

Sertraline: betere keuze bij majeure depressie?

- **Klinische vraag** Wat zijn de werkzaamheid, aanvaardbaarheid en tolerantie van sertraline versus tricyclische antidepressiva, maprotiline, SSRI's en nieuwe antidepressiva in de acute fase van een majeure depressie?
- **Achtergrond** Sommige richtlijnen stellen alleen SSRI's voor als eerste keuze¹, andere vermelden dat ze evenwaardig zijn aan tricyclische antidepressiva^{2,3}. Op basis van indirecte vergelijkingen zou sertraline het meest effectieve SSRI zijn⁴. Blijft deze meerwaarde van sertraline bestaan bij directe vergelijking met andere SSRI's en recentere antidepressiva?

Analyse
P. Chevalier

Referentie

Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 2.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (1966 tot 2008), EMBASE (1974 tot 2008), Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register en Cochrane Central Register of Controlled Trials tot juli 2008
- referentielijsten van de geïncludeerde studies en van vroegere literatuuroverzichten
- experten, betrokken farmaceutische firma's en auteurs van studies.

Geselecteerde studies

- RCT's die sertraline vergelijken met andere antidepressiva bij majeure depressie, om het even welke onderzoeksduur
- 59 RCT's met meerdere vergelijkingen gevonden, 58 dubbelblinde studies, 17 met minder dan 100 patiënten.

Bestudeerde populatie

- ongeveer 10 000 patiënten van minstens 18 jaar oud met een eerste diagnose van majeure depressie (op basis van DSM-IV, ICD-10, DSM-III, DSM III-R), meeste studies (45) vonden plaats in de ambulante praktijk, 65-plussers waren niet uitgesloten in 35 studies
- depressie: matig tot ernstig in 56 studies, mild tot matig in drie studies
- exclusie: patiënten met andere pathologie op de DSM-IV as I of II, patiënten met gelijktijdig ernstige medische pathologie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: aantal patiënten zonder respons op de behandeling in de acute fase (zes tot twaalf weken); respons komt overeen met een vermindering van minstens 50% op de **Hamilton Depression Scale** (HAM-D), de **Montgomery-Asberg Depression Rating Scale** (MADRS) of een andere depressieschaal, of met een grote of zeer grote verbetering van de **Clinical Global Impression-Improvement-score**
- secundaire uitkomstmaten: aantal patiënten in remissie, wat overeenkomt met ≤ 7 op de HAM-D-17-vragenlijst of ≤ 8 op de langere versie van HAM-D, zonder of met bordeline

mentale stoornis volgens de CGI-Severity-score; gemiddelde aanvangsscore versus gemiddelde score op het einde van de studie voor de verschillende vragenlijsten (HAM-D, MADRS); sociaal functioneren; kwaliteit van leven; kost; aanvaardbaarheid (behandelingsstop wegens gebrek aan werkzaamheid of wegens ongewenste effecten); tolerantie (ongewenste effecten in het algemeen of sommige in het bijzonder).

Resultaten

- werkzaamheid (op 9 303 patiënten): sertraline was effectiever dan fluoxetine (**OR** 0,73; 95% BI van 0,59 tot 0,92 voor de primaire uitkomstmaat) maar minder effectief dan mirtazapine
- aanvaardbaarheid en tolerantie (op 9 950 patiënten): sertraline werd beter aanvaard en beter verdragen dan amitriptyline, imipramine, paroxetine en mirtazapine, maar minder aanvaard dan bupropion
- specifieke ongewenste effecten: met sertraline trad over het algemeen meer diarree op
- resultaten van de vergelijking met tricyclische antidepressiva: zie *bespreking*.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze systematische review met meta-analyse een gunstige tendens aantoonde voor sertraline in vergelijking met andere antidepressiva op het vlak van werkzaamheid en aanvaardbaarheid, rekening houdende met het 95% betrouwbaarheidsinterval en het gebruik van een **random effects model**. De geïncludeerde studies rapporteerden echter niet alle uitkomstmaten die in het protocol vermeld waren. Resultaten die zowel voor de patiënt als voor de clinicus klinisch relevant zijn, worden in geen enkele geïncludeerde studie vermeld.

