

Antidepressiva werken vaak sneller dan gedacht

Antidepressiva worden in Nederland op grote schaal gebruikt, onder andere voor de behandeling van patiënten met een depressie. Op verschillende plaatsen is te lezen dat deze middelen pas na enkele weken werken. Zo meldt het Farmacotherapeutisch Kompas: 'Het antidepressieve effect is meestal pas na 2-4 weken merkbaar.'¹ De website www.antidepressiva.nl stelt: 'Het vervelende is dat bijwerkingen al vanaf dag één kunnen optreden, maar dat de positieve effecten van een antidepressivum op depressie, angst en dwang pas op z'n vroegst na een paar weken merkbaar zijn.'² Op Apotheek.nl valt te lezen: 'U merkt niet direct verbetering. Dit duurt enkele weken.'³



Leerdoelen

Na het doornemen van dit artikel:

- ◆ begrijp je hoe de werkzaamheid van een antidepressivum wordt vastgesteld;
- ◆ weet je hoe een klinische responscurve bij start van een antidepressivum eruit ziet ten opzichte van placebo;
- ◆ begrijp je dat antidepressiva bij aanslaan van de therapie sneller kunnen werken dan aangegeven in veel voorlichtingsmateriaal;
- ◆ kun je een patiënt beter voorlichten over de werkingsinzet van een antidepressivum.

Auteurs

Chiel Ebbelaar, Paul Seerden, Geurt van den Brink

C.F. Ebbelaar, MSc, apotheker, in opleiding tot arts/ klinisch onderzoeker, docent beroepspraktijk afdeling Farmaco-epidemiologie & Klinische farmacologie, Universiteit Utrecht

P.H.B. Seerden, psychiater, GGZ Friesland, Leeuwarden

G. van den Brink, gepensioneerd universitair docent

Entreetoets

- 1 In verschillende patiëntinstructies wordt gesteld dat de therapeutische werking van een antidepressivum pas na enkele weken merkbaar is. Herken jij dit als voorschrijver? Of juist niet? Licht je antwoord toe
- 2 Hoe wordt de werkzaamheid van een antidepressivum vastgesteld in onderzoek?
 - a) door op verschillende tijdpunten na start van een behandeling (antidepressivum of placebo) een depressiescore te 'meten'
 - b) door bij de start van een behandeling (antidepressivum of placebo) een depressiescore te 'meten'

- c) door bij de start en aan het einde van een behandeling (antidepressivum of placebo) een depressiescore te 'meten'
- 3 Een veel gehanteerd scoresysteem is de Hamilton Depressie Schaal (HDRS, *Hamilton Depression Rating Scale*)
 - a) dit is juist
 - b) dit is onjuist

Het bericht dat er de eerste weken nog weinig te verwachten valt, is voor een patiënt met een depressie demotiverend en confronterend, gezien de vaak grote lijdensdruk die met deze aandoening gepaard gaat. Bovendien: is deze informatie wel correct? In de klinische praktijk komt het namelijk regelmatig voor dat effecten van een antidepressivum veel sneller worden gezien: soms al binnen enkele dagen. De patiënt komt dan met het verhaal: 'Het kan

eigenlijk niet, maar ik voel me al wel beter.' Niet zelden wordt een dergelijk bericht door de voorschrijver met enige scepsis ontvangen en wordt de verbetering toegeschreven aan andere factoren dan de medicamenteuze behandeling. Toch is een snelle werkingsinzet bij gebruik van antidepressiva wel degelijk mogelijk, zoals in dit artikel zal worden aangetoond. We zullen daartoe ingaan op de manier waarop het antidepressieve effect van deze middelen wordt vastgesteld, hoe de ernst van de depressie in de loop van de behandeling met een antidepressivum zich ontwikkelt en wat een en ander betekent voor de voorlichting aan de patiënt.

