

Afgiftekantoor:
8500 Kortrijk 1, 2e Afd.

Bijlage aan de „Folia Pharmacotherapeutica“
Volume 34 - Nummer 5 - Mei 2007

CONSENSUS VERGADERING

11 mei 2006

Het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN INVALIDITEITSVERZEKERING
COMITE VOOR DE EVALUATIE VAN DE MEDISCHE PRAKTIJK INZAKE GENEESMIDDELEN**

Promotor:

De Heer R. DEMOTTE, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-Voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS

Leden: M. BAUVAL, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, Ch. de GALOCSY, J. DE HOON, A. DUFOUR, Ph. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, A. VAN DE VIJVER, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

Organisatiecomité:

Voorzitter: P. CHEVALIER

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundige: G. PIETERS

Bibliografiegroep: D. BOUDRY, M. DE MEYERE

Jury: F. MATTHYS, K. VAN DEN BULCK

Leden: M. BOUTSEN, Ch. de GALOCSY, H. PROESMANS, W. SCHROOYEN, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, O. VAN DE VLOED, B. VAN ROMPAEY, G. VERPOOTEN, J. VOISEY, I. WIDERA

RIZIV: M. DE FALLEUR, A. DE SWAEF

Bibliografiegroep

Minerva vzw

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

CONSENSUSVERGADERING

**HET DOELMATIG GEBRUIK
VAN ANTIDEPRESSIVA BIJ DE
BEHANDELING VAN DEPRESSIE**

JURYRAPPORT

Brussel, 11 mei 2006

I. INLEIDING

Op donderdag 11 mei 2006 werd door het Belgisch Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusvergadering over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was “Het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie”.

Het behoort tot de opdracht van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen om dergelijke consensusvergaderingen tweemaal per jaar te organiseren. De consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen. Deze consensusvergadering is de vijftiende van een reeks.

Het RIZIV organiseert deze consensusvergaderingen volgens een bepaalde methodologie. Een multidisciplinaire jury stelt de richtlijnen op als antwoord op gestelde vragen. Hierbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht gemaakt door een onafhankelijke bibliografiegroep. Alle relevante systematische reviews en meta-analyses werden getoetst op methodologische kwaliteit in twee stappen. Minimale criteria, zoals systematische zoekstrategie, vermelding van bronnen en gebruik van gerandomiseerde studies, fungeerden als filter. De weerhouden studies werden gescoord op methodologische kwaliteit op basis van bestaande criteria.

Anderzijds was er een openbare voorstelling van rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvatte, gevolgd door een democratisch debat waarin elke deelnemer (jury en publiek) de gelegenheid had zijn standpunt samen te vatten.

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen heeft dit thema om diverse redenen als onderwerp van deze consensusvergadering gekozen.

De depressieve aandoeningen komen zeer frequent voor in ons land. Precieze cijfers hangen in hoge mate af van de definitie van de gebruikte termen en kunnen eveneens verschillen naargelang van de benaderingswijze van het probleem: er worden percentages aangehaald van 1 tot 10% van de bevolking die wegens depressie de arts raadpleegt, tot 17% van de totale bevolking.

Voor de therapeutische benadering van depressie beschikt men over velerlei middelen, waaronder de antidepressiva. De jongste jaren worden steeds meer antidepressiva voorgeschreven. Het aantal dagelijkse dosissen is tussen 1997 en 2004 bijna verdubbeld. In 2004 heeft het RIZIV bijna 200 miljoen dagelijkse dosissen antidepressiva vergoed. Die gestegen consumptie is niet typisch voor België; in het Verenigd Koninkrijk steeg de verkoop met 253% over de jongste tien jaar.

De behandeling van depressies is een zeer actueel en belangrijk onderwerp, temeer daar verschillende recente interpellaties problemen aan het licht brachten. Paradoxaal genoeg wordt bij de zorgverleners – zo lijkt het tenminste – de indruk gewekt dat ondanks de aanzienlijke stijging van de voorschriften voor antidepressiva de ernstige depressieve aandoeningen niet voldoende ten laste worden genomen. In de tweede plaats geeft de vaststelling van ernstige ongewenste effecten van bepaalde substanties (onder andere zelfmoordpogingen) en, vermoedelijk, ook in welbepaalde leeftijdsgroepen aanleiding tot een uiterst strenge evaluatie van het voorschrijfgedrag en tot een nog striktere follow-up van de behandelingen met antidepressiva (met alle klassen van antidepressieve geneesmiddelen). Enkele internationale experts die in de minderheid zijn, en bepaalde bronnen van de “International Society of Drug Bulletin (ISDB)” trekken de doeltreffendheid van die antidepressieve geneesmiddelen in twijfel en benadrukken daarbij dat de huidige onderzoeken geen afdoend en gedegen bewijs kunnen leveren voor de doeltreffendheid van die geneesmiddelen.

