

Lage dosering van tricyclische antidepressiva

A.M.van Hemert en T.K.Birkenhäger

Zie ook de artikelen op bl. 698 en 708.

Voor behandeling van patiënten met depressieve stoornissen in de huisartspraktijk kan volgens de vigerende standaard van het Nederlands Huisartsen Genootschap gekozen worden voor een tricyclisch antidepressivum (TCA).¹ In de klinische praktijk is er discussie over de werkzame dosering van deze middelen. De gangbare behandelrichtlijnen geven voor amitriptyline, imipramine of nortriptyline een minimale dosering van 150 mg/dag aan.² In de klinische praktijk echter worden TCA's in veel lagere doseringen voorgeschreven.³ Deze praktijk vindt steun in een grote meta-analyse van de werking en bijwerkingen van laag gedoseerde TCA's voor de behandeling van depressie.⁴ Uit een analyse van 39 gecontroleerde studies kwam naar voren dat TCA's bij een dosering onder 100 mg/dag reeds effectief zouden zijn voor behandeling van depressie. Hogere doseringen hadden in de analyse geen betere werking in vergelijking met de lagere. Op grond van deze bevindingen kan men de vraag stellen of de richtlijnen voor behandeling van een depressieve stoornis met TCA's aan herziening toe zijn.

META-ANALYSE

In essentie gaat het in de meta-analyse om 2 vragen: (a) zijn TCA's werkzaam voor de behandeling van depressie bij een dosering lager dan 100 mg/dag; en (b) is de werkzaamheid van een dosering boven 100 mg/dag aantoonbaar beter dan die van een lagere dosering?⁴ Om deze vragen te beantwoorden, zochten de meta-analisten in de literatuur naar relevante, gecontroleerde studies. Met een degelijke zoekstrategie vonden zij 33 onderzoeken naar de effectiviteit van laag gedoseerde TCA's versus placebo, 4 onderzoeken naar de effectiviteit van lage versus hoge dosering en 2 onderzoeken waarin beide condities werden nagegaan. In de meta-analyse berekenden zij het gepoolde relatieve risico voor tenminste 50% verbetering van de depressieve klachten na 4 weken, na 6-8 weken en na 3-12 maanden behandeling. Voor de laag gedoseerde TCA's versus placebo was het relatieve risico van verbetering respectievelijk 1,65 (95%-BI: 1,36-2,00), 1,47 (95%-BI: 1,12-1,94) en 2,14 (95%-BI: 1,41-3,26). Voor de laag gedoseerde versus de hoog

gedoseerde TCA's was het relatieve risico van verbetering 0,89 (95%-BI: 0,74-1,07) na 4 weken behandeling en 1,11 (95%-BI: 0,76-1,61) na 6 tot 8 weken behandeling. Er waren geen studies met een behandelduur van 3-12 maanden. Het totale percentage uitval uit de studies was bij een hoge en lage dosis vergelijkbaar, maar bij de hogere dosering was er vaker uitval vanwege bijwerkingen.

METHODOLOGIE

Bij eerste inspectie voldoet de meta-analyse in technische zin aan gangbare eisen.⁵ Een aantal potentiële punten van kritiek wordt door de auteurs effectief weerlegd.⁴ Er waren wel enige aanwijzingen dat kleine studies met een positief resultaat naar verhouding vaker waren gepubliceerd dan kleine studies met een negatief resultaat, maar deze disbalans was te klein om de gevonden resultaten te verklaren. Verder werden in subgroepanalyses geen verschillende resultaten gevonden voor een hogere of een lagere leeftijd en voor onderzoeken in de eerste lijn of in de specialistische psychiatrie. De beperkingen van deze meta-analyse worden pas zichtbaar bij een inhoudelijke afweging van twee thema's die wij hier zullen aanduiden als 'diagnostische' en 'therapeutische heterogeniteit'.

Diagnostische heterogeniteit. Alhoewel er in statistische zin geen aantoonbare heterogeniteit was, was de selectie van de patiënten in de onderzochte groepen allesbehalve homogeen. De auteurs wekken de suggestie dat zij zich beperkten tot patiënten met een eenduidige diagnose van depressieve stoornis.⁴ Onder de inclusiediagnosen worden echter ook gerekend 'opvliegers', ad-hoccriteria voor depressie, depressie of angst volgens een persoonlijkheidsvragenlijst ('Minnesota multiphasic personality inventory'), hoofdpijn met angst of depressie, angstneurose, neurotische depressie, lage rugpijn met depressie, menopauze met angst en depressie, eetbuien, dysthymie, en reumatoïde artritis met een hoge score op een zelfinvulvragenlijst voor depressie. Bij de meeste studies worden meerdere diagnostische omschrijvingen genoemd. Onder alle 39 studies die in de meta-analyse werden opgenomen, telden wij slechts 12 studies met een min of meer homogene diagnose van een depressieve stoornis. Bij slechts 5 studies werden algemeen geaccepteerde diagnostische criteria vermeld. Bij verreweg de meeste studies waren er naast depressieve symptomen ook angst, pijn of lichamelijke aandoeningen. Door de diagnostische heterogeniteit valt niet goed uit te maken op welke categorieën van patiënten de resultaten betrekking hebben.

