

Verband tussen ernst van depressie en werkzaamheid van nieuwere antidepressiva?

Klinische vraag

Is er bij volwassenen een verband tussen de ernst van depressie en de werkzaamheid van nieuwere antidepressiva?

Duiding

M. De Meyere

Bespreking van

Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:260-7.

Achtergrond

Uit recente publicaties blijkt dat antidepressiva in vergelijking met placebo slechts een beperkt klinisch voordeel hebben bij de behandeling van depressie^{1,2}. Bovendien is het niet duidelijk of de werkzaamheid van antidepressiva afhankelijk is van de ernst van de depressie. Een up-to-date systematische review van zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde studies was dus noodzakelijk.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- alle publiek beschikbare informatie (via het FDA) over de zes meest voorgeschreven antidepressiva (fluoxetine, venlafaxine, nefazodon, paroxetine, sertraline en citalopram) tijdens de periode 1987 tot 1999
- PubMed (januari 1985 - mei 2007), literatuurlijsten, Swedish drug regulatory authority.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies
- 35 RCT's: vijf met fluoxetine, zes met venlafaxine, acht met nefazodon en zestien met paroxetine
- exclusie: twaalf studies (waaronder vier met sertraline en één met citalopram) die niet over bruikbare gegevens beschikten.

Bestudeerde populatie

- 5 133 patiënten, 3 292 kregen medicatie en 1 841 placebo
- unipolaire majeure depressie volgens DSM-IV
- gehospitaliseerde patiënten in slechts drie studies
- alleen ouderen in slechts drie studies
- geen studies met kinderen of adolescenten.

Uitkomstmeting

- Hamiltonscore: gewogen gemiddeld verschil en gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) voor behandeling met antidepressiva ten opzichte van placebo
- confrontatie met klinisch relevante drempel van NICE: gewogen gemiddeld verschil of gestandaardiseerd gemiddeld

verschil in Hamiltonscore tussen medicatie- en placebogroep van 3 of van 0,50 punten

- random effects en fixed effects model
- meten van de statistische heterogeniteit met Q- en I²-test.

Resultaten

- gewogen gemiddelde verbetering van Hamiltonscore bedroeg 9,6 in de medicatiegroep versus 7,8 in de placebogroep, wat neerkomt op een gemiddeld verschil van 1,8 in het voordeel van de medicatiegroep (lager dan de drempel van 3 punten die NICE als klinisch relevant beschouwt)
- SMD bedroeg 1,24 voor de medicatiegroep versus 0,92 voor de placebogroep wat neerkomt op een verschil van 0,32 in het voordeel van de medicatiegroep (lager dan de drempel van 0,50 die NICE als klinisch relevant beschouwt)
- verschil in SMD tussen de medicatie- en de placebogroep was hoger dan 0,50 voor de groep met ernstige depressie (Hamiltonscore ≥ 29); de werkzaamheid van de medicatie bleef stabiel maar het effect van placebo daalde naarmate de initiële ernst van depressie toenam
- noch het medicatietype noch de duur van de medicatietoediening beïnvloedden het resultaat.

Besluit van de auteurs

Het verschil in werkzaamheid tussen antidepressiva en placebo neemt toe naarmate de initiële ernst van de depressie toeneemt. Zelfs voor patiënten met een ernstige depressie zijn de verschillen tussen antidepressiva en placebo gering. Het verband tussen de initiële ernst van depressie en de werkzaamheid van antidepressiva is eerder te wijten aan een verminderde respons op placebo dan aan een toegenomen respons op medicatie.

Financiering: de auteurs verklaren dat ze financieel niet vergoed werden voor deze studie.

Belangenvermenging: enkel de eerste auteur ontving vergoedingen voor 'consultancy' van Squibb en Pfizer.

1. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ* 2005;331:155-7.
2. Depression: Management of depression in primary and secondary care. *Clinical Practice Guideline Number 23. National Institute for Clinical Excellence. London, 2004.*
3. Toma M, McAlister FA, Bialy L, et al. Transition from meeting abstract to full-length journal article for randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:1281-7.
4. Chevalier P, van Driel M, Vermeire E. Publicatiebias opsporen en corrigeren. *Minerva* 2007;6(8):134.

5. Turner EH, Rosenthal R. Efficacy of antidepressants. [Editorial] *BMJ* 2008;336:516-7.
6. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.
7. Heyrman J, Declercq T, Rogiers R, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. *Huisarts Nu* 2008;37:284-317.

