

# TWIJFELS OVER SSRI'S

*Antidepressiva bieden geen soelaas bij depressies*

De selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) liggen al enige tijd onder vuur: bij depressies is er niets mis met de serotoninespiegel en ze werken nauwelijks beter dan een placebo. 'Antidepressiva hebben geen specifiek antidepressief effect bij wie dan ook', aldus de Britse psychiater Joanne Moncrieff.

HENK MAASSEN

**Z**e behoren niet alleen hier, maar wereldwijd tot de meest voorgeschreven medicijnen, maar hun werkzaamheid is zeer twijfelachtig. Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) zijn een hit, maar ze kunnen hun faam eigenlijk niet waarmaken. Twee weken geleden verscheen in het *open access* tijdschrift PloS Medicine een zeer kritisch artikel waarin de producenten van onder andere sertraline, paroxetine en fluoxetine de wacht wordt aangezegd: niet alleen overdrijven ze in advertenties (voor het Amerikaanse publiek) de effectiviteit van deze middelen, ze liegen ook over de neurochemie van depressies, aldus de auteurs. Serotoninespiegels en depressie hebben namelijk niets met elkaar te maken.

Eén van hun medestanders is de van oorsprong Ierse psychiater prof. David Healy (universiteit van Cardiff), die al jarenlang ageert tegen de claims van de industrie en het feit dat ze de gevaren van deze middelen (suïciderisico) hebben getracht te verdoezelen. In de rumoerige lobby van het Amsterdamse Hilton-hotel zegt hij met krachtige stem: 'Ik breng geen nieuws als ik beweer dat die serotoninehypothese niet deugt.' Er bevindt zich, zegt Healy, meer serotonine in de ingewanden en de bloedstroom, dan in de hersenen. 'Het beetje dat in het brein wordt aangetroffen varieert nogal tussen mensen en bepaalt waarschijnlijk mede of ze een meer extraverte of introverte persoonlijkheid hebben.'

Het cerebrale serotonerge systeem omvat een paar duizend neuronen, gelo-

kaliseerd in de pons met afferente vezels naar tal van delen van de hersenen. Het is een evolutionair oud systeem, dat tal van functies zoals slapen, eten, seks en agressie moduleert. 'De gedachte dat serotonine ook betrokken zou zijn bij de etiologie van depressie is meer dan veertig jaar geleden gelanceerd', gaat Healy verder, 'maar nog geen decennium later begonnen sommige wetenschappers daar alweer aan te twijfelen. Toen echter een jaar of vijftien geleden de eerste SSRI's verschenen, bleek het feit dat ze serotoninetekorten tegengaan vooral een heel goed marketingidee: het is iets wat dokters makkelijk kunnen uitleggen aan hun patiënten. Formeel is het natuurlijk ook waar: de middelen grijpen werkelijk in op het serotoninesysteem, maar er is geen enkel bewijs dat er bij depressies iets mis is met de serotoninespiegel. Als serotoninetekorten echt zo belangrijk waren bij ontstaan en verloop van depressies dan hadden de farmaceuten toch allang verbeterde versies van die SSRI's op de markt gebracht. Niettemin blijven ze maar zeuren over serotoninetekorten of *chemical imbalances* in het brein en draaien het publiek zo een rad voor ogen.'

## VERNIETIGEND

Werking en werkzaamheid hoeven niet gekoppeld te zijn. Healy: 'In andere deelgebieden van de geneeskunde heb je ook dat de effectiviteit en het werkingsmechanisme van een geneesmiddel niets te maken hebben met de onderliggende pathologie. Een goed pijnstillend middel hoeft niet te wijzen op een defect in de pijnperceptie.' Maar de recente (en minder recente) literatuur is ook in dat



BEELD: HANS OOSTRUM

opzicht, weet hij, vernietigend. Vooral meta-analyses van de Britse psychiater Joanna Moncrieff en collega's (onder andere dit jaar gepubliceerd door de Cochrane Collaboration en British Medical Journal) laten geen spaan heel van deze middelen. Ze werken wel, maar nauwelijks beter dan placebo's. Dat geldt zelfs voor patiënten met een zware depressie. In het (overigens schaarse) onderzoek waarin SSRI's werden vergeleken met zogeheten actieve placebo's - pillen met dezelfde bijwerkingen als een antidepressivum, maar die niet aangrijpen op het serotoninesysteem - verdwijnt zelfs bijna elk verschil met npreparaten als sneeuw voor de zon.