De aanpak van depressies mag zich niet beperken tot het gebruik van antidepressiva. Het belang van die geneesmiddelen bij een tenlasteneming van zowel ambulante als in een ziekenhuis opgenomen patiënten zal nader worden toegelicht. Een eventuele verschillende aanpak naargelang van de verschillende leeftijdsgroepen van de patiënten zal worden bestudeerd.

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of het Ministerie van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht en de teksten van de deskundigen kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (faxnr. (02)739 77 11, e-mail consensus@riziv.fgov.be). De lange tekst kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: “Geneesmiddelen en andere...” – “wetenschappelijke informatie” – “consensusvergaderingen”).

II. NIVEAUS VAN BEWIJSKRACHT (LEVELS OF EVIDENCE)

Om tot richtlijnen te komen hanteerde de jury de volgende wetenschappelijke bewijsniveaus:

Niveau 1: Eén of meerdere meta-analyses van voldoende kwaliteit of meerdere RCT's van voldoende kwaliteit

Niveau 2: Eén RCT van voldoende kwaliteit

Niveau 3: Niet overeenstemmende resultaten van meta-analyses of van RCT's van voldoende methodologische kwaliteit

Geen besluit mogelijk:

- RCT(s) van voldoende kwaliteit maar zonder vermelding van statistische tests
- Geen dubbelblinde RCT van voldoende kwaliteit
- Geen dubbelblinde RCT

III. GRADEN VAN AANBEVELING (GRADES OF RECOMMENDATION)

A stemt overeen met niveau 1 van bewijskracht in de literatuurstudie

B stemt overeen met niveau 2 van bewijskracht in de literatuurstudie

C stemt overeen met niveau van bewijskracht aangebracht door een andere studie

D stemt overeen met een opinie van een deskundige

IV. LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

BDI	Beck Depression Inventory
CBCL	Child Behaviour Checklist
CBO	Centraal Begeleidingsorgaan voor intercollegiale toetsing, <u>nu</u> kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg (Nederland)
CDI	Child Depression Inventory
CDRS	Children's Depression Rating Scale
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression scale
CGI	Clinical Global Impression
CGT	Cognitieve Gedragstherapie
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fourth edition, Text Revision
ECT	Electroconvulsietherapie
GAF	Global Assessment of Functioning
GDS	Geriatric Depression Scale
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision
IPT	Interpersoonlijke Psychotherapie
(kiddie-)SADS	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MAOI	Mono-Amine-Oxidase Inhibitor
MDI-C	Multidimensional Depression Inventory - Children
NHG	Nederlands HuisartsenGenootschap
NICE	National Institute for Clinical Excellence
RCT	Randomised Controlled Trial
SDS	Self-Rating Depression Scale
SSRI	Selectieve Serotonine Reuptake Inhibitor
TCA	Tricyclische Antidepressiva
USPSTF	US Preventive Services Task Force

V. SAMENSTELLING VAN DE JURY

Vertegenwoordigers artsen

Guy Beuken (huisarts)
Paul Igodt (specialist)
Françoise Matthys (specialist) Vice-Voorzitter
Karin Van den Bulck (huisarts) Voorzitter
Marc Verbeke (huisarts)

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Frie Niesten
Chris Van Hul

Vertegenwoordigers apothekers

Fernand Mathot
Jan Saevels

Vertegenwoordigers paramedici

Nady Van Broeck
Cindy Merlevede

Vertegenwoordiger publiek

Jan Etienne

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Johan De Haes
André De Swaef

Opmerking

Eén jurylid heeft, na lectuur van de voorbereidende teksten en het bijwonen van de consensus- en de juryvergaderingen fundamentele bedenkingen omtrent de werkwijze en de totstandkoming van het voorliggende rapport. Het jurylid heeft daarop besloten zich terug te trekken en wenst niet met naam vermeld te worden in dit document. Deze keuze wordt gerespecteerd.

VI. BESLUITEN

De jury is, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 11 mei 2006 en na beraadslaging, tot een aantal besluiten gekomen. De jury werd echter voortdurend geconfronteerd met ernstige bedenkingen omtrent de beperkte inzichten in deze problematiek. Dit werpt een ernstige schaduw op de geformuleerde besluiten. Voor de bedenkingen verwijzen wij naar de lange versie van het juryrapport.

