



Ontstekingsremmende middelen tegen depressie

Referentie

Bai S, Guo W, Feng Y, et al. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:21-32.
DOI: 10.1136/jnnp-2019-320912

Duiding

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KULeuven

In Minerva bespreken we reeds meermaals het effect van de toevoeging van geneesmiddelen aan antidepressiva bij de behandeling van een majeure depressie. Een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie bij patiënten ouder dan 60 jaar met therapieresistente matig ernstige majeure depressie na behandeling met een hoge dosis venlafaxine toonde aan dat de toevoeging van een lage dosis aripiprazol op korte termijn de kans op remissie vergrootte ten koste van een toename van extrapyramidale ongewenste effecten (1,2). Uit een meta-analyse met methodologische beperkingen bleek dat het toevoegen van een atypisch antipsychoticum aan een antidepressivum tot significant meer respons en remissie leidde bij patiënten met een therapieresistente majeure depressie (3,4).

Observationele studies konden een verband aantonen tussen majeure depressie en ontsteking. Er werd bij depressieve patiënten een stijging vastgesteld van inflammatoire cytokines zoals interleukine-6, de interleukine-2 receptor, C-reef proteïne (CRP) en tumor necrosis factor (TNF)- α (5,6). Intussen is er veel onderzoek verricht naar het nut van ontstekingsremmende middelen bij depressie. Twee systematische reviews konden een vermindering van depressieve symptomen met ontstekingsremmende middelen aantonen maar kampten met een belangrijke klinische heterogeniteit van de geïncludeerde studies (7,8).

In een meer recente systematische review includeerde men 30 gerandomiseerde gecontroleerde studies die ontstekingsremmende middelen in monotherapie of als aanvullende behandeling bij antidepressiva vergeleken met placebo bij een totaal van 1 610 patiënten ouder dan 18 jaar (gemiddeld 30 tot 84 jaar) die lijden aan een majeure depressie (9). Studies met bipolaire patiënten werden uitgesloten. Men raadpleegde verschillende bronnen (PubMed, Embase, Cochrane Library en Web of Science; tot 1 januari 2019). Een asymmetrische **funnel plot** doet publicatiebias vermoeden maar zou de resultaten van de meta-analyses niet beïnvloed hebben. Twee derde van de studies beschreef een correcte randomisering en concealment of allocation.

In vergelijking met placebo gaven ontstekingsremmende middelen een statistisch significante daling van depressieve symptomen op een gevalideerde depressieschaal (**gestandaardiseerd gemiddeld verschil** (SMD) -0,55 met 95% BI van -0,75 tot -0,35; $p < 0,00001$; $N=26$, $n=1\ 610$; $I^2=71\%$). Voor ontstekingsremmende middelen in monotherapie bedroeg de SMD -0,30 (95% BI -0,58 tot -0,02; $p < 0,008$; $N=8$, $n=560$; $I^2=60\%$) terwijl men voor ontstekingsremmende middelen als aanvullende behandeling een SMD -0,70 (95% BI -0,97 tot -0,43; $p < 0,00001$; $N=18$, $n=1\ 041$; $I^2=74\%$) vaststelde. De kans op respons (reductie van tenminste 50% op een gevalideerde depressieschaal) en de kans op remissie was groter in de groep die ontstekingsremmende middelen kreeg dan in de placebogroep (respectievelijk RR 1,52 (95% BI van 1,30 tot 1,79; $N=19$, $n=1\ 095$; $I^2=29\%$) en RR 1,79 (95% BI van 1,29 tot 2,49; $N=16$, $n=1\ 003$; $I^2=41\%$). Voor de meeste meta-analyses was de statistische heterogeniteit hoog, waarschijnlijk als gevolg van een verschil in gebruikte schalen, patiëntkenmerken en gebruikte middelen. In bijkomende subgroepanalyses bleken zowel NSAID's ($n=121$), omega-3-onverzadigde vetzuren ($n=746$), statines ($n=166$) als minocycline ($n=151$) een statistisch significant antidepressief effect te hebben. In studies met uitsluitend vrouwelijke patiënten ($n=171$) werden geen statistisch significante verschillen gezien tussen ontstekingsremmende middelen en placebo. Ontstekingsremmende middelen behielden hun effect versus placebo onafhankelijk van het type sponsor en de kwaliteit van de studie. De levenskwaliteit gemeten met een gevalideerde schaal werd in 5 studies onderzocht en na pooling kon men geen verschil tussen ontstekingsremmende middelen en placebo aantonen. Er traden meer gastro-intestinale ongewenste effecten op met N-acetylcysteïne en statines versus placebo. De resultaten moeten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden wegens het kleinschalige karakter van de meeste studies (het aantal patiënten per studie stijgt met moeite over de 100 uit) en de korte studieduur (van 6 tot 16 weken) in verhouding tot het vaak chronische karakter van een majeure depressie

