

Nieuwe antidepressiva: een betere keuze?

- **Klinische vraag** Welke van de nieuwe antidepressiva is de beste keuze op het vlak van werkzaamheid en ongewenste effecten bij majeure depressie?
- **Achtergrond** Meta-analyses die bij volwassenen het effect van de nieuwe antidepressiva onderling vergelijken en zich hierbij beperken tot directe vergelijkingen in RCT's¹, tonen geen wezenlijk verschil aan op het vlak van werkzaamheid en doelmatigheid tussen de tweede generatie-antidepressiva. Leidt een netwerk meta-analyse van alle RCT's met directe én indirecte vergelijkingen tot hetzelfde besluit?

Analyse

P. Chevalier

Referentie

Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373:746-58.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- databank van de CCDANDT (Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Review Group) van 1991 tot november 2007
- opvragen van beschikbare informatie bij farmaceutische bedrijven, registratiecommissies en wetenschappelijke onderzoekers voor bijkomende gegevens.

Geselecteerde studies

- RCT's over de acute behandeling (acht weken) van unipolaire majeure depressie bij volwassenen
- RCT's die één van de volgende nieuwe antidepressiva vergelijken: bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, milnacipran, mirtazapine, paroxetine, reboxetine, sertraline, venlafaxine; exclusie van de placebogroepen van placebogecontroleerde RCT's
- methodologische kwaliteit: evaluatie van de adequaatheid van **concealment of allocation** en blinding aan de hand van een score (adequaat, onduidelijk, inadequaat); exclusie uit de meta-analyse in het geval van 'inadequate' methodologie
- inclusie van 117 RCT's (25 928 patiënten).

Bestudeerde populatie

- volwassenen met majeure unipolaire depressie; gemiddelde initiële score op de **Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)** van 23,47 en op de **Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)** van 30,09
- kenmerken (gedeeltelijk gegeven): ≤65 jaar in 53 studies (n=9 321) en > 65 jaar in acht studies (n=1 583); 87 studies in de ambulante praktijk, waarvan zeven in de eerstelijns.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: aantal patiënten met minstens 50% vermindering van de initiële HDRS- of MADRS-scores of met veel of zeer veel verbetering (+ of ++) van de **Clinical Global Impression (CGI)** score na acht weken; aantal patiënten dat de behandeling stopt gedurende de eerste acht weken
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

Resultaten voor directe en indirecte vergelijkingen samen:

- werkzaamheid: *zie tabel*; reboxetine is het minst werkzame antidepressivum
- ongewenste effecten die leiden tot stopzetten van de behandeling binnen de acht weken: minder met escitalopram en sertraline dan met duloxetine, fluvoxamine, paroxetine, reboxetine en venlafaxine.

Besluit van de auteurs

Onder de vaak voorgeschreven antidepressiva zijn er zowel op het vlak van werkzaamheid als van ongewenste effecten, belangrijke klinische verschillen in het voordeel van escitalopram en sertraline. Volgens de auteurs zou sertraline de beste keuze kunnen zijn als start van een behandeling van matige tot ernstige depressie bij volwassenen, omwille van de beste balans tussen winst, ongewenste effecten en kostprijs.

Financiering: geen

Belangenvermenging: vier van de twaalf auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van farmaceutische bedrijven voor diverse redenen.

Tabel. **Odds ratios** voor superioriteit van één of meerdere antidepressiva in vergelijking met een ander op het vlak van werkzaamheid (significante betrouwbaarheidsintervallen, hier niet vermeld).

* niet-significante verschillen tussen deze vier antidepressiva

	mirtazapine*	escitalopram*	venlafaxine*	sertraline*
versus duloxetine	1,39	1,33	1,30	1,27
versus fluoxetine	1,37	1,32	1,28	1,25
versus fluvoxamine	1,41	1,35	1,30	1,27
versus paroxetine	1,35	1,30	1,27	1,22
versus paroxetine	2,03	1,95	1,89	1,85

1. Cartlehner C, Hansen RA, Thieda P, et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression. *AHRQ Publication No. 07-EHC007-EF* January 2007.
2. Chevalier P. Netwerk meta-analyses: directe en indirecte vergelijkingen. *Minerva* 2009;8(9):136.

3. Heyman J, Declercq T, Rogiers R, et al. Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. Aanbeveling voor medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2008;37:284-317.

Methodologische beschouwingen

Deze netwerk meta-analyse is over het algemeen van goede methodologische kwaliteit, maar toch zijn er enkele beperkingen en onduidelijkheden. De auteurs raadpleegden slechts één databank, wat meestal niet aanvaard wordt voor een systematisch literatuuroverzicht. De belangrijkste beperking is echter de uitsluiting van vergelijkingen met placebo. Bij het ontbreken van gegevens, gebruikten de auteurs de eerder conservatieve imputatiemethode (bij ontbreken de scores wordt een patiënt aanzien als 'non-responder'). We kunnen ons ook de vraag stellen in welke mate de auteurs rekening hielden met de belangrijkste stelregels van een netwerk meta-analyse, nl. homogeniteit, similariteit en coherentie². Voor de meta-analyse van de directe vergelijkingen was de heterogeniteit (I^2 -test van Higgins) over het algemeen matig, maar voor twee vergelijkingen bedroeg deze toch meer dan 75%. De auteurs groepeerden vervolgens op een correcte manier de gegevens van de directe en indirecte vergelijkingen in een netwerk meta-analyse². De homogeniteit en de similariteit van de gegevens voor de gecorrigeerde indirecte vergelijkingen werd echter niet in cijfers uitgedrukt. De auteurs onderzochten de incoherentie van het netwerk door de resultaten van de directe en de indirecte vergelijkingen aan elkaar te toetsen. Welke methode ze ook gebruikten, de coherentie kon bevestigd worden. Drie statistische incoherenties op 70 vergelijkingen komt overeen met wat we normaal gezien aan het toeval kunnen wijten.