1. SCREENING, DIAGNOSTIEK EN DIFFERENTIËLE DIAGNOSTIEK

De jury stelt vast dat de literatuurstudie onvoldoende gegevens bevat over de bestaande meetinstrumenten en hun psychometrische eigenschappen (validiteit, betrouwbaarheid, standaardisering, normering voor verschillende populaties) om een afdoend antwoord te formuleren betreffende hun gebruik en toepassingsmogelijkheden. De jury heeft ondanks dat toch een poging in die zin ondernomen. De jury wenst te benadrukken dat dit antwoord gebaseerd is op consensus en niet op gevalideerde wetenschappelijke literatuur.

Van de hierna vermelde instrumenten zijn de testpsychologische eigenschappen (zoals validiteit en betrouwbaarheid) onderzocht en goed bevonden voor de Belgische Nederlandstalige en Franstalige populaties. Een lijst van psychodiagnostische instrumenten met referenties is terug te vinden in de bijlagen van de lange tekst.

Verder blijkt dat vragenlijsten weinig gebruikt worden in de courante praktijk, ook al is het aangetoond dat een goede screening de zorgopname voor deze patiënten kan verbeteren.

De huisarts overweegt een depressieve stoornis wanneer de patiënt:

- klaagt over sombere stemming of een sombere indruk maakt
- monotone spraak of trage motoriek vertoont
- frequent consulteert met wisselende klachten
- klaagt over aanhoudende moeheid of andere onverklaarde symptomen
- chronische (onverklaarde) pijn heeft
- klaagt over chronische slapeloosheid of nervositeit
- vraagt om slaap- of kalmeermiddelen
- klaagt over prikkelbaarheid en opvliegend gedrag

In de volgende omstandigheden is de kans op een depressieve stoornis verhoogd:

- bij een depressieve stoornis of zelfmoordpoging(en) in de voorgeschiedenis
- bij eerstegraads familieleden met een depressieve stoornis of zelfmoordpogingen
- bij een ernstige lichamelijke ziekte
- bij angst- of paniekstoornissen
- bij alcohol- of drugsproblemen

1.1. Screening – case-finding

Screening: het identificeren van een niet eerder gediagnosticeerd gezondheidsprobleem of risicofactor bij een persoon of in een populatie.

Case-finding: het aanbieden aan patiënten die hun arts bezoeken voor een andere reden van een klinisch of diagnostisch onderzoek of een vragenlijst ter vroegtijdige opsporing van een behandelbare aandoening.

De US Preventive Services Task Force (USPSTF) adviseert screening / case finding bij volwassenen indien de mogelijkheid bestaat tot een juiste diagnose, een effectieve behandeling en follow up. Volgens de USPSTF is er onvoldoende evidentie voor screening / case finding bij kinderen en adolescenten.

Wanneer de arts een depressie vermoedt, kan hij met goede sensitiviteit en specificiteit een snelle herkenningstest doen aan de hand van de volgende 3 vragen:

- Bent u de laatste tijd somber, voelt u zich depressief, of maken anderen zich de laatste tijd zorgen over uw sombere stemming? (sombere stemming)
- Beleeft u de laatste weken nog plezier aan, of bent u nog geïnteresseerd in de dingen waaraan u normaal gesproken plezier beleeft in uw leven? (verlies van interesse of plezier)
- Wenst u geholpen te worden?

1.2. Diagnose en differentiële diagnostiek

De DSM-IV-TR criteria genieten een vrij algemene voorkeur voor het stellen van de diagnose. De ICD-10 classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie komt grotendeels overeen met de DSM-IV-TR.

Voor de differentiële diagnose dient men rekening te houden met de volgende elementen:

- Stemmingsschommelingen als gevolg van een organische ziekte (hypothyreoïdie, cerebrovasculair accident, dementie, multiple sclerose,...). Een volledig klinisch onderzoek en aanvullende testen zijn dan noodzakelijk.
- Bij ouderen moet men steeds denken aan een beginnende dementie.
- Stemmingsschommelingen veroorzaakt door gebruik van alcohol, benzodiazepines, sommige geneesmiddelen,...
- Onderscheid maken met een bipolaire stoornis: aanwezigheid van manische periodes, sterke schommelingen van de stemming.
- Onderscheid maken met dysthymie.
- Onderscheid maken met een aanpassingsstoornis met depressieve kenmerken.
- Periodes van depressiviteit als gevolg van bepaalde 'life-events' (bijv. rouwreactie).

