

GEBRUIK VAN ANTIDEPRESSIVA BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN MET DEPRESSIE: STAND VAN ZAKEN

In België zijn geen antidepressiva geregistreerd voor behandeling van depressie bij kinderen en adolescenten. Met sommige antidepressiva zijn studies in deze leeftijdsgroep uitgevoerd, maar voor geen enkel middel is doeltreffendheid afdoende bewezen. Daarenboven tonen bepaalde studies een verhoogd risico van zelfmoordgedachten en van automutilatie, en volgens de Amerikaanse *Food and Drug Administration* is een dergelijk risico voor geen enkel antidepressivum uit te sluiten. De beslissing een antidepressivum te starten bij kinderen en adolescenten moet genomen worden door artsen met ervaring in het domein, na afwegen van de risico's en de mogelijke, niet bewezen voordelen. De behandeling moet gepaard gaan met continue begeleiding en evaluatie, en moet gecombineerd worden met psychotherapeutische ondersteuning.

In de loop van 2003 verschenen in Groot-Brittannië, Canada en de Verenigde Staten waarschuwingen over het gebruik van de antidepressiva paroxetine (een selectieve serotonine-heropnameremmer) en venlafaxine bij kinderen en adolescenten met depressie [zie Folia januari 2004]. Studies in deze leeftijdsgroep hadden immers twijfels doen rijzen over hun doeltreffendheid, en toonden een hoger risico van zelfmoordgedachten en van automutilatie in de behandelde groepen dan in de placebogroepen. Sedertdien verschenen meerdere analyses en commentaren over de doeltreffendheid en veiligheid van deze en andere antidepressiva. Wat is momenteel de stand van zaken in verband met de plaats van antidepressiva bij jongeren met depressie?

In België zijn antidepressiva niet geregistreerd voor behandeling van depressie bij kinderen en adolescenten. Dit is ook zo in vele andere landen (uitzondering is fluoxetine dat in de Verenigde Staten wel aanvaard is in die indicatie). Ze worden echter vaak "off-label" gebruikt, dus buiten de in de bijsluiter vermelde indicaties.

In de analyses en commentaren keert telkens de kritiek terug dat niet alle studies met antidepressiva bij kinderen en adolescenten werden gepubliceerd. Analyses in de *Lancet* en de *British Medical Journal* tonen sterke argumenten voor publicatie-bias [een vorm van bias waarbij onderzoeken met positieve resultaten een grotere kans op publicatie hebben dan onderzoeken met een negatief of "niet-significant" resultaat], voor het onderrapporteren of minimaliseren van ongewenste effecten, en voor het overschatten van de gunstige effecten. Een andere kritiek is dat de meeste gepubliceerde studies over antidepressiva bij kinderen en adolescenten gesponsord zijn door farmaceutische bedrijven.

De doeltreffendheid van antidepressiva bij kinderen en adolescenten

In alle studies die zijn uitgevoerd met tricyclische antidepressiva en SSRI's was er een groot placebo-effect. Dit maakt dat een groot aantal patiënten nodig is om verschillen tussen actieve behandeling en placebo te kunnen aantonen, zeker indien het verschil klein is. De studies die zijn uitgevoerd bij jongeren met depressie zijn echter meestal kleinschalig.

De studies die met *tricyclische antidepressiva* bij jongeren met depressie zijn uitgevoerd, zijn van wisselende kwaliteit, en tonen ofwel geen effect ofwel een gering, klinisch niet significant effect. Het is dan ook niet verwonderlijk dat een meta-analyse, verschenen in 1995 in de *British Medical Journal*, en een systematisch overzicht door de *Cochrane Collaboration* van gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies, geen evidentie van doeltreffendheid konden leveren. Subgroepanalyse van de studies door de *Cochrane Collaboration*, toonde wel een gering gunstig effect op de symptomen bij adolescenten, maar men kan zich afvragen wat de waarde is van een subanalyse van studies met reeds beperkte kwaliteit.

Met sommige *selectieve serotonine-heropnameremmers* en met antidepressiva zoals *venlafaxine* en *mirtazapine*, zijn studies bij kinderen en adolescenten met depressie uitgevoerd. Deze studies tonen of geen effect, of geven tegenstrijdige resultaten. Hoewel in de Verenigde Staten fluoxetine aanvaard is voor depressie bij kinderen en adolescenten, was het besluit van een analyse op Europees niveau door het *Committee on Human Medicinal Products* (CHMP) dat de studies onvoldoende bewijzen leveren om fluoxetine voor deze indicatie te aanvaarden.

Risico van zelfmoordgedachten door antidepressiva

In de loop van 2003 zijn suggesties geopperd dat sommige antidepressiva het risico van zelfmoordgedachten zouden verhogen bij jongeren. Is deze risicotoename reëel, en is ze aanwezig voor alle antidepressiva? Het is op dit ogenblik onmogelijk om daarop een definitief antwoord te geven. Er zijn in ieder geval aanwijzingen voor een dergelijk effect voor meerdere middelen. Een analyse door de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) van alle gerandomiseerde studies met antidepressiva bij kinderen en adolescenten toont een tweemaal hoger risico van zelfmoordgedachten bij de kinderen die een antidepressivum kregen (omwille van depressie of een andere psychiatrische aandoening) dan bij de kinderen die placebo kregen. De FDA is van mening dat ook voor de antidepressiva waarvoor geen klinische studies bij kinderen en adolescenten beschikbaar zijn, een dergelijk risico niet kan uitgesloten worden.

