

Effectiviteit van antidepressiva; implicaties van twee meta-analysen voor de klinische praktijk

S. THIO, A.J.L.M. VAN BALKOM

ACHTERGROND Regelmatig ontstaat er in de media discussie over de werkzaamheid van antidepressiva naar aanleiding van nieuw wetenschappelijk onderzoek.

DOEL Onderzoeken of twee recent gepubliceerde meta-analysen over de effectiviteit van antidepressiva gevolgen hebben voor de klinische praktijk.

METHODE Bespreken van deze meta-analysen.

RESULTATEN De methoden van beide meta-analysen kwamen in grote lijnen overeen. Het bleek dat antidepressiva effectief zijn bij ernstigere depressieve stoornissen. Bij lichte depressieve stoornissen bleek het effect minder groot te zijn.

CONCLUSIE Op basis van beide meta-analysen is er reden om het voorschrijven van antidepressiva te reserveren voor patiënten met een ernstige depressieve stoornis.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)12, 887-891]

TREFWOORDEN antidepressiva, depressieve stoornis, publicatiebias

Begin 2008 was er in de media opnieuw aandacht voor het nut van het voorschrijven van antidepressiva. Aanleiding hiervoor was een in *PLoS Medicine* gepubliceerde meta-analyse (Kirsch e.a. 2008), waarin de auteurs concludeerden dat er weinig ondersteunend bewijs lijkt te zijn voor het voorschrijven van antidepressiva aan patiënten met ernstige depressies. Het voorschrijven van antidepressiva aan patiënten met lichte depressieve stoornissen zou alleen geoorloofd zijn als alternatieve behandelingen geen verbetering hebben gegeven (Kirsch e.a. 2008). Tevens concludeerden deze auteurs dat er weinig bewijs is voor het nut van het voorschrijven van antidepressiva aan patiënten met een lichte depressieve stoornis.

Gezien de verstrekkende implicaties van deze conclusie werden in de dagbladen meerdere deskundigen en specialisten naar hun mening gevraagd. Waar de één kritiek uitte op het onderzoek in kwestie, erkende de ander dat het al langer

bekend is dat de werkzaamheid van antidepressiva weinig groter is dan het placebo-effect. Ook bij patiënten heeft de ophef inmiddels de nodige twijfels opgeroepen, wat in de spreekkamers tot kritische vragen heeft geleid en de medicatietrouw bij patiënten ongetwijfeld geen goed heeft gedaan.

In dit artikel willen we naast de meta-analyse van Kirsch e.a. ook die van Turner e.a. (2008) bespreken. Bij deze studie gebruikten de onderzoekers namelijk een vergelijkbare methode. Wij zullen vooral de resultaten over de werkzaamheid van antidepressiva bespreken en de conclusies van de verschillende auteurs met elkaar vergelijken. We willen bezien of er aan de hand van deze studies reden is om het beleid bij het voorschrijven van antidepressiva aan te passen.

PUBLICATIEBIAS

Beide onderzoeksgroepen gebruikten interne rapporten van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) over gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) waarin de effectiviteit van verschillende antidepressiva vergeleken werd met die van placebo. De FDA maakt deze rapporten op basis van de gegevens uit fase 2- en fase 3-studies over medicijnen die worden aangemeld voor registratie.

Methode Turner e.a. (2008) onderzochten of er een verschil bestaat tussen de resultaten van artikelen die wel en artikelen die niet gepubliceerd zijn in wetenschappelijke tijdschriften. Zij vergeleken de conclusies van de interne rapporten van de FDA over 12 antidepressiva met de conclusies in de uiteindelijke publicaties. Bovendien vergeleken zij de gevonden waarden voor effectgrootte in gepubliceerde met die in niet-gepubliceerde studies. Zij onderzochten 74 studies met in totaal 12.564 patiënten. In 40 gepubliceerde studies kwamen de resultaten overeen met de interne rapporten van de FDA. In 11 gepubliceerde studies weken deze resultaten af. Bij deze studies vielen de conclusies over de werkzaamheid bij de publicatie in een tijdschrift positiever uit dan de conclusies in het FDA-rapport. De overige 23 studies werden niet gepubliceerd in een wetenschappelijk tijdschrift. Bij deze onderzoeken constateerde de FDA in 22 een negatieve uitkomst over de werkzaamheid. Over de duur van de afzonderlijke onderzoeken werd niets vermeld.