2. GEVALIDEERDE MEETINSTRUMENTEN VOOR DE EVALUATIE VAN DE ERNST

In ons land worden meestal internationale instrumenten gebruikt die naar het Nederlands en het Frans vertaald zijn.

De voorkeur gaat uit naar schalen die overeenstemmen met de diagnostische criteria van de DSM-IV-TR. Geen enkele schaal is superieur, maar voor een correcte interpretatie van de resultaten is een goede kennis van hun onderlinge verschillen noodzakelijk.

Volgende schalen worden frequent gebruikt: de Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), de Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), de Beck Depression Inventory (BDI) en de Self-Rating Depression Scale (SDS).

Voor geriatrische patiënten bestaan aparte schalen: de Geriatric Depression Scale (GDS), de Center for Epidemiological Studies Depression scale (CES-D) en de SelfCARE.

Ook voor kinderen bestaan er aparte meetinstrumenten, waaronder de Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children (Kiddie-SADS) en de Child Behavior Checklist (CBCL).

De effectiviteit van de behandeling kan geëvalueerd worden met dezelfde instrumenten als voor de diagnose.

De ernst van de depressie mag niet het enige criterium zijn in de beslissing tot een medicamenteuze behandeling. Bij een ernstige depressie met psychotische kenmerken is een medicamenteuze behandeling echter noodzakelijk. De etiologie (belangrijke psychogene factoren, ernstige psychosociale factoren) speelt hierin ook een belangrijke rol. Het behandelplan dient in te gaan op de belangrijkste oorzaken met aandacht voor variabelen van het persoonlijk, sociaal of lichamelijk functioneren.

3. IS HET ZINVOL OM VOOR DE VERSCHILLENDE LIJNEN/ECHELONS VERSCHILLENDE (GEVALIDEERDE) MEETINSTRUMENTEN TE GEBRUIKEN?

De jury heeft onvoldoende gegevens om op deze vraag te antwoorden. Voor meer details verwijzen wij naar de lange versie.

Volgende testen zijn bruikbaar voor de evaluatie van de ernst van een depressie in de eerste lijn: de Beck Depression Inventory of BDI, de Self-Rating Depression Scale (SDS), de Global Assessment of Functioning (GAF-score) of de Clinical Global Impression (CGI-schaal).

Voor kinderen kan men gebruik maken van de Children's Depression Rating scale (CDRS), de Child Depression Inventory (CDI) en de Multidimensional Depression Inventory – Children (MDI-C). Voor adolescenten gebruikt men eerder de Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D).

In de tweede lijn worden dezelfde schalen gebruikt als in de eerste lijn met daarbij ook nog de Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

VOORAFGAANDE OPMERKING

De jury wenst de lezer te wijzen op de opmerkingen van de bibliografiegroep die verantwoordelijk was voor het opstellen van het systematisch literatuuroverzicht:

De onderzoekers en experts van de leescommissie zijn ontgoocheld over de kwaliteit van de studies over een zo belangrijke en frequente aandoening die met zoveel lijden en mortaliteit gepaard gaat.

Zij stellen vast dat de klinische studies niet de gewenste evidentie van doeltreffendheid leveren en dat de ongewenste effecten onvoldoende zijn onderzocht.

Zij pleiten voor:

- meer gecontroleerde studies in de eerste lijn over mineure depressie om na te gaan in hoeverre niet-medicamenteuze therapie of antidepressiva bij mineure depressie een plaats hebben
- langere studies: voor behandeling van een opstoot minstens één jaar, en voor herhalpreventie 3 tot 10 jaar
- meer onafhankelijke studies, eventueel gesponsord door de overheid, uitgevoerd door onafhankelijke onderzoekers, met duidelijkheid over hun mogelijke belangenconflicten
- meer onderzoek naar niet-medicamenteuze aanpak

4. ANTIDEPRESSIVA BIJ EEN AANVANGSBEHANDELING IN VERGELIJKING MET PLACEBO

4.1. Bij volwassenen

Aanbeveling graad B: voor de aanvangsbehandeling van een depressie bij volwassenen zijn MAOI's, SSRI's, laaggedoseerde TCA's en aanverwante antidepressiva werkzaam. Sint-Janskruid wordt niet opgenomen in deze aanbeveling omdat de doses die in de verschillende studies gebruikt worden niet gestandaardiseerd zijn en te sterk verschillen van elkaar.