Dat er niettemin in de literatuur verschillen worden gemeld, berust volgens Moncrieff op methodologische artefacten. Ze richt daarbij haar pijlen onder andere op de Hamilton-schaal, het meest gangbare instrument om de ernst van een depressie te beoordelen. Die schaal is nogal 'gevoelig' voor de sederende effecten van medicatie, dus ook voor die van antidepressiva, om de simpele reden dat ze veel gewicht toekent aan items die betrekking hebben op de mate waarin de patiënt last heeft van een verstoorde slaap of van angst- en onrustgevoelens. Die sederende effecten kunnen juist met goeie scores op die items, aldus Moncrieff, gemakkelijk leiden tot een verschil van een paar punten tussen de medicatiegroep en de placebogroep, zonder dat er sprake hoeft te zijn van een 'specifiek antidepressief effect' van het onderzochte middel.

#### PLACEBOWERKING

In een nog te verschijnen publicatie rekent David Healy alles nog eens door. Ongeveer 50 procent van de patiënten met een depressie reageert positief op een SSRI, hun toestand verbetert (enigszins), uitgedrukt in hun score op de Hamilton-schaal. Hetzelfde geldt voor ongeveer 45 procent van de patiënten die een placebo krijgen. Placebowerking is een begrip waar veel onder valt, weet Healy. 'Bij-

### **'Het effect' is vaak toe te schrijven aan het natuurlijk beloop**

voorbeeld natuurlijk beloop: een gemiddelde depressieve episode duurt twaalf tot zestien weken. Veel patiënten zien mij pas na een week of zes, dus je kunt uittekenen wat er gebeurt: zes weken later begint een aanzienlijk aantal alweer op te knappen. Tegelijkertijd duurt het ongeveer zes weken voordat SSRI's aanslaan: ziedaar 'het effect'. Op basis van data afkomstig van gerandomiseerde, gecontroleerde trials met antidepressiva valt af te leiden dat de verbetering die patiënten ervaren voor 80 tot 90 procent

*Als serotoninetekorten echt zo belangrijk waren bij depressies, hadden de farmaceuten allang verbeterde SSRI's op de markt gebracht.*

valt toe te schrijven aan een combinatie van dit natuurlijke beloop en andere elementen zoals het effect van hulpzoeken als zodanig, het advies dat ze krijgen van de clinicus, de kwaliteit van de therapeutische relatie en dergelijke. Al die zaken kunnen in RCT's moeilijk afzonderlijk worden gewogen, zoals dat met het effect van het medicijn wel kan, ofschoon sommige onderzoekers wel pogingen hebben gedaan. Uit een van die studies blijkt dat maar liefst 33 procent van de placeborespons voor rekening komt van het natuurlijk beloop.'

#### LEVENS REDDEN

Zulke getallen vindt Healy zeer problematisch. Want wat te doen? Wat is verstandig beleid in de psychiatrie, die net als andere specialismen wetenschappelijk onderbouwde werkzame en efficiënte therapieën wil aanbieden? Healy: 'Bekijk het eens zo: als in mijn vakgebied een RCT uitwijst dat penicilline bij de behandeling van syfilis ruim 90 procent van de therapeutische respons bepaalt, dan is er geen twijfel mogelijk: alle syfilispatiënten moeten dat medicijn krijgen. Maar wat gebeurt er als, zoals bij de behandeling van depressie, de gecombineerde niet-medicijnafhankelijke effecten veel hoger zijn dan het effect van het actieve medicijn. Kun je je geld dan niet beter anders besteden? In ieder geval moeten we ophouden met te zeggen dat SSRI's levens kunnen redden (zoals in de VS wel wordt beweerd, *HM*). Niet de middelen redden patiënten, maar de hulpverleners doen dat, in hun dagelijkse klinische praktijk. Zij zouden het verstrekken van antidepressiva kunnen beperken tot die patiënten bij wie je het natuurlijk beloop beter niet kunt afwachten of die geen baat hebben bij uitsluitend gesprekken. Die met andere woorden een zo ernstige depressie doormaken dat de risico's en bijwerkingen van deze middelen opwegen tegen de voordelen die ze ervan zullen ondervinden.' Je moet die patiënten dan wel nauwlettend in de gaten houden, vindt Healy.