Resultaten De resultaten van de meta-analyse lieten een significant verschil zien tussen de gevonden gestandaardiseerde effectgrootten van de interne FDA-rapporten enerzijds en de gepubliceerde artikelen anderzijds. De gemiddelde gewogen effectgrootte van alle antidepressiva samen kwam bij de FDA-rapporten op 0,31 uit, terwijl die van gepubliceerde artikelen 0,41 was. Het verschil in gemiddelde gewogen effect-

grootte tussen gepubliceerde en ongepubliceerde onderzoeken was nog groter, namelijk 0,37 tegen 0,15; dit duidt op een grote publicatiebias. De verschillen in uitkomst tussen de afzonderlijke onderzoeken waren aanzienlijk, waarbij bij enkele onderzoeken geen positief effect werd gevonden van het betreffende middel. Na meta-analyse gold voor elk specifiek antidepressivum dat dit beter werkzaam was dan placebo.

ERNST VAN DEPRESSIE EN WERKZAAMHEID ANTIDEPRESSIVA

Methode Kirsch e.a. (2008) hadden als doel te onderzoeken of de aanvankelijke ernst van een depressie, zoals gemeten met de Hamilton Rating Scale of Depression (HRSD), van invloed is op de werkzaamheid van antidepressiva. Zij wilden de hypothese toetsen dat antidepressiva effectiever zijn bij patiënten met een hogere HRSD-score bij aanvang. Omdat conventionele meta-analysen alleen data gebruiken van gepubliceerde RCT's, en er publicatiebias bestaat, verrichtten zij deze meta-analyse aan de hand van de eerder genoemde interne rapporten van de FDA. In deze meta-analyse werden de uitkomsten van RCT's van vier antidepressiva van de nieuwe generatie gebruikt, te weten fluoxetine, venlafaxine, nefazodon en paroxetine. Het ging hierbij om alle onderzoeken tot aan de registratie van het antidepressivum. Het wordt niet duidelijk waarom Kirsch e.a. niet tevens de onderzoeken ná registratie door de FDA hebben opgenomen in hun analyse. Sommige van deze onderzoeken waren gepubliceerd en andere bleven ongepubliceerd, maar dit was geen reden voor in- of exclusie voor de analyse. Er werden uiteindelijk 35 studies geïncludeerd, met in totaal 5133 patiënten. Deze onderzoeken hadden een looptijd van 4-8 weken.

Resultaten Kirsch e.a. vonden na meta-analyse dat de met antidepressiva behandelde patiënten gemiddeld 9,60 punten verbetering op de HRSD-score vertoonden, terwijl dit bij de met placebo behandelde patiënten 7,80 punten was,

een verschil van 1,80 punten. Het gestandaardiseerde gemiddelde verschil, Cohens d , tussen beide groepen was 0,32. De auteurs vergeleken deze verschillen met de richtlijnen van het Britse National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2004) en concludeerden dat deze verbetering van 1,80 op de HRSD niet voldoet aan de NICE-criteria van klinische significantie. Die zou bereikt worden bij een verschil tussen geneesmiddel en placebo van minimaal 3. Ook Cohens d van 0,32 lag onder de NICE-criteria voor klinische relevantie van $d = 0,50$ (p. 43).

