresistente depressie is de werkzaamheid van TCA's en lithiumadditie (beide met adequate spiegels) alsmede van tranylcypromine (met hogere doseringen) wel degelijk bewezen (Werkgroep richtlijn Depressie 2005).

Al met al geeft de STAR\*D-studie door deze beperkingen geen aanleiding de aanbevelingen voor de achtereenvolgende stappen in de Multidisciplinaire richtlijn Depressie te herzien.

## LITERATUUR

- Fava, M., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., e.a. (2006). A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR\*D report. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 1161-1172.
- McGrath, P.J., Stewart, J.W., Fava, M., e.a. (2006). Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR\*D report. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 1531-1541.
- Nierenberg, A.A., Fava, M., Trivedi, M.H., e.a. (2006). A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR\*D report. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 1519-1530.
- Ruhé, H.G., Huyser, J., Swinkels, J.A., e.a. (2006a). Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, 189, 309-316.
- Ruhé, H.G., Huyser, J., Swinkels, J.A., e.a. (2006b). Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 1836-1855.
- Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., e.a. (2006). Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *The New England Journal of Medicine*, 354, 1231-1242.
- Trivedi, M.H., Fava, M., Wisniewski, S.R., e.a. (2006a). Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *The New England Journal of Medicine*, 354, 1243-1252.
- Trivedi, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., e.a. (2006b). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 28-40.
- Werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Depressie (2005). *Multidisciplinaire richtlijn depressie*. Utrecht, Trimbos-instituut.

## AUTEURS

Y. PAALVAST is als arts in opleiding tot psychiater werkzaam in het Universitair Medisch Centrum Groningen.

W.A. NOLEN is als hoogleraar psychiatrie, in het bijzonder emotionele stoornissen, werkzaam in het Universitair Medisch Centrum Groningen.

Correspondentieadres: prof.dr. W.A. Nolen, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.

E-mail: w.a.nolen@psy.umcg.nl.

Strijdige belangen: W.A. Nolen was lid van de werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Depressie. Hij ontving subsidies van NWO, ZonMw en het Stanley Medical Research Institute. Voorts ontving hij subsidies of sprekershonoraria van o.a. Astra Zeneca, Eli Lilly, GlaxoSmithKline en Wyeth en was lid van de adviesraden van Astra Zeneca, Cyberonics, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Pfizer en Servier.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 22-11-2007.

## SUMMARY

Should the treatment of depression in the Netherlands be changed after the STAR\*D study? – Y. Paalvast, W.A. Nolen –

*The main results of the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) study are discussed in order to find out whether the results should lead to changes in the way in which depression is treated in the Netherlands. The outcomes of the STAR\*D study are not sufficient justification for altering the current recommendations about the successive steps to be taken according to the Dutch multidisciplinary guideline for the treatment of depression.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)4, 223-228]

**KEY WORDS** STAR\*D, depression, remission