Vaststellen werkzaamheid antidepressivum

De gouden standaard om de werkzaamheid van geneesmiddelen vast te stellen is dubbel-blind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd, klinisch onderzoek. Dat geldt ook voor antidepressiva. De werkzaamheid van een antidepressivum wordt vastgesteld door op verschillende momenten vanaf de start van een behandeling (antidepressivum of placebo) een depressiescore te 'meten'. Deze score wordt bepaald met behulp van vragenlijsten en bijbehorende beoordelingsschalen. Een veel gehanteerd scoresysteem is de Hamilton Depressie Schaal (HDRS, *Hamilton Depression Rating Scale*). De meest gangbare vorm van de HDRS bestaat uit 17 vragen over onder meer stemming, schuldgevoelens, slaapproblemen, suïcidale gedachten en energieniveau. De HDRS wordt ingevuld door een beoordelaar (een daartoe getrainde professional, bijvoorbeeld psychiater, verpleegkundig specialist of psychiatrisch verpleegkundige) op basis van een gesprek met de patiënt. Bij elk van de vragen wordt door de beoordelaar een score genoteerd: bij 0 is de desbetreffende klacht afwezig, bij een sterk aanwezige klacht wordt de maximale score ingevuld. Afhankelijk van de vraag is die 2 of 4. De somscore van de zeventien vragen wordt beschouwd als een maat voor de ernst van de depressie (zie kader 'Interpretatie depressiescore'). Zo wordt op verschillende tijdpunten ($t = 1$ week, $t = 2$ weken, enz.) een depressiescore vastgesteld voor een placebogroep en een groep die een antidepressivum krijgt. Vervolgens toetst men of het gemiddelde verschil tussen de groepen statistisch significant is.

Tijdsverloop depressiescore

Een placebogecontroleerd onderzoek naar de effectiviteit van een antidepressivum bij depressieve patiënten heeft doorgaans een

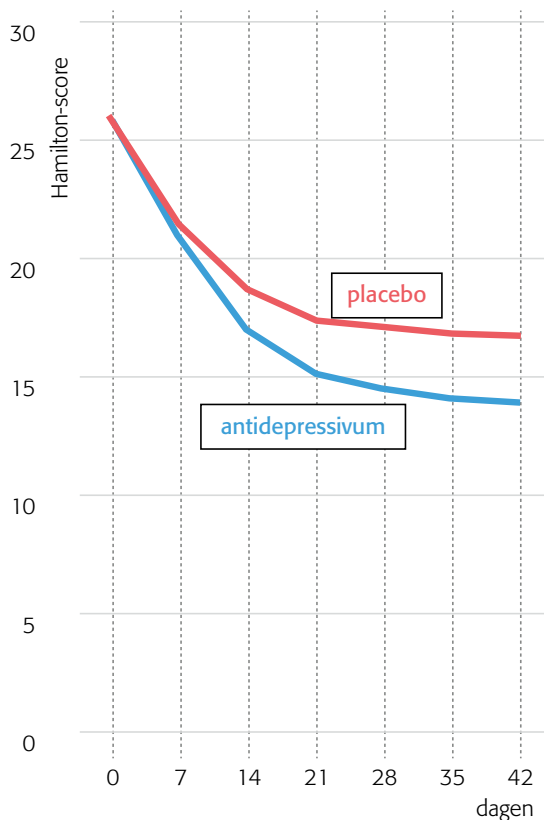
Interpretatie depressiescore

In de literatuur wordt de HDRS-somscore op verschillende manieren geïnterpreteerd. Een veelgebruikte indeling is de categorisatie volgens Zimmermann et al. Zij hebben de HDRS-score van een groot aantal patiënten met een depressie vergeleken met een globale klinische beoordeling van de ernst van hun aandoening.⁴ Op basis daarvan komen ze tot een indeling in vier categorieën:

- ◆ 0-7: geen depressie;
- ◆ 8-16: lichte depressie (*mild*);
- ◆ 17-23: matig ernstige depressie (*moderate*);
- ◆ ≥ 24 ernstige depressie (*severe*).