Het beoordelen van een causaal verband tussen behandeling met een antidepressivum en zelfmoordgedachten, is om vele redenen moeilijk: depressie op zich gaat gepaard met een verhoogd risico van zelfmoord; zelfmoordgedachten, en zeker zelfmoord, blijven zeldzaam; patiënten met hoog risico van zelfmoord worden in de klinische studies vaak uitgesloten.

Hoe zouden antidepressiva het risico van zelfmoordgedachten kunnen verhogen? Het is bekend dat alle antidepressiva, zeker in het begin van de behandeling, ongewenste effecten zoals agitatie, angst, slapeloosheid en agressief gedrag kunnen uitlokken. Dit zou volgens sommigen een verergering van de depressie, met zelfmoordgedachten kunnen uitlokken. Een andere verklaring, zoals vermeld in de Folia van januari 2004, is dat de toename van de zelfmoordgedachten eerder een indirect effect van de antidepressiva is: de verbetering van de depressie kan als gevolg hebben dat de persoon de hopeloosheid nog intenser ervaart, of de herbeleving na psychotrauma nog intenser beleeft.

Wat is de plaats van antidepressiva in de behandeling van depressie bij kinderen en adolescenten?

Er is goede evidentie dat psychotherapeutische behandeling, b.v. cognitieve gedragstherapie, doeltreffend is bij kinderen en adolescenten met milde tot matig ernstige depressie; dit is de eerstekeuzebehandeling maar spijtig genoeg zijn daarvoor onvoldoende mogelijkheden voorhanden. Er is echter weinig bekend over de doeltreffendheid van psychotherapie bij kinderen en adolescenten met ernstige depressie.

Er is op dit ogenblik voor geen enkel antidepressivum afdoende evidentie van doeltreffendheid bij kinderen en adolescenten met depressie. Toch kan in een aantal ernstige gevallen de nood voor medicamenteuze behandeling bestaan, hoewel het hier gaat om gebruik buiten de aanvaarde indicaties. Het opstarten en volgen van een dergelijke behandeling moet gebeuren door artsen met ervaring in het domein, onder continue begeleiding en evaluatie (o.a. in verband met optreden van ongewenste effecten zoals agitatie), en in combinatie met psychotherapeutische ondersteuning. De beschikbare gegevens laten niet toe te kiezen tussen de antidepressiva: voor geen enkel antidepressivum kan een verhoogd risico van zelfmoordgedachten en van automutilatie worden uitgesloten. Met de tricyclische antidepressiva zijn er ook de mogelijke cardiale ongewenste effecten; dit gebeurt vooral bij te hoge dosis, maar ook bij kinderen zijn enkele gevallen beschreven van plotse dood bij therapeutische doses, in afwezigheid van cardiale abnormaliteiten.

In de artikels en commentaren wordt gepleit voor onafhankelijk onderzoek naar de doeltreffendheid van antidepressiva en niet-medicamenteuze behandelingen bij kinderen en adolescenten.

Belangrijke referenties

- Anoniem. Depression in children and adolescents. In: *Clinical Evidence* 11, 391-402 (2004)
- Anoniem. Food and Drug Administration: Antidepressant use in children, adolescents, and adults. Via <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/default.htm>
- Anoniem. Sertraline bij kinderen en adolescenten met een majeure depressie? *Minerva* 2004;3: 20-21
- Brent DA. Antidepressants and pediatric depression – The risk of doing nothing. *New Engl J Med* 2004;351:1598-1601

Hampton T. Suicide caution stamped on antidepressants. *JAMA* 2004;291:2060-61

Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Robertson J, Henry D. Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. *BMJ* 1995;310:897-901

Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Jureidini JN, Doecke CJ, Mansfield PR, Haby MM, Menkes DB, Tonkin AL. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ* 2004;328:879-83

Newman TB. A black-box warning for antidepressants in children? *New Engl J Med* 2004;351:1595-98

Ramchandani P. Treatment of major depressive disorder in children and adolescents. Most selective serotonin reuptake inhibitors are no longer recommended (Editorial). *BMJ* 2004;328:3-4

Vitiello B, Swedo S. Antidepressant medications in children (Perspective). *New Engl J Med* 2004;350:1489-91

Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrave A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-45

FLASH

► In de Folia van november 2004 werd aandacht besteed aan de **wereldwijde terugtrekking van rofecoxib (Vioxx[®], VioxxDolor[®])**. Na het ter perse gaan van de Folia van november, verscheen op 5 november 2004 op de website van de *Lancet* als “early on line” publicatie (via <http://www.thelancet.com>), een meta-analyse van gerandomiseerde en observationele studies waarin werd nagegaan of er reeds vóór de APPROVe-studie evidentie was van een verhoogd risico van myocardinfarct door rofecoxib. Ter herinnering: de resultaten van de APPROVe-studie werden bekend gemaakt in september 2004, en waren de aanleiding tot de terugtrekking van de specialiteiten op basis van rofecoxib. De meta-analyse toont dat er reeds eind 2000 evidentie was van een verhoogd risico van myocardinfarct met rofecoxib ten opzichte van placebo of het niet-COX-2-selectief NSAID waarmee het werd vergeleken. De hypothese is voorop gesteld dat het verhoogde risico van myocardinfarct met rofecoxib in de VIGOR-studie, een vergelijkende studie tussen rofecoxib en naproxen, te verklaren is door een cardioprotectief effect van naproxen. Volgens de auteurs van de meta-analyse dient deze hypothese te worden verworpen: observationele studies tonen dat het cardioprotectief effect van naproxen gering is. De auteurs van de meta-analyse besluiten dat de specialiteiten op basis van rofecoxib reeds veel vroeger hadden moeten worden teruggetrokken. [Zie ook Goed om weten van 9 november 2004 op onze website.]