4.2. Bijzondere aspecten van de behandeling van kinderen en adolescenten

Aanbeveling graad B: voor de aanvangsbehandeling van een depressie bij kinderen en adolescenten zijn fluoxetine en in mindere mate venlafaxine werkzaam. Hierbij moet men echter rekening houden met het feit dat deze behandeling de zelfmoordneiging kan verhogen.

4.3. Bijzondere aspecten bij de behandeling van ouderen

Aanbeveling graad B: voor de aanvangsbehandeling van een depressie bij ouderen zijn MAOI's, SSRI's, TCA's en aanverwante antidepressiva werkzaam.

4.4. Dosering bij volwassenen

Laaggedoseerde TCA's (100 mg/d of minder) gedurende 4 tot 8 weken zijn even werkzaam als hooggedoseerde wat betreft respons, remissie en symptoomscores, maar met minder ongewenste effecten en studie-uitval. (niveau 1).

4.5. Behandelingsduur

Er zijn onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over de juiste behandelingsduur.

4.6. Combinatie van behandelingen

Volwassenen: Zie hierna punt 4.7.

Kinderen en ouderen: er zijn onvoldoende relevante studies om hierover een besluit te kunnen formuleren.

4.7. Hervolprentie: houding in geval een depressie niet reageert op de initiële behandeling

Definities:

“Treatment resistant depression” = participants have failed to respond to two or more antidepressants, at an adequate dose, for an adequate duration, given sequentially.

“Acute-phase non-responders” = participants have failed only one course of antidepressants.

Er werden geen studies gevonden in de eerste lijn in verband met therapieresistente depressie, noch in verband met depressies die niet reageren op de aanvangsbehandeling bij kinderen, adolescenten en ouderen.

Voor ‘switching-strategieën’ bestaat geen enkele wetenschappelijke evidentie.

De combinatie van 2 antidepressiva is werkzamer dan één enkel in standaarddosis. Bij ‘acute phase non-responders’ is dit enkel het geval voor remissie (3 RCT’s, ≈ 300 patiënten). Voor therapieresistente depressie is de wetenschappelijke grond hiervoor erg beperkt (2 RCT’s, 57 patiënten).

De combinatie van 2 antidepressiva is niet werkzamer dan één enkel in hoge dosis (3 RCT’s, ≈ 300 patiënten). Dit werd alleen bestudeerd bij ‘acute phase non-responders’. Combinatie genereert meer ongewenste effecten, maar niet meer studieuitval dan met één antidepressivum (1 RCT met 197 patiënten).

4.8. Verschillen in behandeling rekening houdend met de verschillende lijnen/echelons

De schaarsheid aan wetenschappelijke gegevens laten geen verantwoorde uitspraken toe.

4.9. Klinisch belang van farmacologische verschillen (farmacokinetiek of -dynamiek)

Voor deze vraag werd geen systematisch literatuuronderzoek verricht. Dit is spijtig vermits mensen niet universeel bio-equivalent zijn en het effect van geneesmiddelen in sterkte kan verschillen tussen individuen.

5. ANTIDEPRESSIVA BIJ EEN AANVANGSBEHANDELING IN VERGELIJKING MET ANDERE BEHANDELINGSVORMEN

5.1. Antidepressiva onderling

Aanbeveling graad B: wat betreft werkzaamheid en veiligheid bij het gebruik van TCA's, SSRI's en MAOI's bestaat er weinig of geen verschil. TCA's in lage doses zijn even effectief als in hoge doses maar geven minder ongewenste effecten. Sint-Janskruid wordt niet opgenomen in deze aanbeveling omdat de doses die in de verschillende studies gebruikt worden niet gestandaardiseerd zijn en te sterk verschillen van elkaar.

5.2. Antidepressiva versus psycho- en oefentherapie

Aanbeveling graad B: als aanvangsbehandeling van een depressie is cognitieve gedragstherapie even werkzaam als antidepressiva, het toevoegen van cognitieve gedragstherapie aan een behandeling met antidepressiva verbetert de depressiescore.

5.3. Bijzondere aspecten bij de behandeling van kinderen en adolescenten

Aanbeveling graad A: voor de behandeling van een depressie bij kinderen en adolescenten geeft de combinatie van cognitieve gedragstherapie met fluoxetine een beter resultaat dan elke therapievorm afzonderlijk.

5.4. Bijzondere aspecten bij de behandeling van ouderen

Aanbeveling graad A: voor de behandeling van een depressie bij ouderen is er geen verschil tussen MAOI's, SSRI's, TCA's en aanverwante antidepressiva wat betreft werkzaamheid en veiligheid.