Een andere recente systematische review includeerde 36 studies met 10 000 patiënten met een majeure depressie (10). Men onderzocht het effect van corticosteroïden en cytokine-inhibitoren, maar niet van poly-onverzadigde vetzuren. Men zag statistisch significante verschillen in het voordeel van NSAID's (voornamelijk celecoxib; n=4 214), cytokine-inhibitoren (voornamelijk monoclonale antilichamen; n=3 345), en diverse statines (n=1 576). Enkel met NSAID's gingen meer patiënten in remissie. In een commentaarstuk wees men op een aantal valkuilen, die ook voor de hoger beschreven systematische review gelden. Een statistisch significant verschil ten opzichte van placebo is nog geen garantie voor een klinisch relevant resultaat. Bepaalde elementen op de depressieschaal (slaapstoornissen, pijn) kunnen als specifieke symptomen het eindresultaat eenzijdig beïnvloeden. Er wordt ook gesteld dat antidepressiva een positieve invloed kunnen hebben bij somatische klachten, maar dat het omgekeerde wellicht ook geldt: geneesmiddelen die specifiek op somatische klachten inwerken, hebben mogelijk ook een gunstig effect op psychisch lijden (11). Bij deze kritische bedenkingen voegt zich nog het feit dat een SMD vaak moeilijk klinisch te interpreteren is (12).

Besluit

Deze systematische review en meta-analyse van heterogene kleine RCT's toont aan dat ontstekingsremmende middelen zoals NSAID's, omega-3-onverzadigde vetzuren, statines en minocycline in vergelijking met placebo depressieve symptomen statistisch significant doen afnemen bij volwassenen met een majeure depressie. Het is nog onduidelijk in hoeverre het resultaat ook klinisch relevant is en op lange termijn zal aanhouden.

Voor de praktijk

Inzetten van ontstekingsremmers maakt (nog) geen deel uit van richtlijnen voor de behandeling van depressie bij volwassenen (13). Op basis van deze systematische review en meta-analyse blijft de plaats van ontstekingsremmende middelen bij volwassenen met een majeure depressie onduidelijk.

Referenties

1. De Winter FL, Van Buggenhout R. Aripiprazol toevoegen aan therapieresistente majeure depressie bij volwassenen ouder dan 60 jaar? *Minerva* 2016;15(6):147-50.
2. Lenze EJ, Mulsant BH, Blumberger DM, et al. Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:2404-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00308-6. Erratum in: *Lancet* 2015;386:2394.
3. Wyckaert S. Aan antidepressiva een atypisch antipsychoticum toevoegen bij majeure depressie? *Minerva* 2010;9(9):104-5.
4. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009;166:980-91. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09030312
5. Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L, Irwin MR. Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. *Psychosom Med* 2005;67:187-94. DOI: 10.1097/01.psy.0000149259.72488.09
6. Pike JL, Irwin MR. Dissociation of inflammatory markers and natural killer cell activity in major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2006;20:169-74. DOI: 10.1016/j.bbi.2005.05.004
7. Husain MI, Strawbridge R, Stokes PR, Young AH. Anti-inflammatory treatments for mood disorders: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2017;31:1137-48. DOI: 10.1177/0269881117725711
8. Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1381-91. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1611
9. Bai S, Guo W, Feng Y, et al. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:21-32. DOI: 10.1136/jnnp-2019-320912
10. Köhler-Forsberg O, Lydholm CN, Hjorthøj C, et al. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. *Acta Psychiatr Scand* 2019;139:404-19. DOI: 10.1111/acps.13016
11. Andrade C. Anti-inflammatory treatments for depression: perspectives on how to read a meta-analysis critically. *J Clin Psychiatry* 2019;80:19f129087. DOI: 10.4088/JCP.19f12907
12. Poelman T. Hoe een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) interpreteren? *Minerva* 2014;13(4):51.
13. Depressie bij volwassenen. Beleid. *Duodecim Medical Publications* 2/03/2014. Laatste update: 25/03/2016.