#### CHILLED OUT

Zelfs een geducht criticus als David Healy gelooft dus dat SSRI's best een beetje werken. 'Ja, ze maken een patiënt wat minder reactief, wat meer 'chilled out'. Hij reageert langzamer en afstandelijker op prikkels en gebeurtenissen die hem anders emotioneel zouden overspoelen en uit balans brengen.' Dat >>

<< SSRI's heel goed voortijdige ejaculatie tegengaan, is volgens hem ook een aanwijzing voor die verminderde reactiviteit.

Psychiater in opleiding Sascha Russo (UMC Groningen) schrijft regelmatig SSRI's voor. 'Omdat ze een effect hebben, inderdaad. Het feit dat placebo's en zeker actieve placebo's een evengoed effect hebben, neemt niet weg dat het effect er wel degelijk is. En zoals bekend, placebo's mogen we niet voorschrijven.' Volgens Russo zijn SSRI's en de oudere tricyclische antidepressiva (TCA) overigens even werkzaam, maar hij verkiest de eerste, omdat ze veiliger zijn. 'De giftigheid van TCAs is groter, dus bij een overdosering loopt een patiënt eerder gevaar.' Healy ziet als practicus meer voordelen in de TCAs: 'Ze vormen een vrij heterogene groep: sommige werken tamelijk krachtig op het serotoninesysteem, andere totaal niet. Ze bieden dus meer keuzemogelijkheden. Zeker bij patiënten met een ernstige depressie, dat wil zeggen met een hoog risico op suïcide en bij wie een ziekenhuisopname geïndiceerd is, kies ik eerder voor een TCA.'

De Britse psychiater Joanne Moncrieff ventileert desgevraagd een veel radicaler standpunt. 'Dokters zouden hun patiënten moeten vertellen dat antidepressiva geen klinisch relevant effect hebben, en dat ze wellicht zelfs geen enkel effect hebben. Ze moeten hun patiënten ervan proberen te overtuigen dat ze beter kunnen vertrouwen op niet-farmacologische maatregelen.' Maar ook zij gaat overstag als haar patiënten blijven aandringen: 'Het is op een gegeven ogenblik contraproductief om te blijven weigeren.'

#### SUBGROEP

De vraag is natuurlijk of er tussen al dat onderzoek niet een min of meer welomschreven (kleine) subgroep van patiënten schuilgaat die wel degelijk veel baat heeft bij SSRI's. Moncrieff zegt dat ze daar de laatste tijd veel over heeft nagedacht. Toch blijft ze bij haar slotsom: 'Mijn klinische impressie is dat antidepressiva geen specifiek antidepressief effect hebben bij wie dan ook.' Maar die waarneming heeft haar wel gebracht tot een andere kijk op medicatie in de psychiatrie. Nu gaat de psychiater vooral uit van het ziektebeeld en zoekt daar medicatie bij, uitgaande van de veronderstelling dat psychofarmaca iets doen aan het onderliggende ziekteproces. Waarschijnlijk is dat echter zelden het geval. Vandaar haar voorstel om te komen tot een *drug centered model*, dat

## GEBRUIK ANTIDEPRESSIVA STIJGT

*De afgelopen vijf jaar is het gebruik van antidepressiva met 33 procent toegenomen. Het gebruik steeg van 5,1 miljoen verstrekkingen in 2003 naar 5,5 miljoen verstrekkingen in 2004. 760.000 Nederlanders kregen in het laatste halfjaar van 2004 een antidepressivum. Vorig jaar kostte dat bij elkaar 167 miljoen euro, niet zoveel meer dan de jaren daarvoor, en dat komt vooral doordat sinds medio 2001 generieke varianten van het populaire paroxetine (Seroxat) beschikbaar zijn.*