Vanzelfsprekend kunnen patiënten met dezelfde somscore een klinisch totaal verschillende depressie hebben.

looptijd van zes à acht weken. Wanneer de depressiescores elke week worden gemeten, leidt dit tot een patroon zoals in figuur 1 is weergegeven.⁵ De gemiddelde beginscore op de HDRS in dit voorbeeld is 26 (volgens Zimmermann een ernstige depressie). Figuur 1 laat



Figuur 1 Verloop van de depressiescore bij een gerandomiseerd klinisch onderzoek naar de effectiviteit van antidepressivum versus placebo bij een groep depressieve patiënten.⁵

zien dat de sterkste daling van de score optreedt in de eerste weken: dat geldt zowel voor de placebogroep als voor de groep die het antidepressivum krijgt. Daarna vlakt de verbetering af, maar blijven de somscores dalen in beide groepen. Echter, na één à twee weken gaan de lijnen wel wat uiteenlopen: de verbetering zet in de groep met het antidepressivum door, maar stagneert in de placebogroep. Na vier tot zes weken lopen de curves vrijwel horizontaal en neemt de gemiddelde HDRS-somscore nauwelijks meer af. Dat betekent dat het maximale effect van het middel in de regel is bereikt.

Farmacologisch effect versus klinisch effect
Dit patroon, deze vorm van de curve, wordt bij onderzoek met alle gangbare antidepressiva

Beginverergering?

Opmerkelijk is dat de getoonde curve van de depressiescore vanaf de eerste dag daalt. Deze verbetering treedt in beide groepen op en berust, zoals gemeld, grotendeels op een placebo-effect. Ondanks dit duidelijke patroon gaan velen ervan uit dat een beginverergering tot het gebruikelijke patroon van reageren op een antidepressivum behoort. Op de site van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie staat bijvoorbeeld: 'Soms kan er in het begin van de behandeling sprake zijn van een tijdelijke toename van de bestaande klachten.' Het Farmacotherapeutisch Kompas meldt: 'Bovendien kan bij het starten met SSRI's een tijdelijke toename in angst en/of verslechtering van depressieve stemming optreden.' Deze informatie komt dus niet overeen met het verloop van de curve zoals die in onderzoek wordt gemeten. Hoe is deze discrepantie te verklaren? Ten eerste gaat het in de getoonde curve om *gemiddelden* van een groep patiënten. Het is natuurlijk niet uit te sluiten dat een enkele patiënt anders reageert, bijvoorbeeld met een (aanvankelijke) verergering van de depressieve klachten. Ten tweede kunnen de lichamelijke bijwerkingen van een antidepressivum (zoals misselijkheid en diarree) al vroeg in de behandeling optreden. Het gaat hierbij niet om zaken die direct met de HDRS worden gemeten, maar ze kunnen wel een negatief effect hebben op de levenskwaliteit. Ten derde kan aan het begin van de behandeling met bijvoorbeeld een SSRI een toename van onrust, angst en slaapklachten optreden. Het gaat hierbij onder meer om patiënten met een comorbide paniekstoornis.⁷ Dit zou door een patiënt geduid kunnen worden als een averechts effect. Tot slot kan de kans op suïcidale gedachten bij jonge patiënten (< 20 à 25 jaar) in de eerste weken van de behandeling toenemen. Dit kan geïnterpreteerd worden als een verergering van de depressie.

gevonden. In onderzoek kan, afhankelijk van onder meer het aantal patiënten, na circa tien tot veertien dagen een statistisch significant verschil tussen de resultaten van de beide groepen worden gevonden. Deze bevinding wordt vaak vertaald naar: 'het antidepressivum begint pas te werken na 10-14 dagen'. Dit is *juist* indien men hiermee uitsluitend het *farmacologische effect* bedoelt (dus het verschil tussen de score van middel en placebo), maar *onjuist* indien men hiermee het *klinische effect* bedoelt. Immers, klinisch is er veel sneller sprake van afname van de depressiescore: namelijk direct na start van de behandeling. Een belangrijke kanttekening hierbij is dat dit klinische effect vastgesteld is door een waarnemer en niet door de patiënt zelf. Immers, de beoordelaar vult de beoordelingsschaal in. Deze uitkomst hoeft niet per se overeen te komen met de beleving van de patiënt. Het is namelijk bekend dat verbetering van de mate van depressie trager optreedt wanneer deze met een zelfbeoordelingsschaal wordt gemeten.⁶ Dit betekent dat het mogelijk is dat de behandelaar of de directe omgeving al een verbetering bij de patiënt waarneemt, terwijl de patiënt zelf nog niet wil of kan geloven dat het de goede kant op gaat. Hoewel het antidepressieve effect direct na de start (ten dele) een placebo-effect zal zijn, is het op basis van deze informatie ook niet juist om te stellen dat een antidepressivum pas na enkele weken werkt. Deze constatering is voorts niet uniek voor antidepressiva: het placebo-effect is een integraal en nuttig onderdeel van vrijwel elke geneeskundige behandeling, dus ook van die met een antidepressivum. Overigens bestaat hét placebo-effect niet: het waargenomen effect in de placebogroep bestaat naast de placebo uit meerdere componenten, waaronder natuurlijk beloop en het Hawthorne-effect (het in de regel positieve effect dat deelnemers van onderzoek ervaren uitsluitend door het feit dat ze met het onderzoek meedoen).

