

PLAATS VAN ANTIDEPRESSIVA IN DE AANPAK IN DE EERSTE LIJN VAN DEPRESSIE BIJ VOLWASSENEN

In dit artikel wordt de plaats van antidepressiva in de aanpak van depressie in de eerste lijn bij volwassenen besproken. Inderdaad verschenen de laatste maanden meerdere richtlijnen, artikels en commentaren. Het is belangrijk ook in de eerste lijn de ernstiger vormen van depressie te onderscheiden van de minder ernstige, met bv. het inschatten van het zelfmoordrisico. Dit heeft immers belangrijke implicaties op de beslissing de patiënt door te verwijzen naar de tweede lijn. De beslissing een patiënt met depressie te behandelen in de eerste lijn, betekent niet dat systematisch een antidepressivum dient te worden voorgeschreven. Wanneer beslist wordt toch een antidepressivum voor te schrijven, moet men kiezen tussen een tricyclisch (of aanverwant) antidepressivum, of een SSRI. Er is geen evidentie dat de doeltreffendheid van de verschillende antidepressiva significant verschilt; de keuze zal dan ook vooral bepaald worden door contra-indicaties, co-morbiditeit, eerdere ervaringen met antidepressiva, ongewenste effecten en interacties, kostprijs en voorkeur van de patiënt.

Een sombere, depressieve stemming is vaak een normale reactie op teleurstelling of verlies; de depressieve stemming is dan van voorbijgaande aard, en in de meeste gevallen is een gerichte behandeling niet nodig. Een dergelijke depressieve stemming moet onderscheiden worden van een depressieve stoornis (zogenaamde “major depression”). Voor de diagnose van een depressieve stoornis kan men o.a. steunen op de DSM-IV-criteria, aangevuld met biologische, psychologische en sociale factoren bij de patiënt: in functie van het aantal symptomen, wordt een onderscheid gemaakt worden tussen een subklinische, een lichte (of milde), een matige en een ernstige depressie.

Alvorens te beslissen om in de eerste lijn een behandeling (medicamenteus of niet-medicamenteus) te starten, is het belangrijk de doeltreffendheid en de risico's van de verschillende behandelingsmogelijkheden te kennen. In dit artikel wordt aandacht besteed aan de plaats van antidepressiva, alsook aan de keuze van het antidepressivum. Het gebruik van antidepressiva bij kinderen en adolescenten met depressie, kwam reeds gedetailleerd aan bod in de Folia van december 2004.

De beslissing om een antidepressivum te starten in de eerste lijn

Het is belangrijk ook in de eerste lijn de ernstiger vormen van depressie te onderscheiden van de minder ernstige, waarbij ook bv. het inschatten van het zelfmoordrisico, de aanwezigheid van psychotische symptomen, en het bestaan van een bipolaire stoornis belangrijk zijn. Dit heeft immers belangrijke implicaties op de beslissing de patiënt door te verwijzen naar de tweede lijn; de beslissing een patiënt met depressie te behandelen in de eerste lijn,

betekent niet dat systematisch een antidepressivum dient te worden voorgeschreven.

- De klinische studies met antidepressiva leveren niet de gewenste evidentie van doeltreffendheid.
 - Klinische studies met antidepressiva uitgevoerd in de eerste lijn zijn schaars. Deze die beschikbaar zijn, werden vaak gesponsord door het verantwoordelijke farmaceutische bedrijf, en er zijn voor de selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) suggesties voor bestaan van publicatie-bias (d.w.z. dat studies die een gunstig effect tonen voor het antidepressivum meer kans hebben om te worden gepubliceerd dan studies die geen effect of een ongunstig effect tonen).
 - Gezien de karakteristieke ongewenste effecten van de antidepressiva van de verschillende klassen (zie verder), is het blind houden van studies met antidepressiva moeilijk.
 - In de meeste klinische studies worden veranderingen in bepaalde symptomen gemeten, met bv. gebruik van de *Hamilton rating scale*. In veel studies wordt een verandering in de symptoomscore met antidepressiva gezien, maar de klinische relevantie van de soms kleine veranderingen op dergelijke schalen kan in vraag worden gesteld; daarenboven is vaak onduidelijk of de veranderingen in symptoomscore het gevolg zijn van een effect op de stemming of eerder van een ander effect, bv. op de slaapkwaliteit. Het placebo-effect is daarenboven in de studies hoog.
 - Meta-analyses van gecontroleerde studies tonen geen lagere incidentie van zelfmoord of van zelfmoordgedrag bij patiënten die een antidepressivum kregen, dan bij deze op placebo. Er zijn integendeel suggesties dat antidepressiva het risico van zelfmoordgedachten zouden doen toenemen (zie verder). Het effect van behandeling op het sociaal functioneren of op de levenskwaliteit wordt zelden bestudeerd.
 - De meeste klinische studies met antidepressiva zijn van korte duur (minder dan 8 weken). Een behandeling met antidepressiva vermindert het risico van recidief op korte termijn, maar het is niet overtuigend aangetoond in hoeverre antidepressiva de prognose op lange termijn beïnvloeden.
 - In de klinische studies worden zelden patiënten met een weinig ernstige depressie geïncludeerd. Het zijn echter vooral dergelijke patiënten die hulp zoeken in de eerste lijn.
- Uit sommige onderzoeken blijkt dat veel patiënten die worden gezien in de huisartspraktijk, niet in de eerste plaats opteren voor een medicamenteuze behandeling, maar eerder voor een of andere vorm van psychotherapie (gesprekstherapie, cognitieve gedragstherapie).
- Ook blijkt dat de therapietrouw tijdens een behandeling met antidepressiva laag is, en dat ongeveer de helft van de patiënten binnen de drie maanden het antidepressivum stoppen. Tevens is er het natuurlijke verloop van de depressie: met of zonder behandeling herstelt 50% van de patiënten binnen