Financiering: de auteurs vermelden een gift van de *Fondazione Cariverona* aan een WHO-centrum binnen de universiteit van Verona (eerste auteur) maar leggen geen verband met deze publicatie.

Belangenvermenging: één van de auteurs kreeg van verschillende farmaceutische firma's vergoedingen voor onderzoek en spreekbeurten.

1. NICE. Depression: management of depression in primary and secondary care - NICE guidance. *National Clinical Practice Guideline Number 23*.
2. Van Marwijk HW, Grundmeijer HC, Bijl R, et al. NHC-Standaard Depressieve stoornis (depressie). *Huisarts Wet* 2003;46:614-33.
3. Heyrman J, Declercq T, Rogiers R, et al. Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. *Aanbeveling voor medische praktijkvoering. Huisarts Nu* 2008;37:284-317.
4. Smith D, Dempster C, Glanville J, et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and

other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2002;180:396-404.

5. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti C, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373:746-58.
6. Chevalier P. Nieuwe antidepressiva: een betere keuze? *Minerva* 2009;8(9):126-7.
7. De Meyere M. Verband tussen ernst van depressie en werkzaamheid van nieuwere antidepressiva? *Minerva* 2008;7(8):118-9.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is methodologisch correct uitgevoerd. De auteurs zochten systematisch naar studies in meerdere databanken. Ze evalueerden de methodologische kwaliteit van de studies aan de hand van verschillende items (adequaatheid van **sequentiële toewijzing** en van **concealment of allocation**, dubbelblindheid, onvolledige rapportering van sommige uitkomsten, selectieve vermelding van gunstige resultaten, andere vormen van vertekening). Twee onderzoekers extraheerden de gegevens onafhankelijk van elkaar. De auteurs onderzochten heterogeniteit (I^2 -test van Higgins) en **publicatiebias** en voerden sensitiviteitsanalyses uit in functie van verschillende studiekekenmerken (methodologische of andere). Ze wijzen op de algemeen zwakke methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies: bijna de helft van de studies rapporteerde onvolledige resultaten en slechts 18 studies waren niet selectief in de rapportering. We stellen vast dat de auteurs in hun abstract geen enkel cijfer vermelden, wat zeer zeldzaam is voor een meta-analyse van de Cochrane Collaboration.

Interpretatie van de resultaten

Deze meta-analyse bevat veel vergelijkingen. Men vergelijkt op een correcte manier het ene antidepressivum met het andere en dus niet alleen sertraline met een bepaalde klasse. Het is niet mogelijk om hier alle vergelijkingen in detail te bespreken. We zullen ons dus beperken tot de resultaten die enigszins vragen oproepen, tot de vergelijkingen met tricyclische antidepressiva en tot de vergelijking met een andere netwerk meta-analyse van grotendeels dezelfde auteurs⁵, ook in dit Minervanummer besproken⁶.

• Vergelijking met mirtazapine

Volgens de auteurs is mirtazapine effectiever dan sertraline. In hun resultaten kunnen we echter geen enkel significant verschil terugvinden voor de verschillende uitkomstmaten.

• Vergelijking met tricyclische antidepressiva

De 18 RCT's die sertraline vergelijken met tricyclische antidepressiva dateren meestal van de jaren '90. De meest recente dateert van 2003 en dit is ook de enige die een voordeel van sertraline aantoonde. Slechts één andere studie vermeldt een significante winst van amitriptyline voor de primaire uitkomstmaat. Voor alle vergelijkingen met amitriptyline samen is het enige significante verschil op het vlak van werkzaamheid in het voordeel van amitriptyline: een **gestandaardiseerd gemiddeld verschil** ten opzichte van de aanvangswaarde (SMD) van 0,18; 95% BI van 0,04 tot 0,32; $p=0,009$. Het is niet duidelijk welke populaties geïncludeerd zijn en daarom is het moeilijk om de resultaten te interpreteren in functie van de ernst van de depressie. In een andere meta-analyse (besproken in Minerva⁷), wordt wel rekening gehouden met de ernst van depressie. Sertraline verschilt niet significant van amitriptyline op het vlak van aanvaardbaarheid (OR 0,94; 95% BI van 0,74 tot 1,18),

