

SSRI's en depressieve klachten bij schizofrenie: een systematische review

H.G. VAN DIJK*, E.A. DAPPER*, C.H. VINKERS

- ACHTERGROND** Bij patiënten met schizofrenie komen depressieve klachten vaak voor. Huidige richtlijnen geven geen specifieke aanbevelingen over het gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's).
- DOEL** Onderzoeken of SSRI's effectiever zijn dan placebo bij behandeling van depressieve symptomen bij patiënten met schizofrenie.
- METHODE** Een systematisch literatuuronderzoek in PubMed, EMBASE, Cochrane Library en PsycINFO. Artikelen werden geselecteerd op basis van in- en exclusiecriteria en op methodologische criteria beoordeeld. Ernst van de depressieve symptomen voor en na behandeling werden met elkaar vergeleken.
- RESULTATEN** Er werden slechts vier gerandomiseerde, dubbelblind placebogecontroleerde onderzoeken gevonden. Daaruit bleek dat een SSRI significant effectiever is dan placebo (verschil 0,4-6,7 punten op de Hamilton Depression Rating Scale en 0,2-2,6 op de Calgary Depression Scale voor Schizofrenia).
- CONCLUSIE** Er zijn aanwijzingen dat een SSRI effectief is voor de behandeling van depressieve klachten bij schizofrenie. De studies zijn echter klein en van beperkte methodologische kwaliteit.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)1, 40-46

TREFWOORDEN depressieve symptomen, schizofrenie, selectieve serotonineheropnameremmer



Veel patiënten met schizofrenie hebben een subsyndromale depressie (Morgan e.a. 2012). Hierbij wordt voldaan aan 2-4 van de 9 DSM-IV-symptomen van een depressieve stoornis, zijn de klachten minstens twee weken aanwezig en leiden deze tot een verandering in functioneren (Zisook e.a. 2009). Mede vanwege het verhoogde risico op suïcide bij deze klachten is behandeling van belang (van Alphen e.a. 2012; Popovic e.a. 2014).

De multidisciplinaire richtlijn voor schizofrenie (van Alphen e.a. 2012) verwijst naar een cochrane-review (Whitehead e.a. 2002). In deze review wordt slechts verwezen naar één studie waarin wordt aangetoond dat sertralinen opzichte van placebo een verbetering geeft van depressieve klachten bij deze patiëntenpopulatie (Mulholland e.a. 2003). Deze studie wordt ook behandeld in deze bijdrage. Opvallend is dat de additie van een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) verder niet wordt genoemd, ook al is dit de eerste keus medicamenteuze behandeling bij patiënten met een depressie (Spijker e.a.

2013). Daarom onderzochten we het volgende: leidt behandeling met een SSRI tot vermindering van depressie bij patiënten met schizofrenie?

METHODE

Zoekstrategie

Een systematisch literatuuronderzoek werd verricht op 19 november 2015 in PubMed, EMBASE, Cochrane Library en PsycINFO. Hiervoor werden synoniemen voor 'schizofrenia' en 'depressive symptoms' en 'SSRI' gebruikt.

Selectie en beoordeling van artikelen

Na het literatuuronderzoek werden alle dubbele artikelen verwijderd. De overige artikelen werden naar inzicht van de auteurs geselecteerd op basis van titel/abstract en vervolgens in hun geheel bestudeerd en gevolgd door referentiecontrole (zie **FIGUUR 1**). Bij onduidelijkheden werd contact opgenomen met de auteur. De definitieve artikelen

werden kritisch beoordeeld op relevantie, validiteit en het niveau van bewijskracht (TABEL 1). Recent werd er een systematische review en meta-analyse gepubliceerd waarin men heeft gekeken naar de behandeling van depressie bij patiënten met schizofrenie (Helfer e.a. 2016). Nalopen van de referenties in dit artikel leidde niet tot aanvullende relevante artikelen voor deze review.

RESULTATEN

Selectie van artikelen

Het literatuuronderzoek leverde 3308 artikelen op. Daar bleven er 40 van over na screening van titel/abstract. Na beoordeling van de volledige tekst bleven er 4 artikelen over voor data extractie.

Kenmerken bij aanvang

De studiegrootte varieerde van 26-198 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 20-67 jaar en follow-upduur van 6-12 weken. Addington e.a. (2002) en Omranifard e.a. (2012) hadden < 10% patiënten die verdwenen waren uit

AUTEURS

*Beide auteurs hebben een gelijkwaardige bijdrage geleverd aan dit artikel.