Parnassia Psycho-medisch Centrum, Bureau 24-uurszorg, Avocadostraat 2, 2552 HS Den Haag.

Hr.dr.A.M.van Hemert, psychiater.

Erasmus Medisch Centrum, afd. Psychiatrie, Rotterdam.

Hr.dr.T.K.Birkenhäger, psychiater.

Correspondentieadres: hr.dr.A.M.van Hemert.

In ieder geval niet eenduidig op een homogene groep van patiënten met een depressieve stoornis.

Therapeutische heterogeniteit. Op het eerste gezicht lijkt het alsof de auteurs een heldere definitie hanteren voor hoge en lage dosering van TCA's.⁴ Ook hier leert een inhoudelijke afweging anders. Het vinden van de juiste dosis van een TCA is moeilijk, omdat er grote interindividuele verschillen in farmacokinetiek bestaan. Uit onderzoek naar werkzame bloedspiegels blijkt dat de gangbare dosering van 150 mg per dag voor 30 tot 70% van de patiënten te laag of te hoog uitvalt.⁶ De grens die in de meta-analyse was gekozen voor lage dosering is feitelijk te laag om de lagere en de hogere dosering te kunnen vergelijken. Een vergelijking van behandelingen met een dosering onder en boven 100 mg per dag is een vergelijking van een zeer lage dosering met een lage dosering.

Een tweede probleem is dat TCA's waarvan therapeutische plasmaspiegels bekend zijn (imipramine, amitriptyline, clomipramine) op één hoop worden gegooid met TCA's waarvan de optimale dosis of plasmaspiegel onduidelijk is (doxepine, dosulepine, lofepramine; lofepramine is in Nederland niet geregistreerd). Door het ontbreken van spiegelbepalingen blijft het onduidelijk hoe laag de doseringen feitelijk zijn geweest, ook voor de groepen die met hogere doseringen werden behandeld.

EFFECTIVITEIT VAN TCA'S IN LAGE DOSERING

Vergelijking met placebo. De meta-analyse laat een duidelijk voordeel zien van de behandeling in vergelijking met placebo.⁴ Ook als de gegevens op verschillende manieren worden geanalyseerd en als rekening wordt gehouden met mogelijke beperkingen, zoals publicatiebias, blijft het verschil overeind. De bevinding sluit aan bij de klinische ervaring van velen. De vraag die bij deze bevinding gesteld moet worden, is hoe het voordeel van de behandeling verklaard moet worden. Is er ook bij lage dosering een antidepressieve werking, of moet het verschil anders worden verklaard?

Als eerste moet worden overwogen dat de brede variatie in de farmacokinetiek ertoe leidt dat waarschijnlijk ook bij lage doseringen een (beperkt) aantal patiënten al een effectieve bloedspiegel bereikt. Zo varieerde de optimale imipraminedosering in een dubbelblind onderzoek, waarin op geleide van de plasmaspiegel werd gedoseerd, van 37,5 tot 450 mg per dag.⁷

Verder is de werkzaamheid van antidepressiva niet beperkt tot de kernsymptomen van depressie. De werkzaamheid bij angst, pijn en slaap is redelijk gedocumenteerd.⁸⁻¹⁰ Gezien de heterogene patiëntenpopulaties is het waarschijnlijk dat de klachten voor een deel zijn verbeterd als gevolg van een gunstige invloed op andere symptomen dan de kernsymptomen van depressie (depressieve stemming/anhedonie, psychomotorische remming, vroeg ontwaken

en een dagschommeling). Gelet op de brede diagnostische heterogeniteit lijkt deze optie het waarschijnlijkst.

Tenslotte valt nog te overwegen dat de werking zou kunnen worden toegeschreven aan onvolledige blindering als gevolg van bijwerkingen van TCA's.¹¹

Vergelijking met hoge dosering. De meta-analyse biedt feitelijk nauwelijks steun aan de tweede probleemstelling van de notie dat een lage dosering van TCA's net zo goed zou zijn als hogere doseringen. Het probleem van de therapeutische heterogeniteit maakt dat de vergelijking van de twee condities niet valide is. Een vergelijking van een groep met een zeer lage dosering ten opzichte van een andere groep met een iets minder lage dosering is wetenschappelijk nauwelijks informatief. Zonder kennis van de bloedspiegels blijft het gissen hoe groot de verschillen tussen de groepen feitelijk waren.