in tegenstelling tot wat de auteurs besluiten. Sertraline heeft minder ongewenste effecten (alle) dan amitriptyline (OR 0,59; 95% BI van 0,39 tot 0,89; $p=0,01$), maar diarree komt meer voor met sertraline dan met de verschillende tricyclische antidepressiva. De studie-uitval is niet significant hoger met amitriptyline dan met sertraline.

• Vergelijking met een andere recente meta-analyse

In vergelijking met een recente netwerk meta-analyse stellen we enkele verschillen vast^{5,6}. De netwerk meta-analyse bevat slechts 29 RCT's (5090 personen) die sertraline vergelijken met een ander (nieuw) antidepressivum (directe vergelijkingen). Mirtazapine is niet beter dan sertraline op het vlak van werkzaamheid (slechts één studie tegenover twee in de hier besproken Cochrane meta-analyse). Sertraline en escitalopram zijn, net zoals in de Cochrane meta-analyse, even werkzaam en aanvaardbaar. De studie-uitval verschilt niet significant tussen sertraline en bupropion, terwijl de Cochrane meta-analyse (op basis van dezelfde drie studies) besluit dat er significant minder studie-uitval is met bupropion. De patiëntenaantallen waarop de analyses gebaseerd zijn, verschillen in beide publicaties...

Tot slot merken de auteurs van de Cochrane meta-analyse zelf op dat duidelijk relevante uitkomsten voor patiënt en clinicus niet gerapporteerd zijn in de geïncludeerde studies. Het gaat hier onder andere over: de attitudes van de patiënt en zijn omgeving tegenover de behandeling, het werk kunnen hervatten en terug normaal sociaal kunnen functioneren.

Voor de praktijk

De twee meta-analyses hebben vijf auteurs gemeenschappelijk. De ene meta-analyse vergelijkt sertraline met alle andere antidepressiva (deze Cochrane-publicatie) en de andere vergelijkt alle nieuwe antidepressiva met elkaar via directe of indirecte vergelijkingen^{5,6}. In de eerste publicatie besluiten de auteurs dat er een tendens is in het voordeel van sertraline versus andere antidepressiva. In de tweede publicatie stellen ze dat sertraline en escitalopram beter scoren dan andere nieuwe antidepressiva (dezelfde werkzaamheid voor sertraline en escitalopram, maar een betere tolerantie voor sertraline); sertraline is dus het meest efficiënte antidepressivum. De Cochrane meta-analyse wijst op een voordeel voor mirtazapine (kan niet gestaafd worden met de gegeven cijfers) en voor bupropion (minder ongewenste effecten). Op basis van dezelfde studies kunnen de auteurs in deze meta-analyse niet tot dit besluit komen. Op basis van de vermelde resultaten is amitriptyline effectiever dan sertraline. Er zijn dus geen harde argumenten om de huidige aanbevelingen te wijzigen: indien een antidepressivum nodig is, kiezen we samen met de patiënt tussen een tricyclisch antidepressivum (amitriptyline is het best onderzocht) en een SSRI (sertraline is het meest efficiënte) in functie van co-morbiditeit en van mogelijke ongewenste effecten.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse besluit dat sertraline waarschijnlijk beter is dan andere antidepressiva op het vlak van werkzaamheid en aanvaardbaarheid voor de behandeling van majeure depressie. Deze tendens volstaat echter niet om de keuzes van de huidige aanbevelingen in vraag te stellen.