de drie maanden, terwijl 20% een min of meer chronisch verloop (tenminste twee jaar vrijwel continu symptomen van depressie) vertoont.

- Er dient eveneens rekening te worden gehouden met de mogelijke ongewenste effecten en interacties van antidepressiva (zie verder).

De richtlijnen van het *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), het *Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO*, en het *Nederlands Huisartsen Genootschap*, zijn het er over eens dat bij patiënten met een eerste, milde depressie niet systematisch meteen een medicamenteuze behandeling dient gestart te worden, tenzij de klachten reeds meerdere maanden aanwezig zijn. Wel wordt één of andere vorm van psychotherapie aanbevolen. [N.v.d.r. er dient wel opgemerkt dat meer gespecialiseerde psychotherapie in de praktijk weinig toegankelijk is: vaak te duur of te lange wachttijden. In dit verband zou het nuttig zijn dat huisartsen zich bekwamen in bijvoorbeeld cognitieve gedragstherapie, om zo de toegankelijkheid tot niet-medicamenteuze behandeling te verbeteren.] Ook is het belangrijk de patiënten regelmatig te zien om na te gaan of de toestand verslechtert, en of de klachten chronisch worden. Bij patiënten met een milde depressie die reeds meerdere maanden aanwezig is, en bij patiënten met matige en ernstige depressie wordt onmiddellijk starten van een behandeling aanbevolen, medicamenteus of niet-medicamenteus.

De keuze van het antidepressivum

Wanneer beslist wordt een antidepressivum voor te schrijven, rijst de vraag welk middel de beste keuze is: een tricyclisch antidepressivum of aanverwant middel, of een SSRI. Doeltreffendheid, ongewenste effecten en interacties, en kostprijs spelen daarbij een rol.

- Wat *doeltreffendheid* betreft, zijn in de studies uitgevoerd in de eerste lijn, de verschillen in doeltreffendheid doorgaans zeer gering. Het aantal patiënten geïnccludeerd in de studies is daarenboven meestal te gering om kleine verschillen te kunnen detecteren.
- Wat *ongewenste effecten* betreft, werd in een aantal studies en systematische overzichten of meta-analyses een betere tolerantie gevonden met de SSRI's dan met de tricyclische antidepressiva. Men weet evenwel niet of deze verschillen in de klinische praktijk relevant zijn. Daarenboven stellen sommigen dat de verschillen in ongewenste effecten tussen tricyclische antidepressiva en SSRI's, niet zozeer gaan over hun frequentie of ernst, maar wel over hun aard. Ongewenste effecten die frequenter worden gezien met tricyclische antidepressiva zijn anticholinerge effecten zoals obstipatie, monddroogte, wazig zien en zweten; met SSRI's worden gastro-intestinale ongewenste effecten (misselijkheid, diarree...) en centrale effecten (bv. angst, agitatie, slapeloosheid, hoofdpijn) frequenter gemeld. [Zie ook Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, editie 2005, blz. 175, hoofdstuk 6.3.1. i.v.m. ongewenste effecten en interacties van de antidepressiva]. Eén van de argumenten om een SSRI aan te bevelen als eerste keuze, is dat bij

overdosis tricyclische antidepressiva veel meer cardiotoxisch zijn dan SSRI's, en dus veel frequenter lethaal. Toch dient men voor de SSRI's rekening te houden met het serotoninesyndroom dat ernstig kan zijn, zeker bij inname van een zeer hoge dosis en bij gelijktijdige inname van andere middelen met serotoninerge werking.