HENDRIKA GEERTRUIDA VAN DIJK, ten tijde van het schrijven masterstudente Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht; thans: basisarts.

ELISABETH ANTOINETTE DAPPER, ten tijde van het schrijven masterstudente Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht; thans: basisarts.

CHRISTIAAN VINKERS, psychiater, afd. Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

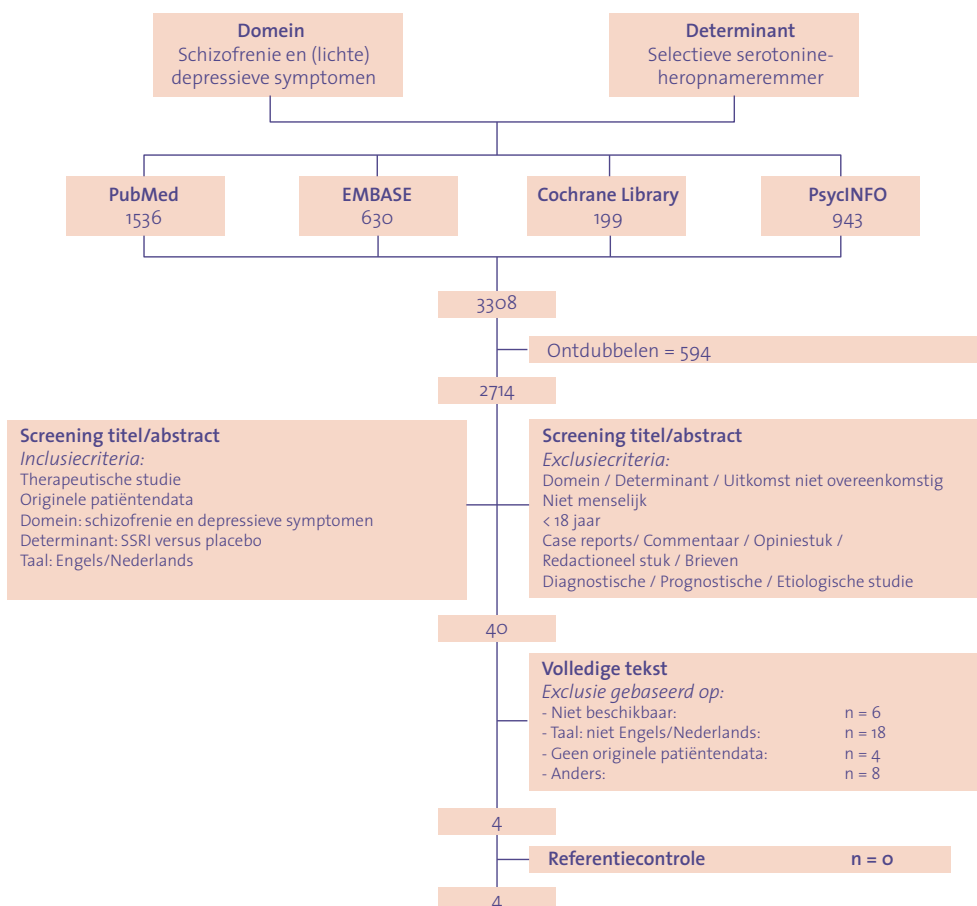
CORRESPONDENTIEADRES

Dr.mr. C.H. Vinkers, Hersencentrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Psychiatrie, Huispostnummer A00.241, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.
E-mail: c.h.vinkers@umcutrecht.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-8-2016.

FIGUUR 1 Flowchart geïncludeerde studies



TABEL 1 Kritische beoordeling van onderzoeken naar behandeling met SSRI's bij depressieve klachten bij schizofrenie