*Net als in voorgaande jaren staat deze SSRI op de eerste plaats: het is met 1.619.000 voorschriften in 2004 even vaak verstrekt als in 2003. Op de tweede plaats staat het TCA amitriptyline (645.000 voorschriften), gevolgd door de SSRI citalopram (622.000). De SSRI's zijn in Nederland de meest gebruikte antidepressiva: 56 procent van het totaal aantal verstrekkingen.*

*Bron: Stichting Farmaceutische Kengetallen*

de karakteristieke fysiologische, gedragsmatige en subjectieve effecten van psychofarmaca gebruikt om hun werking te definiëren. De therapeutische waarde van een medicijn zou dan voortaan afhankelijk zijn van de mate waarin het bepaalde klachten verlicht, ongeacht bij welk ziektebeeld die zich voordoen. SSRI's zouden in dat opzicht een van de talrijke sederende middelen kunnen zijn.

'Dat is een verstandig voorstel', reageert neuropsycholoog Willem van den Burg, die de laatste jaren kritisch heeft

worden geplaagd door woede-uitbarstingen. Wellicht speelt hier een verlaagde serotoninespiegel in de hersenen een oorzakelijke rol. Serotonine is namelijk evolutionair verbonden met de regulatie van agressief gedrag. 'Bij verschillende lichamelijke ziekten', zegt Korf, 'is het serotoninemetabolisme verstoord, vooral als het immuunsysteem erg actief wordt. Mensen worden dan niet depressief - wat maar weer eens aantoonde dat de serotoninehypothese onjuist is - maar vertonen ontremming van agressieve impulsen.'

Korf zal samen met Sascha Russo en Jim Boon in januari in Huisarts en Wetenschap publiceren over de mogelijkheid serotonerge medicatie te gebruiken bij de behandeling van gedragsproblemen die samenhangen met zulke somatische aandoeningen. Zij hebben bijvoorbeeld gekeken naar patiënten met een maligne ontaarding van de serotonineproducerende darmcellen. Sascha Russo: 'Deze tumoren produceren zoveel serotonine dat de precursor van serotonine, tryptofaan, wordt uitgeput, met als gevolg dat er te weinig serotonine in de hersenen wordt aangemaakt. Patiënten met deze ziekte zijn vaak geneigd tot verbale agressie en zijn meer dan normaal irriterbaar. Iets dergelijks vonden we ook bij hepatitis-C-patiënten die werden behandeld met interferon. Ook dat leidt tot immunactivatie die tryptofaanafbraak en dus verlaagde serotonineniveaus bevordert. Het is goed mogelijk dat SSRI's hier het aangewezen medicijn zijn.'

Maar met de behandeling van depressie heeft dat hoegenaamd niets meer te maken. ■

## Serotonine heeft te maken met agressief gedrag

geschreven over SSRI's. Volgens hem wordt in onderzoek nauwelijks op die manier naar SSRI's gekeken. Of dergelijk onderzoek veel zal opleveren, weet hij niet: 'Het indicatiegebied van de SSRI's is intussen door de industrie al enorm verbreed - naar angststoornissen, sociale fobie en dergelijke - en tegelijkertijd is het gemiddelde verschil met een placebo steeds bijzonder klein gebleven!'

#### GEAGITEERDE DEPRESSIE

Ook hoogleraar biologische psychiatrie Jakob Korf (UMC Groningen) vermoedt dat een wat preciezere indicatiestelling voor het gebruik van SSRI's een beter effect van de middelen zou kunnen laten zien. 'Het zou best kunnen dat de DSM-classificatie debet is aan het feit dat je zo weinig effect ziet van antidepressiva.'

Er zijn aanwijzingen dat SSRI's het misschien vooral goed doen bij patiënten met geagiteerde depressies, bij depressieve patiënten dus die met enige regelmaat

Meer artikelen over serotonine vindt u via [www.medischcontact.nl/dezeweek](http://www.medischcontact.nl/dezeweek).