Effect therapie voorspellen

In een meta-analyse van 17 gerandomiseerde studies (14.779 patiënten) is onderzocht of een vroege verbetering van de depressiescore na twee weken antidepressivumgebruik een voorspellende waarde heeft voor het resultaat na vijf tot twaalf weken bij continuering van de behandeling.⁸ Bij patiënten met een vroege verbetering (gedefinieerd als een verbetering van 20 à 25% van de HDRS) is de kans op het bereiken van respons en remissie respectievelijk 8,4 en 6,4 maal hoger (gedefinieerd als



respectievelijk minstens 50% verbetering van de HDRS en een HDRS van 7 punten of lager). Ook het omgekeerde blijkt het geval: patiënten zonder vroege deelrespons gaan in grote meerderheid later ook niet meer reageren. Met name is dat duidelijk voor het bereiken van remissie: bij niet reageren na twee weken (dus minder dan 20-25% daling van de HDRS) is de kans dat later alsnog een remissie wordt bereikt, nog maar 10%.⁸

Beschouwing

In verschillende patiëntinstructies wordt gesteld dat de therapeutische werking van een antidepressivum pas na enkele weken merkbaar is. Naar ons idee is deze stelling te onge nuances en onnodig demotiverend voor patiënt en behandelaar. Een correctere formulering zou met de volgende aspecten rekening moeten houden.

- Het antidepressivum begint, als het middel aanslaat, direct al te werken, maar het effect is pas na circa zes weken optimaal.
- Bij behandeling met een eerste antidepressivum is de kans op remissie na zes weken circa 35%, dus bij één op de drie patiënten. Bij circa 55% van de gebruikers is na zes weken sprake van een respons (inclusief de patiënten met een remissie), maar bij een belangrijk deel (namelijk ca. 45%) wordt geen respons bereikt.⁹ In patiëntenvoor-

lichting mag dus niet de suggestie worden gewekt dat het middel gegarandeerd zal werken.

- Of het middel aanslaat, is na circa twee weken gebruik van een therapeutische dosering vast te stellen.

Praktische implicatie

Bij de toepassing van een antidepressivum bij een depressieve patiënt is vanaf de start van de behandeling een begin van verbetering mogelijk. In de loop van een aantal weken zal het effect, bij aanslaan van de therapie, verder toenemen. Bij de meeste patiënten is het effect na een week of zes optimaal. De kans op remissie daarbij is één op drie. De boodschap dat al snel enig effect is te verwachten, is motiverend voor depressieve patiënten gezien hun hoge lijdensdruk. Daarnaast is het belangrijk om uitleg te geven over de mogelijkheid dat er in het begin bijwerkingen kunnen optreden die geïnterpreteerd kunnen worden als verslechtering, zoals onrust of toename van angstige gevoelens (onder meer bij gebruik van SSRI's en SNRI's). Dit zal een gunstig effect hebben op de therapietrouw en het rendement van de behandeling.

Dit artikel is een bewerking van een eerder in het *Pharmaceutisch Weekblad* verschenen artikel.