	Addington (2002)	Mulholland (2013)	Omrarifard (2012)	Zisook (2009)	Legenda
Relevantie					
Studiegrootte	48	26	54	198	
Patiënten met schizofrenie	44	26	54	117	
Patiënten met een schizoaffectieve stoornis	4	0	0	81	
Domein	○	●	●	○	<ul style="list-style-type: none"> ● Patiënten met schizofrenie en depressieve klachten ○ Patiënten met schizofrenie / schizoaffectieve stoornis en depressieve klachten
Determinant	●	●	●	●	<ul style="list-style-type: none"> ● SSRI versus placebo ○ Anders
Uitkomst	●	○	●	●	<ul style="list-style-type: none"> ● CDSS en HDRS ● CDSS ○ HDRS
Validiteit					
Studieopzet	●	●	●	●	<ul style="list-style-type: none"> ● Gerandomiseerd dubbelblind gecontroleerd onderzoek ○ Anders
Standaardisatie domein 'schizofrenie'	●	○	○	●	<ul style="list-style-type: none"> ● Patiënten met diagnose schizofrenie/ schizoaffectieve stoornis (DSM-IV-criteria) ○ Patiënten met diagnose schizofrenie/ schizoaffectieve stoornis niet verder gespecificeerd
Standaardisatie domein '(lichte) depressieve symptomen'	●	○	●	●	<ul style="list-style-type: none"> ● Depressieve episode (DSM-IV-criteria) ● Subsyndromale depressie (2-4 van de 9 DSM-IV-symptomen van een depressieve stoornis) of niet verder gespecificeerd ○ ≥ 3 op het item depressie in de BPRS en ≥ 15 op de BDI
Standaardisatie determinant 'SSRI'	○	○	●	●	<ul style="list-style-type: none"> ● Flexibele dosering gebaseerd op depressieve symptomen, adequate dosering ○ Flexibele dosering gebaseerd op depressieve symptomen, geen adequate dosering
Follow-up	○	●	●	●	<ul style="list-style-type: none"> ● ≥ 8 weken ○ ≥ 6 < 8 weken
Verdwenen uit follow-up	●	○	●	○	<ul style="list-style-type: none"> ● ≤ 20% ○ > 20% of niet gerapporteerd
Belangenconflict?	●	○	●	○	<ul style="list-style-type: none"> ● Nee ● Niet gerapporteerd ○ Gefinancierd door een farmaceutisch bedrijf
Bewijskracht: CEBM-level*	1b	2b	1b	2b	

de follow-up. In drie studies bestudeerde men het effect van sertraline (Addington e.a. 2002; Mulholland e.a. 2003; Omranifard e.a. 2012) en in één studie het effect van citalopram (Zisook e.a. 2009). Alle studies behandelden de patiënten met een flexibele dosis SSRI, gebaseerd op klinische klachten. Addington e.a. (2002) en Mulholland e.a. (2003) bereikten niet de adequate, maximale dosering van behandeling (*Farmacotherapeutisch Kompas*; www.farmacotherapeutischkompas.nl) (TABEL 2).

Primaire uitkomst

De primaire uitkomst werd gemeten middels twee meetinstrumenten:

1. *Calgary Depression Scale for Schizophrenia* (CDSS): het meest specifieke meetinstrument om depressieve symptomen te onderscheiden bij patiënten met de diagnose schizofrenie (Schennach e.a. 2012).
2. *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D): het meest gebruikte meetinstrument in de praktijk (Demyttenaere & de Fruyt 2003).

De effectgrootte (Cohens *d*) werd berekend op basis van de gemeten eindscores. Drie van de vier geïncludeerde studies vonden dat patiënten behandeld met een SSRI, aan het einde van de studie, significant lagere depressiescores hadden t.o.v. placebo. Mulholland e.a. (2003) toonden een verschil van 6,7 punten op de HAM-D (Cohens *d* = -1,196). Omranifard e.a. (2012) vonden een verschil van 2,6 punten op de CDSS (Cohens *d* = -0,981). Zisook e.a. (2009) vonden een lagere eindscore op zowel de CDSS (1,9 punten) (Cohens *d* = -0,459) als de HAM-D (1,6 punten) (Cohens *d* = -0,275). Addington e.a. (2002) toonden geen significant verschil aan het einde van de behandeling tussen patiënten behandeld met SSRI versus placebo (TABEL 2).

Kritische beoordeling

Alle studies betroffen gerandomiseerde, dubbelblind placebogecontroleerde onderzoeken. Hiervan bevatten twee artikelen een bewijskracht van niveau 1b (Addington e.a. 2002; Omranifard e.a. 2012). De andere twee artikelen bevatten een bewijskracht van niveau 2b, vanwege de lagere kwaliteit door een groter verlies van follow-up (Mulholland e.a. 2003; Zisook e.a. 2009). Addington e.a. (2002) en Zisook e.a. (2009) includeerden zowel patiënten met schizofrenie als patiënten met een schizoaffectieve stoornis, wat leidde tot heterogeniteit in de onderzochte patiëntenpopulatie. De studie van Addington e.a. (2002) was het enige onderzoek met patiënten die voldeden aan de DSM-IV-criteria van een depressieve episode. Zisook e.a. (2009) en Omranifard e.a. (2012) includeerden patiënten met een subsyndromale depressie. In de studie van Mulholland e.a. (2003) werd depressie gedefinieerd als een score van ≥ 3 op het item van depressie in de *Brief*

Psychiatric Rating Scale en een score van ≥ 15 op de *Beck Depression Inventory*.