Verder moet worden overwogen dat het aantonen van een verschil methodologisch minder eisen stelt aan onderzoek dan het aantonen van geen verschil. Het laatste stelt hoge eisen aan statistiek en studieontwerp. Positieve vertekening, in de richting van een waargenomen verschil, komt alleen voort uit factoren die de ene conditie bevoordelen boven de andere. Verdunning van het effect, in de richting van geen verschil, kan optreden door iedere willekeurige bron van 'ruis'. Het gerandomiseerde studieontwerp is vooral bedoeld om positieve vertekeningen uit te sluiten. Het ontwerp biedt geen bescherming tegen vertekeningen in de richting van geen verschil.¹² Het zou te ver voeren om op basis van slechts 6 gerandomiseerde studies alle bevindingen van eerder onderzoek naar werkzame doseringen van TCA's overboord te zetten.

KLINISCHE IMPLICATIES

Op grond van de genoemde meta-analyse kan niet worden uitgesloten dat er een zekere werkzaamheid is van laag gedoseerde TCA's.⁴ Deze visie strookt met de klinische ervaring van velen. De gegevens geven geen uitsluitsel over de verklaring van de werkzaamheid. Mogelijk is er enig effect op de depressieve stoornis. De werkzaamheid kan waarschijnlijk worden verklaard uit de diagnostische heterogeniteit met angst, pijn en slaapproblemen. Aangezien in de huisartspraktijk vaak mengbeelden van deze klachten voorkomen, is het goed mogelijk dat een behandeling met laag gedoseerde TCA's voor veel patiënten in de eerste lijn een zekere effectiviteit heeft. De werkzaamheid van TCA's voor deze indicaties is echter onvoldoende onderzocht. De meta-analyse biedt geen redenen om geldende richtlijnen voor de dosering van TCA's in de behandeling van de depressieve stoornis aan te passen.

Literatuur

- 1 Marwijk HWJ van, Grundmeijer HGLM, Bijl D, Gelderen MG van, Haan M de, Weel-Baumgarten EM van, et al. NHG-standaard Depressieve stoornis (depressie) (eerste herziening). Huisarts Wet 2003;46: 614-33.
- 2 Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JE. Evidence based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants. A revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacol 2000;14:3-20.
- 3 Weel-Baumgarten EM van, Bosch WJ van den, Hekster YA, Hoogen HJ van den, Zitman FG. Treatment of depression related to recurrence: 10-year follow-up in general practice. J Clin Pharm Ther 2000;25: 61-6.
- 4 Furukawa TA, McGuire H, Barbui C. Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. BMJ 2002;325:991-5.
- 5 Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Lancet 1999;354:1896-900.
- 6 Moleman P, Tulen JH, Bruijn JA. Het nut van bepaling van bloedspiegels van antidepressiva in de klinische praktijk. Tijdschrift voor Psychiatrie 1996;38:16-29.
- 7 Bruijn JA, Moleman P, Mulder PG, Broek WW van den, Hulst AM van, Mast RC van der, et al. A double-blind, fixed blood-level study comparing mirtazapine with imipramine in depressed in-patients. Psychopharmacology 1996;127:231-7.
- 8 Mavissakalian MR, Perel JM. Imipramine treatment of panic disorder with agoraphobia: dose ranging and plasma level-response relationships. Am J Psychiatry 1995;152:673-82.
- 9 Loldrup D, Langemark M, Hansen HJ, Olesen J, Bech P. Clomipramine and mianserin in chronic idiopathic pain syndrome. A placebo controlled study. Psychopharmacology (Berl) 1989;99:1-7.
- 10 Ware JC. Tricyclic antidepressants in the treatment of insomnia. J Clin Psychiatry 1983;44(9 Pt 2):25-8.
- 11 Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Meta-analysis of trials comparing antidepressants with active placebos. Br J Psychiatry 1998;172: 227-31.
- 12 Hemert AM van. Dilution of effect: a systematic bias in the randomized controlled trial. J Psychosom Res 1995;39:933-5.

Abstract

Low dosages of tricyclic antidepressants. – In a meta-analysis of 39 controlled studies, tricyclic antidepressants (TCAs) were found to be effective in the treatment of depressive disorders at dosages under 100 mg/day. No advantage was found for the generally recommended higher dosages. However, the authors of the analysis did not pay attention to the problems of diagnostic and therapeutic heterogeneity in the studies that were included. After a closer look, it seems plausible that TCAs do have an effect at lower dosages. Due to the diagnostic heterogeneity, however, it remains unclear whether the effect is on the core symptoms of depressive disorders or rather on symptoms such as anxiety, pain or sleep disorders. Due to the therapeutic heterogeneity, no claims with regard to the effectiveness of lower dosages are justified. The meta-analysis provides no reason to adjust the current guidelines for the dosage of TCAs in the treatment of depressive disorders.
Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:677-9