Eindtoets

- 1 Uit het gebruikte onderzoek blijkt dat het effect van de farmacotherapeutische behandeling na zo'n 6 weken stabiliseert. Wat betekent dit?
 - a) dat je moet switchen naar een ander antidepressivum, want de huidige werkt niet langer
 - b) dat het maximale effect van het gebruikte antidepressivum is bereikt
 - c) dat het antidepressivum pas na 6 weken werkzaam is
- 2 Welke uitspraak over de afname van de mate van depressie is **NIET** juist?
 - a) klinisch is er vaak al snel sprake van afname van de depressiescore: namelijk direct na start van de behandeling
 - b) verbetering van de mate van depressie treedt sneller op wanneer deze met een zelf-beoordelingsschaal wordt gemeten
 - c) hoewel het antidepressieve effect direct na de start (ten dele) een placebo-effect zal zijn, is het op basis van deze informatie ook niet juist om te stellen dat een antidepressivum pas na enkele weken werkt
- 3 Hoe groot is de kans bij patiënten waarbij een snelle verbetering wordt waargenomen na het starten met het antidepressivum (binnen 2 weken 20-25% verbetering op de HDRS) op het bereiken van respons ($\geq 50\%$ verbetering op de HDRS) in vergelijking met patiënten die minder verbetering na de start lieten zien?
 - a) 8,4 maal zo groot
 - b) 7,4 maal zo groot
 - c) 6,4 maal zo groot
- 4 Patiënten die na starten met het antidepressivum binnen 2 weken minder dan 20-25% daling op de HDRS lieten zien hebben slechts 10% kans op remissie.
 - a) dit is juist
 - b) dit is onjuist
- 5 Een patiënt start na intake bij jou op de polikliniek met een eerste antidepressivum. De patiënt heeft in een patiëntinstructie op internet gezien dat het een paar weken kan duren voordat het gaat werken. Wat vertel je de patiënt?
 - a) het antidepressivum begint direct al te werken
 - b) het antidepressivum begint, als het middel aanslaat, direct al te werken
 - c) het antidepressivum begint, als het middel aanslaat, direct al te werken, maar het effect is pas na vier tot zes weken optimaal
- 6 Je vertelt de patiënt dat er geen garantie is dat het antidepressivum gegarandeerd zal werken. Bij hoeveel procent van de gebruikers is na zes weken sprake van een respons en bij hoeveel procent niet?
 - a) 35% wel, 65% niet
 - b) 45% wel, 55% niet
 - c) 55% wel, 45% niet
- 7 Bij de toepassing van een antidepressivum bij een depressieve patiënt is vanaf de start van de behandeling een begin van verbetering mogelijk. Welke uitspraak is juist als het gaat om praktische implicaties voor de praktijk?
 - a) bij de meeste patiënten is het effect na een week of vijf optimaal met een kans op remissie hierbij van 1 op 4
 - b) de boodschap dat al snel enig effect is te verwachten is, is motiverend voor depressieve patiënten gezien hun hoge lijdensdruk
 - c) informatie over mogelijke (vroeg) bijwerkingen heeft vaak een ongunstig effect op de therapietrouw en het rendement van de behandeling.

Literatuur

- 1 https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/serotonineheropnameremmers__selectief. Geraadpleegd op 9 augustus 2019.
- 2 <https://www.antidepressiva.nl>. Geraadpleegd op 31 juli 2020.
- 3 <https://www.apotheek.nl/medicijnen/paroxetine>. Geraadpleegd op 17 augustus 2019.
- 4 Zimmermann M, Martinez JH, Young D, et al. Severity classification on the Hamilton depression rating scale. *J Affective Dis* 2013;150:384-8.
- 5 Stassen HH, Angst J, Hell D, et al. Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1195-1205
- 6 Lin C-H, Lu M-J, Wong J, Chen C-C. Comparison of physician-rating and self-rating scales for patient with major depression. *J Clin Psychopharmacology* 2014;34:716-21
- 7 Shankman SA, Gorka SM, Katz AC, et al. Side effects to antidepressant treatment in patients with depression and comorbid panic disorder. *J Clin Psychiatry* 2017;78:443-40.
- 8 Wagner S, Engel A, Engelmann J, et al. Early improvement as a resilience signal predicting later remission to antidepressant treatment in patients with Major Depressive Disorder: Systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2017;94:96-106.
- 9 Levkovitz Y, Tedeschini E, Papakostas GI. Efficacy of antidepressants for dysthymia: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry* 2011;72:509-14.