Discussie De onderzoekers constateerden verder dat er inderdaad een verband bestond tussen het effect van de onderzochte middelen en de ernst van de depressie bij de start van de meting. De werkzaamheid bleek curvilineair toe te nemen naarmate de aanvankelijke ernst van de depressie groter was. Overigens was dit curvilineaire verband voornamelijk gebaseerd op de inclusie van één enkele studie met een HRSD-score van 17 punten bij aanvang, terwijl de HRSD-uitgangswaarde bij 34 andere onderzoeken > 23 punten was, dat wil zeggen binnen de groep met een ernstige depressie lag. Wanneer de eerstgenoemde studie buiten beschouwing werd gelaten, bleek het curvilineaire verband over te gaan in een lineair verband. De werkzaamheid van antidepressiva binnen de groep patiënten met een ernstige depressieve stoornis bleef constant, terwijl het placebo-effect afnam naarmate de ernst van de depressie bij de geïncludeerde patiënten toenam. Kirsch e.a. concluderen op basis van hun meta-analyse dat 'er weinig wetenschappelijk bewijs bestaat dat het voorschrijven van antidepressiva aan patiënten met een lichte depressie ondersteunt' (p. 266).

DISCUSSIE

Het is niet verbazingwekkend dat de conclusie van Kirsch e.a. (2008) zoveel stof heeft doen opwaaien. Opvallend is dat Turner e.a. (2008) deze conclusie niet aan hun meta-analyse verbinden.

Als we naar de resultaten van beide meta-analysen kijken, zien we dat in beide de verschillen tussen de groepen antidepressiva en placebo met elkaar overeenkomen en klein zijn, met een Cohens d van respectievelijk 0,32 en 0,31. Turner e.a. concluderen dat er een publicatiebias bestaat die onwenselijk is omdat klinische beslissingen genomen worden op basis van gepubliceerde data die meestal een grotere effectiviteit van het antidepressivum laten zien dan ongepubliceerde gegevens. Kirsch e.a. concluderen dat het effect van antidepressiva voornamelijk bestaat uit een placebo-effect, dat afneemt bij een ernstiger subgroep. Ook zij concluderen dat het effect van antidepressiva overschat is als gevolg van publicatiebias. Het kleine gestandaardiseerde gemiddelde verschil (Cohens d) tussen antidepressiva en placebo beschouwen zij als 'niet klinisch relevant'.

Hierin ligt het verschil in interpretatie tussen beide studies (Turner & Rosenthal 2008). Deze laatsten stellen dat Cohens d een relatieve maat is en geen absolute; deze kan men dus niet gebruiken als criterium om te bepalen of iets wel of niet klinisch significant is. Kirsch e.a. kiezen ervoor een Cohens d van ten minste 0,5 als maat voor klinische significantie te gebruiken. De onderbouwing voor het gebruik van deze drempelwaarde ontbreekt in het artikel, behoudens de vermelding dat het NICE eenzelfde methode toepast. Turner e.a. (2008) redeneren dat de gevonden Cohens d wellicht klein is, maar dat toch een betere werking werd aangetoond van elk van de twaalf door hen geanalyseerde antidepressiva ten opzichte van placebo. Zij lijken daarmee terughoudend te willen zijn in uitspraken over toepassing van de onderzochte antidepressiva.

Volgens de door henzelf aangedragen minimumwaarde vonden Kirsch e.a. dat de werkzaamheid van de onderzochte middelen klinisch significant was vanaf een HRSD-score van 28. Het wordt in hun betoog niet duidelijk waarom zij niet concluderen dat er wetenschappelijk bewijs is voor de effectiviteit van antidepressiva bij patiënten met een ernstige depressie. Kirsch e.a. doen een uitspraak over behandeling van patiënten met een

minder ernstige depressie, terwijl zij slechts één onderzoek met patiënten met een lichte depressie (met een HRSD-score van 17) in hun meta-analyse opgenomen hebben en studies bij patiënten met een HRSD van 19-22 ontbraken.