Methodologische beschouwingen

Dit is een meta-analyse die aan alle kwaliteitseisen beantwoordt. Door zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde studies te includeren hopen de auteurs publicatiebias te vermijden. Men ziet echter verschillen tussen de studieresultaten die men presenteert vóór publicatie (congressen, posters, abstracts) en de uiteindelijk gepubliceerde studieresultaten. Dit maant aan tot voorzichtigheid bij het gebruik van niet-gepubliceerde gegevens. Deze zijn immers niet getoetst aan de criteria, gebruikt door de redacties van peer reviewed tijdschriften. Een systematische review of meta-analyse die voor een groot deel gebruik zou maken van niet-gepubliceerde data, zou dan ook maar een beperkte validiteit hebben^{3,4}.

Nergens wordt de leeftijd van de bestudeerde populaties vermeld: er wordt enkel een arbitrair onderscheid gemaakt tussen volwassenen en ouderen. Er is een gebrek aan studies bij kinderen en adolescenten. Het is bovendien niet duidelijk of in de verschillende studies de leeftijden correct werden verdeeld over de studiegroepen (medicatie of placebo).

Geen enkele geïncludeerde studie duurde langer dan acht weken. Het gebrek aan langetermijnstudies staat in contrast met het feit dat voor deze aandoening de medicatie minstens zes maanden toegediend moet worden. Enkele geïncludeerde studies hadden een zeer gering aantal deelnemers, sommigen slechts 25.

Resultaten in perspectief

Uit deze studie blijkt dat de drempel van klinisch relevante winst met antidepressiva versus placebo enkel wordt bereikt voor de zeer ernstige vormen van majeure depressie. De auteurs kunnen niet verklaren waarom de werkzaamheid van de medicatie stabiel blijft en het effect van placebo daalt naarmate de initiële ernst van depressie toeneemt.

De auteurs van deze meta-analyse namen de drempelwaarde over van NICE². NICE koos arbitrair 0,50 als afkappunt voor klinische relevantie. Sommige auteurs zijn het er echter niet mee eens om de effectgrootte te verengen tot een dichotome variabele: 'wel' of 'helemaal geen' effect. De waarden 0,20 (weinig effect), 0,50 (matig effect) en 0,80 (veel effect) werden door Cohen et al. immers alleen geïntroduceerd als bakens om effectgroottes met elkaar te vergelijken⁵.

Extrapolatie naar TCA's is niet mogelijk omdat studies met TCA's niet werden opgenomen in deze meta-analyse.

Andere studies

Bijna gelijktijdig verscheen een boeiende studie over de selectieve publicatie van studies over antidepressiva⁶. De auteurs vergeleken 74 studies (12 564 patiënten) over twaalf nieuwe, bij het FDA ingediende antidepressiva. Van de 74 studies waren er 51 (70%) gepubliceerd. Op één uitzondering na waren alle studies met een positief resultaat daadwerkelijk gepubliceerd. Van de studies met geen of met een twijfelachtige verbetering volgens het FDA waren er slechts drie gepubliceerd met een correcte weergave van de resultaten; 22 studies werden niet gepubliceerd en 11 werden te positief voorgesteld. 94% van de gepubliceerde studies had een positief resultaat, terwijl volgens het FDA in totaal maar 51% een positief resultaat had. Zowel deze studie als de studie van Kirsch et al. tonen dus het belang aan van een verplichte registratie van lopende RCT's bij de betrokken internationale instituten zoals het FDA. De toegang tot alle niet-gepubliceerde studies zou toelaten om de werkzaamheid van heel wat geneesmiddelen beter in te schatten.

Voor de praktijk

In 2008 verscheen een Belgische aanbeveling over depressie bij volwassenen⁷. De opties die hierbij worden genomen sluiten naadloos aan bij de besluiten van bovenvermelde studie. In principe worden alleen bij een ernstige majeure depressie antidepressiva aanbevolen, met name een TCA of SSRI. In de regel wordt voor alle andere vormen van depressie (mineure en milde tot matige vormen van majeure depressie) een niet-medicamenteuze aanpak aangeraden: bij voorkeur cognitieve gedragstherapie, al of niet gerealiseerd door de huisarts zelf⁷.

● Besluit Minerva

Deze goed uitgevoerde meta-analyse met zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde studies toont aan dat bij majeure depressie de drempel voor klinische effectiviteit van antidepressiva versus placebo alleen bereikt wordt voor de ernstige vormen van majeure depressie. De conclusie is afhankelijk van de gekozen drempel voor klinische effectiviteit. Hier is deze bepaald door de aanbeveling uitgewerkt door NICE en in overeenstemming met de Belgische aanbeveling voor goede medische praktijkvoering⁷.