Beperkingen van de artikelen

In twee studies was er sprake van onderdosering, wat mogelijk heeft geleid tot onderbehandeling (Addington e.a. 2002; Mulholland e.a. 2003). Omranifard e.a. (2012) excludeerden patiënten na afronding van de studie vanwege uitval ten gevolge van bijwerkingen, waarna werd gesproken van 0% uitval van deelnemers aan de studie. Deze interpretatie is onjuist en leidt tot selectiebias. In de studie van Mulholland e.a. (2003) was er een discrepantie tussen de getallen in de tekst en uit de tabel, maar een reactie van de auteur op opmerkingen hierover bleef tot op heden uit. Een andere beperking van het onderzoek van Mulholland e.a. (2003) was de beperkte power en $>20\%$ uitval, laatstgenoemde gold ook voor Zisook e.a. (2009).

Sterke punten van de artikelen

In de studie van Mulholland e.a. (2003) werden stabiele patiënten geïncludeerd (minstens zes maanden niet opgenomen geweest en twee maanden geen medicatiewijzigingen). Addington e.a. (2002) behandelden alle patiënten voorafgaand aan de studie met anticholinergica. In beide studies werd hierdoor de kans op verstoring van het effect geminimaliseerd.

Zisook e.a. (2009) en Omranifard e.a. (2012) zetten de gewenste dosering en duur van behandeling in. Daarnaast had het onderzoek van Zisook e.a. (2009) als enige van de vier studies een grote deelnemersgroep.

DISCUSSIE

De belangrijkste conclusie van onze review is dat de effectiviteit van SSRIs in de behandeling van depressieve symptomen bij patiënten met schizofrenie maar beperkt is onderzocht en van matige kwaliteit is. Dat is opvallend omdat dit middel in de praktijk wel voor deze indicatie wordt gebruikt.

Drie van de vier artikelen laten een significant lagere score zien bij patiënten behandeld met SSRI in vergelijking met placebo, op zowel de CDSS als de HAM-D, op het laatst geobserveerde moment van de studie (Mulholland e.a. 2003; Zisook e.a. 2009; Omranifard e.a. 2012). Het verschil is echter klein en het is de vraag of dit resultaat klinisch relevant is en daarmee de inzet voor SSRI doelmatig, zeker met inachtneming van de mogelijke bijwerkingen van een SSRI.

Een beperking van deze review betreft het feit dat veel van de gevonden artikelen niet in het Engels of Nederlands, noch in zijn geheel beschikbaar waren. Desondanks is het literatuuronderzoek volledig uitgevoerd en is het onderwerp uitermate relevant voor de dagelijkse praktijk.

TABEL 2 Resultaten van behandeling met SSRI's bij depressieve klachten bij schizofrenie

Eerste auteur (jaar)	N	Follow-up (weken)	Mg/dag	N	Gemiddelde leeftijd in jaren (SD)	Man (%)	Verdwenen uit follow-up (n)
Addington (2002)	48	6	Sertraline 50-100	21	36,7 ^a	28,6	1 ^b
			Placebo	27	38,8 ^c	44,4	1 ^b
Mulholland (2003)	26	8	Sertraline 50-100	13	39,3 (12)	53,9	5 ^b
			Placebo	13	37,0 (10,4)	69,2	3 ^b
Omranifard (2012)	54	12	Sertraline 50-200	27	33,4 (6,9)	48,1	0
			Placebo	27	34,7 (10,2)	51,9	0
Zisook (2009)	198	12	Citalopram 10-40	104	53,1 (7,7)	77,9	27 ^b
			Placebo	94	51,7 (6,3)	78,7	22 ^b

N = aantal patiënten; SD = standaarddeviatie; ^aBerekend aan de hand van eindscore;

^aGerapporteerde uitersten: 20-67 jaar; ^bDe laatst gemeten score werd gebruikt voor berekening; ^cGerapporteerde uitersten: 21-57 jaar.

CONCLUSIE

Additie van een SSRI aan een antipsychoticum bij patiënten met schizofrenie en (lichte) depressieve symptomen leidt tot een significante, maar geringe, verbetering van de klachten. De huidige literatuur is echter van lage kwaliteit. Dit artikel laat de noodzaak zien om de effectiviteit van SSRI's beter te onderzoeken. Het is aan de arts om de patiënt zo goed mogelijk te informeren en aan de patiënt om hierin een keuze te maken.