5.5. Dosering

Volwassenen: laaggedoseerde TCA's (minder dan 100 mg/d) gedurende 4 tot 8 weken zijn niet werkzamer dan hooggedoseerde TCA's voor respons, remissie en depressiescores, maar geven minder studie-uitval vanwege ongewenste effecten (NICE 2004).

Kinderen: geen gegevens.

Ouderen: de meta-analyse (NICE 2004) vergelijkt de antidepressiva onderling (zie hoger). Het inclusie criterium stelt dat de dosis van het antidepressivum minstens gelijk moet zijn aan de helft van de standaard aanbevolen dosis voor volwassenen. De besluiten zijn bijgevolg geldig voor dosissen lager dan de standaarddosissen.

5.6. Behandelingsduur

Er zijn onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over de juiste behandelingsduur.

5.7. Combinatie van behandelingen

Zie 4.7.

5.8. Hervalpreventie

Zie 4.7.

5.9. Verschillen in therapie rekening houdend met de verschillende lijnen/echelons

Er zijn onvoldoende relevante studies om hierover een besluit te kunnen formuleren.

5.10. Klinisch belang van farmacologische verschillen (farmacokinetiek of -dynamiek)

Dit onderwerp is niet bestudeerd.

6. ANTIDEPRESSIVA BIJ HERVALPREVENTIE

Er bestaat onduidelijkheid over de exacte klinische definitie van “herval”.

Men spreekt van remissie wanneer de kernsymptomen van een ziekte niet meer aanwezig zijn zodat de diagnose van de ziekte niet meer is te stellen. De aanwezigheid van restsymptomen betekent dus niet automatisch dat er een herval is. Volgens NICE kan men bij kinderen spreken van remissie wanneer er minder dan 2 symptomen aanwezig zijn en er een normaal functioneren is gedurende minimum 8 weken.

Voor de behandeling van recidiverende depressie raden het Centraal Begeleidingsorgaan voor intercollegiale toetsing (CBO) en NICE het vervolgen van de behandeling gedurende een of meerder jaren aan. Bovendien beveelt CBO de combinatie van antidepressieve medicatie met Cognitieve GedragsTherapie (CGT) aan. Prodigy stelt ook hier voor om de patiënt met recidiverende depressie naar een gespecialiseerd team te verwijzen.

Bij chronische depressie stellen CBO, NICE en Prodigy een gecombineerde medicamenteuze en niet-medicamenteuze (CGT) aanpak voor. Het Nederlands HuisartsenGenootschap (NHG) stelt voor de medicamenteuze aanpak gedurende één tot vijf jaar verder te zetten.

Er wordt aanbevolen de dosis gehanteerd in de acute fase van de behandeling onverminderd verder te zetten.

Zowel voor wat betreft TCA's, MAOI's (exclusief moclobemide), SSRI's en nieuwere antidepressiva bestaat er goede evidentie dat zij werkzaam zijn bij hervalpreventie.

Ofschoon over het algemeen wordt aangenomen dat een behandeling met lithium werkzaam is als onderhoudsbehandeling van (unipolair) depressieve stoornissen, werd dit niet bevestigd in een recente meta-analyse, bij patiënten die in de acute fase hadden gereageerd op een behandeling van een anti-depressivum + lithium.

6.1. In vergelijking met placebo

6.1.1. Hervalpreventie bij volwassenen

- Antidepressiva als groep (SSRI's en TCA's) verminderen herval vergeleken met placebo, zowel na minder dan 1 jaar als na meer dan 1 jaar onderhoudsbehandeling. De in het NICE rapport geïnccludeerde studies hebben een behandelingsduur van minimaal 6 maanden en maximaal 2 jaar. De onderzoekspopulatie bestaat uit ambulante patiënten, die in de acute fase van depressie, in remissie gingen na aanvangsbehandeling met een antidepressivum. Het gaat hier dus om een sterk geselecteerde populatie. (21 RCT's, 3356 patiënten) (niveau 1).

- Er zijn geen gegevens over ongewenste effecten van antidepressiva op lange termijn (tot 3 jaar); SSRI's als groep zijn werkzaam (14 RCT's, \approx 2800 patiënten), voor TCA's is dit minder duidelijk: na meer dan 1 jaar behandeling zijn TCA's werkzaam (5 RCT's, 291 patiënten), na minder dan 1 jaar wordt geen verschil gevonden, maar de beschikbare gegevens voor deze vergelijking zijn zeer beperkt (2 RCT's, 72 patiënten) (niveau 1).