Een beperking van de studie van Turner e.a. is dat onduidelijk blijft op grond waarvan de FDA tot haar afwijkende beoordeling kwam. De FDA herhaalt vaak de analyses en het is onduidelijk of zij hierbij wel of niet afwijkt van het oorspronkelijke protocol. Het kan dus zijn dat de discrepantie deels is ontstaan doordat de auteurs van de betreffende artikelen wel het oorspronkelijke protocol volgden en de FDA niet. Omgekeerd is het ook mogelijk dat de auteurs afweken van het oorspronkelijke protocol en hun resultaten positiever beschreven (Nolen 2008).

Consequenties Als we deze meta-analysen beschouwen, lijkt het zinvol om het voorschrijfbeleid bij lichte depressieve stoornissen te herzien. In de eerste revisie van de Multidisciplinaire richtlijn Depressie (Landelijke Stuurgroep 2009) noemt men antidepressiva bij een lichte depressieve stoornis niet meer als mogelijke eerste stap in de behandeling. Het voorschrijven van antidepressiva bij lichte depressieve stoornissen kan men als 'overbehandeling' beschouwen. In de gereviseerde richtlijn raadt men voor deze groep patiënten niet-medicamenteuze evidence-based behandelmogelijkheden aan. Hierbij moeten wij opmerken dat niet onderzocht is of er bij studies naar het effect van niet-medicamenteuze behandelingen publicatiebias bestaat. Aangezien patiënten met lichte depressieve stoornissen meestal niet in de tweede en derde lijn worden gezien, zal het aanpassen van het behandelbeleid in deze echelons vermoedelijk minder nodig zijn dan bijstellen van het beleid bij lichte depressieve stoornissen in de eerste lijn.

LITERATUUR

- Kirsch, I., Deacon, B.J., Huedo-Medina, T.B., e.a. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine*, 5, (2), e45.
- Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire richtlijnontwikkeling in de GGZ. Multidisciplinaire richtlijn Depressie (1ste revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een depressieve stoornis. Utrecht: Trimbos-instituut, 2009.
- National Institute for Clinical Excellence (2004). *Depression management of depression in primary and secondary care*. Clinical practice guideline 23. London: National Institute for Clinical Excellence.
- Nolen, W.A. (2008). Leidt publicatiebias tot overschatting van het effect van antidepressiva? *Maandblad Geestelijke volksgezondheid*, 63, 333-335.
- Turner, E.H., Matthews, A.M., Linardatos, E., e.a. (2008). Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *New England Journal of Medicine*, 358, 252-260.
- Turner, E.H., & Rosenthal, R. (2008). Efficacy of antidepressants. *BMJ*, 336, 516-517.

AUTEURS

S. THIO is als arts in opleiding tot psychiater werkzaam bij GGZ inGeest, Amsterdam.

A.J.L.M. VAN BALKOM is als psychiater en hoogleraar Evidence-based Psychiatrie verbonden aan de afdeling Psychiatrie en EMGO Instituut, VUmc en GGZ inGeest, Amsterdam.

Correspondentieadres: drs. S. Thio, Opleiding Psychiatrie, Postbus 47.077, 1070 BB Amsterdam.

E-mail: s.thio@ggzingeest.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 20-5-2009.

SUMMARY

Effectiveness of antidepressants. Implications of two meta-analyses for clinical practice – S. Thio, A.J.L.M. van Balkom –

BACKGROUND Following reports of new scientific research there are frequently discussions in the media about the effectiveness of antidepressants.

AIM To find out whether recently published meta-analyses about the effectiveness of antidepressants have consequences for clinical practice.

METHOD Two recent meta-analyses which investigated the effectiveness of antidepressants are discussed.

RESULTS The two studies were conducted along similar lines using similar methods. Both meta-analyses concluded that antidepressants are effective in the more serious type of depressive disorders. They are less effective in mild depressive disorders.

CONCLUSION On the basis of these two meta-analyses it was concluded that antidepressants should be prescribed solely for patients with severe depressive disorders.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)12, 887-891]

KEY WORDS antidepressant, depression, publication bias