De auteurs voerden een sensitiviteitsanalyse uit naargelang de dosis van de antidepressiva en het al of niet toepassen van imputatie. Om het effect na te gaan van sponsoring op de studieresultaten gebruikten ze een meta-regressie-analyse.

Tot slot willen we erop wijzen dat bij de evaluatie van de methodologische kwaliteit (de auteurs kozen hiervoor twee criteria, nl. concealment of allocation en blinding) slechts 12 van de 117 studies als 'adequaat' bestempeld werden.

Resultaten in perspectief

In de originele studies werden verschillende doses antidepressiva gebruikt. De auteurs van deze meta-analyse bepaalden vooraf kwartielen¹ en voerden een sensitiviteitsanalyse uit waarin de studies met eenzelfde dosisrange gegroepeerd werden. Dit maakte een adequate onderlinge vergelijking mogelijk. Deze netwerk meta-analyse toont aan dat mirtazapine, escitalopram, venlafaxine en sertraline effectiever zijn dan duloxetine, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en reboxetine. Op het vlak van tolerantie scoren escitalopram, sertraline, citalopram en bupropion beter dan de andere nieuwe antidepressiva. De meest werkzame antidepressiva in deze meta-analyse (mirtazapine en ven-

lafaxine) worden niet het best getolereerd (stopzetten van de behandeling).

Wat is het belang van deze conclusies die gebaseerd zijn op ingewikkelde en nauwkeurige statistische methodes? De relatieve klinische effectiviteit (OR) is gebaseerd op een uitkomstmaat die rekening houdt met een beter resultaat op slechts één van de drie vragenlijsten (HDRS, MADRS of CGI). Er zijn echter geen absolute cijfers beschikbaar en dus is het moeilijk om de omvang van een klinisch relevant voordeel in te schatten. De tolerantie wordt alleen geëvalueerd op basis van het aantal patiënten dat de behandeling vroegtijdig stopt. Om de tolerantie in te schatten is dit te beperkt. De auteurs geven toe dat belangrijke eindpunten zoals ongewenste effecten, ontweningsverschijnselen of sociaal functioneren niet zijn opgenomen in deze meta-analyse. In deze studie is ook niets terug te vinden over vergelijkingen met oudere antidepressiva.

Alle bevindingen en berekeningen in deze netwerk meta-analyse hebben betrekking op de eerste acht weken van de behandeling. Als arts zitten we hier op onze honger. Omdat het aanbevolen is gedurende minstens zes maanden te behandelen, willen we immers de resultaten en de verschillen op langere termijn kennen.

Een klassiek literatuuroverzicht (op basis van directe vergelijkingen)¹ vergeleek het onderlinge effect van de antidepressiva van de tweede groep. Bij de behandeling van stemmingsstoornissen zijn de antidepressiva in deze groep wezenlijk niet verschillend van elkaar op het vlak van werkzaamheid, doelmatigheid en kwaliteit van leven. Voor de werkingsnelheid zijn de resultaten tegenstrijdig.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling voor huisartsen³ stelt dat antidepressieve medicatie in de eerste lijn alleen aanbevolen is als eerstekeuzebehandeling bij een ernstige depressie en raadt aan om onmiddellijk te starten in het geval van depressie met suïcidaliteit. Bij milde tot matige depressie zijn antidepressiva geen eerste keuze. Deze aanbeveling wijst op het risico van ernstige ongewenste effecten met alle groepen antidepressiva. Een tricyclisch antidepressivum kiezen is even goed verdedigbaar als kiezen voor een nieuw antidepressivum. De keuze gebeurt in functie van de ernst van de depressie, de wens van de patiënt en het profiel van ongewenste effecten van het antidepressivum³.

In deze netwerk meta-analyse ontbreekt de vergelijking met tricyclische antidepressiva, evenals een onderlinge vergelijking van ongewenste effecten. Men evalueert evenmin hoe groot het klinisch relevante onderlinge verschil is. Daarom is het voordeel dat de auteurs toeschrijven aan sertraline alleen maar indicatief en moet dit nog bevestigd worden.

● Besluit Minerva

Deze netwerk meta-analyse beperkt zich tot een vergelijking van de nieuwe antidepressieve geneesmiddelen als behandeling van majeure depressie bij volwassenen gedurende de eerste acht weken. De auteurs komen tot een selectieve keuze voor sertraline aan de hand van een nauwkeurige statistische methodologie, maar negeren essentiële klinische afwegingen en includeren geen enkele vergelijking met de oudere antidepressiva. Deze publicatie brengt dus geen argumenten aan om de huidige aanbevelingen te wijzigen.