6.1.2. Hervalpreventie bij kinderen

Er zijn onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over de hervalpreventie bij kinderen.

6.1.3. Hervalpreventie bij ouderen

Dezelfde conclusies gelden als bij volwassenen.

6.1.4. Hervalpreventie en dosering van antidepressiva

Er werden onvoldoende studies van voldoende kwaliteit gevonden om tot een conclusie te komen.

6.1.5. Hervalpreventie en behandelingsduur

Er zijn geen aanwijzingen voor de optimale behandelingsduur om een herval te voorkomen.

6.1.6. Combinatie van behandelingen

Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden om tot een conclusie te komen.

6.1.7. Hervalpreventie: houding in geval een depressie niet reageert op de initiële behandeling

Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden om tot een conclusie te komen.

6.1.8. Hervalpreventie: verschillen in therapie rekening houdend met de verschillende lijnen/echelons

Er werden geen gegevens gevonden om de aanpak in verschillende settings te vergelijken.

6.1.9. Klinisch belang van farmacologische verschillen (o.a. farmacokinetiek of -dynamiek)

Voor deze vraag werd geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

6.2. In vergelijking met andere behandelingen

6.2.1. Hervalpreventie bij volwassenen

- Er werden geen vergelijkingen gevonden bij onderhoudsbehandeling met verschillende antidepressiva, behalve voor lithium: met lithium in monotherapie treedt meer herval op dan met antidepressiva alleen (1 RCT, 77 patiënten) (niveau 2). De combinatie van een antidepressivum en lithium geeft minder herval dan lithium alleen (1 RCT, 75 patiënten) (niveau 2) en dan een antidepressivum alleen (3 RCT's, 160 patiënten) (niveau 1).
- Er blijkt geen verschil te zijn tussen cognitieve gedragstherapie (CGT), interpersoonlijke therapie (IPT) en antidepressiva voor hervalpreventie.
- Het toevoegen van antidepressiva aan IPT zou wel zinvol zijn (2 RCT's, 106 patiënten) (niveau 1).

6.2.2. Bijzondere aspecten bij de behandeling van kinderen en adolescenten

Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden om tot een conclusie te komen.

6.2.3. Bijzondere aspecten bij de behandeling van ouderen

Een onderhoudsbehandeling, gedurende 2 tot 3 jaar met antidepressiva, eventueel gecombineerd met interpersoonlijke psychotherapie (IPT) geeft de beste resultaten.

6.2.4. Vragen over de dosering

Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden om tot een conclusie te komen.

6.2.5. Vragen over de behandelingsduur

Er zijn geen aanwijzingen voor de optimale behandelingsduur om een herval te voorkomen.

6.2.6. Combinatie van behandelingen

Zie punt 6.2.1.

6.2.7. Houding in geval een depressie niet reageert op de initiële behandeling

Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden om tot een conclusie te komen.

6.2.8. Verschillen in therapie rekening houdend met de verschillende lijnen/echelons

De hierboven beschreven studies includeerden vooral ambulante patiënten. Er werden verder geen relevante gegevens gevonden.

6.2.9. Klinisch belang van farmacologische verschillen (o.a. farmacokinetiek of -dynamiek)

Voor deze vraag werd geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

7. ANTIDEPRESSIVA BIJ DYSTHYMIE

Opmerking vooraf: Er zijn geen studies op lange termijn terwijl er pas wordt gesproken van dysthymie wanneer er een depressieve stemming is gedurende minstens 2 jaar. Het is dan ook niet mogelijk om een echte aanbeveling te doen wat betreft de behandeling van dysthymie.

Dysthymie wordt vastgesteld wanneer de patiënt gedurende minstens twee jaar aan een depressieve stemming lijdt en eveneens twee of meer van de volgende depressiesymptomen heeft:

- verandering in de eetlust, groot gewichtsverlies of gewichtstoename
- verandering in het slaappatroon
- trieste stemming
- gevoelens van waardeloosheid of wanhoop
- onterechte schuldgevoelens
- futloosheid, vermoeidheid, fysieke vertraging
- herhaalde dood- of zelfmoordgedachten
- geen interesse of plezier meer in activiteiten die men vroeger wel leuk vond
- moeite met nadenken of concentreren
- rusteloosheid
- lichamelijke symptomen zoals hoofdpijn of maagpijn.

7.1. In vergelijking met placebo

TCA's, SSRI's en MAOI's zijn werkzaam op korte termijn voor respons en remissie. Zij geven meer ongewenste effecten dan placebo.