In deze studie hebben wij ons beperkt tot de behandeling van depressieve klachten met een SSRI. Overige behandelopties, zoals psychotherapie of tricyclische antidepressiva, zijn niet onderzocht. Hierover kunnen wij dan ook geen uitspraken doen.

LITERATUUR

- Addington D, Addington J, Patten S, Remington G, Moamai J, Labelle J, e.a. Double-blind, placebo-controlled comparison of the efficacy of sertraline as treatment for a major depressive episode in patients with remitted schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 20-5.
- Alphen C van, Ammeraal M, Blanke C, Boonstra N, Boumans H, Bruggeman R, e.a. Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Utrecht: De Tijdstroom; 2012. p. 73-6.
- Demyttenaere K, De Fruyt J. Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales. *Psychother Psychosom* 2003; 72: 61-70.
- Helfer B, Samara MT, Huhn M, Klupp E, Leucht C, Zhu Y, e.a. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 876-86.
- Morgan VA, Waterreus A, Jablensky A, Mackinnon A, McGrath JJ, Carr V, e.a. People living with psychotic illness in 2010: the second Australian national survey of psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2012; 46: 735-52.
- Mulholland C, Lynch G, King DJ, Cooper SJ. A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in patients with stable chronic schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 107-12.
- Omranifard V, Hosseini GM, Sharbafchi, MR, Maracy M, Ghasemi F, e.a. Sertraline as an add-on treatment for depressive symptoms in stable schizophrenia: A double-blind randomized controlled trial. *J Res Med Sci* 2012; 17(Spec 1): S1-7.

Calgary Depression Scale for Schizophrenia				Hamilton Depression Rating Scale			
Bij aanvang	Na behandeling	Cohens d*	Significant?*	Bij aanvang	Na behandeling	Cohens d*	Significant?*
14,8 13,3	8,6 8,8	0,038	nee	22,2 20,0	14,6 15,0	0,059	nee
x x	x x	x	x	22,6 24,4	15,6 22,3	-1,196	ja
12,2 11,2	9,2 11,8	-0,981	ja	x x	x x	x	x
6,5 7,0	3,8 5,7	-0,459	ja	13,6 13,4	8,4 10,0	-0,275	ja

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of evidence. 2009. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
- Popovic D, Benabarre A, Crespo JM, Goikolea JM, González-Pinto A, Gutiérrez-Rojas L, e.a. Risk factors for schizophrenia: systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130: 418-26.
- Schennach R, Obermeier M, Seemüller F, Jäger M, Schmauss M, Laux G, e.a. Evaluating depressive symptoms in schizophrenia: a psychometric comparison of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale. *Psychopathology* 2012; 45: 276-85.
- Spijker J, Bockting CLH, Meeuwissen JAC, Vliet IM van, Emmelkamp PMG, Hermens LML, e.a. Multidisciplinaire richtlijn depressie (derde revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een depressieve stoornis. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Utrecht: Trimbos-instituut; 2013. p. 73.
- Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G, Furtado VA. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane database Syst Rev* 2002 (2): CD002305.
- Zisook S, Kasckow JW, Golshan S, Fellows I, Solorzano F, Lehman D, e.a. Citalopram augmentation for subsyndromal symptoms of depression in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 562-71.

SUMMARY

SSRIs and depressive symptoms in schizophrenia: a systematic review

H.G. VAN DIJK, E.A. DAPPER, C.H. VINKERS

BACKGROUND Patients with schizophrenia frequently have depressive symptoms. Current guidelines do not provide specific recommendations regarding the treatment of these symptoms, nor do they mention the role that selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) can play in the treatment.

AIM To investigate whether SSRIs are more effective than placebo in treating depressive symptoms in patients with schizophrenia.

METHOD We searched the literature systematically using PubMed, EMBASE, Cochrane Library and PsycINFO. We selected articles on the basis of inclusion and exclusion criteria and the methodologies used and compared the severity of patients symptoms before and after treatment.

RESULTS We found only four published studies of randomised, double blind, placebo-controlled trials. These showed that an SSRI was significantly more effective than a placebo (the difference being 0.4 – 6.7 points on the Hamilton Depression Rating Scale and 0.2 – 2.6 on the Calgary Depression Scale for Schizophrenia).

CONCLUSION There are indications that SSRIs are effective for the treatment of depressive symptoms in patients with schizophrenia. However, the total sample size was limited and individual studies had several methodological limitations.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)1, 40-46

KEY WORDS depressive symptoms, schizophrenia, selective serotonin reuptake inhibitor