7.2. Bijzondere aspecten bij de behandeling van kinderen, adolescenten en volwassenen

Er werden geen studies gevonden.

7.3. Bijzondere aspecten bij de behandeling van ouderen

Het gebruik van SSRI's voor dysthymie in deze leeftijdsgroep is onvoldoende onderbouwd.

7.4 Vragen over dosering

Er werden geen relevante studies gevonden om hierover een besluit te kunnen formuleren.

7.5. Vragen over de behandelingsduur

De studieduur bedraagt meestal 4 tot 12 weken. Zie ook opmerking vooraf.

7.6. Combinatie van behandelingen

Er werden geen relevante studies gevonden om hierover een besluit te kunnen formuleren.

7.7. Houding in geval een dysthymie niet reageert op de initiële behandeling

Er werden geen relevante studies gevonden om hierover een besluit te kunnen formuleren.

7.8. Verschillen in therapie rekening houdend met de verschillende lijnen

De meeste geïncludeerde patiënten in studies worden ambulantly behandeld. Verder is er geen duidelijkheid over de setting.

8. ANTIDEPRESSIVA BIJ DYSTHYMIE IN VERGELIJKING MET ANDERE BEHANDELINGEN

De verschillende groepen van geneesmiddelen hebben een vergelijkbare werkzaamheid, elk met een typisch profiel van ongewenste effecten.

Er zijn weinig studies naar niet-medicamenteuze behandelingen bij volwassenen. De opgenomen studies kennen een licht voordeel toe aan de medicamenteuze behandeling, maar ze hebben het behandelingspotentieel en vooral de behandelingsduur van de verschillende niet-medicamenteuze behandelingen niet diepgaand geëxploreerd (cognitieve groepstherapie, probleemoplossende behandeling, interpersoonlijke therapie). De beperktheid aan financiële middelen kan hierbij een rol spelen.

Twee belangrijke punten van de niet-medicamenteuze behandeling kwamen aan het licht:

- Ze vermindert de zelfmoordneiging bij adolescenten.
- Ze wordt te weinig gebruikt bij ouderen ondanks de aangetoonde werkzaamheid.

9. ALGEMEEN BESLUIT

De behandeling van een depressie blijft een complex probleem.

Er is een probleem bij het stellen van de diagnose. Om van Praag te citeren: «De diagnostische constructen zijn symptomatologisch heterogeen, onderling overlappend, onvoldoende afgegrensd van aanpalende constructen en van de normaliteit; de factor ernst wordt onvoldoende geïnccludeerd; symptomen worden niet ‘gewogen’, d.i. beoordeeld naar diagnostische ‘valentie’; er is een wildgroei aan nieuwe diagnoses waardoor het comorbiditeitsprobleem is uitvergroet; de factor psychogenese wordt verwaarloosd; de predictieve validiteit van de constructen is gering.»

Er is ook een probleem met de beschikbare studies. De meeste hebben een veel te korte duur en zijn uitgevoerd op veel te kleine aantallen patiënten. Wat betreft de werkzaamheid kan men zich afvragen in hoever de ‘statistisch significante’ verschillen klinisch relevant zijn. Er wordt ook te weinig aandacht geschonken aan ongewenste effecten. De niet-medicamenteuze behandeling is veel te weinig onderzocht.

Er is nood aan meer langdurige onderzoeken en ook aan onderzoek naar de niet-medicamenteuze aanpak van depressie.

In verband met de niet-medicamenteuze behandeling wil de jury nog op het volgende wijzen.

- Er is geen tussenkomst voorzien waardoor de kost voor de patiënt aanzienlijk is.
- De beschikbaarheid van deze behandeling is beperkt en er bestaan lange wachttijden. Een korte opleiding van huisartsen in cognitieve gedragstherapie zou kunnen bijdragen tot het oplossen van deze problematiek.
- De titel van psychotherapeut is momenteel niet beschermd waardoor de verwijzende arts zeer moeilijk kan achterhalen naar welke zorgverlener hij de patiënt moet verwijzen voor een bepaalde niet-medicamenteuze behandeling.
- Electroconvulsietherapie (ECT) en andere nieuwe behandelingstechnieken zijn tijdens de consensusvergadering bijna niet aan bod gekomen.

Opmerking:

De jury stelt zich vragen bij de vaststelling dat 170.000 patiënten in 2004 slechts één verpakking antidepressiva aankochten. Dit vraagt nader onderzoek.

Voor de bibliografie en bijlagen verwijzen we naar het volledige juryrapport