Er is de laatste tijd veel aandacht voor de mogelijkheid dat antidepressiva bij bepaalde patiënten zelfmoordgedachten induceren of doen toenemen.

- Wat *kinderen en adolescenten* betreft is de laatste jaren evidentie beschikbaar gekomen dat bepaalde antidepressiva het risico van zelfmoordgedachten doen toenemen, maar men neemt aan dat een dergelijk risico voor geen enkel antidepressivum (SSRI, tricyclisch antidepressivum of andere) kan uitgesloten worden [zie Folia januari 2004 en december 2004, en Goed om weten-bericht van 27 april 2005 op onze website].
- Wat *volwassenen* betreft bestond er in het verleden vooral discussie over een verhoogd risico van zelfmoordgedachten voor fluoxetine; recent evenwel verschenen berichten over een dergelijk risico voor paroxetine [zie Goed om weten-bericht van 23 augustus 2005 op onze website]. De gegevens over het risico van zelfmoordgedachten en zelfmoordpogingen door antidepressiva bij volwassenen laten op dit ogenblik geen eenduidig besluit toe, maar een verhoogd risico kan voor geen enkel antidepressivum worden uitgesloten [*Brit Med J* 2004;329:34-8; *Brit Med J* 2005;330:373-4, 385-8, 389-93 en 396-9; zie daaromtrent ook *Minerva* 2006;5:2-5].
- Wat de *kostprijs* betreft, zijn recenter gecommmercialiseerde antidepressiva, zeker als er nog geen generiek of kopie beschikbaar is, duurder dan reeds lang gecommmercialiseerde antidepressiva.

De richtlijnen verschillen voor wat betreft het eerstekeuzemiddel bij depressie. In de NICE-aanbevelingen wordt een SSRI als eerste keuze voorop gesteld; als reden wordt gegeven dat ze even doeltreffend zijn als tricyclische antidepressiva, maar minder frequent worden gestopt omwille van ongewenste effecten; deze keuze kan echter worden bekritiseerd (cfr. supra). In de Nederlandse richtlijnen van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en het Nederlands Huisartsen Genootschap wordt voor de eerste lijn de keuze gelaten tussen een SSRI, of een tricyclisch of aanverwant antidepressivum, afhankelijk van de aanwezigheid van contra-indicaties, co-morbiditeit, ongewenste effecten en interacties, eerdere ervaringen, kostprijs en voorkeur van de patiënt.

Duur en stoppen van de behandeling

In de Folia van januari 2000 werd aandacht besteed aan de duur van een behandeling met antidepressiva, en aan het stoppen ervan.

Voor de behandeling van de acute episode wordt aanbevolen om tenminste 4 à 6 weken te wachten alvorens het therapeutisch effect te evalueren. Men is

het er over eens dat bij depressieve patiënten die gunstig reageren op de behandeling van de acute episode, het antidepressivum gedurende een zestal maanden moet worden verder gezet: daarmee wordt de kans op herval gehalveerd. Men raadt aan de dosis te behouden die werd gebruikt in de acute fase.

Bij patiënten met recidiverende ernstige depressie kan, afhankelijk van het aantal vroegere episodes van depressie, een onderhoudsbehandeling gedurende 1 tot 5 jaar overwogen worden; wetenschappelijke onderbouwing omtrent specifieke indicaties en duur ontbreekt evenwel.

Het stoppen van de behandeling moet bij voorkeur progressief gebeuren, over een periode van tenminste 6 à 8 weken na een langdurige behandeling. Inderdaad zijn vooral bij bruusk stoppen of te snelle afbouw symptomen zoals slaapstoornissen, gastro-intestinale stoornissen, griepig syndroom, gerapporteerd. Na stoppen van de behandeling dient men ook steeds bedacht te zijn op recidieven van de depressie.

Belangrijke referenties

Anoniem. Mild depression in general practice: time for a rethink? *Drug and Therapeutics Bulletin* 2003;41:60-64

Butler R, Carney S, Cipriani A, Geddes J, Hatcher S, Price J en Von Korff M. Depressive disorders. In: *Clinical Evidence* 2005;13:1238-76

Middleton H, Shaw I, Hull S en Feder G. Nice guidelines for the management of depression. Are clear for severe depression, but uncertain for mild or moderate depression (Editorial). *Brit Med J* 2005;330:267-8

Moncrieff J en Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *Brit Med J* 2005;331:155-9

Multidisciplinaire richtlijn Depressie 2005. Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van volwassen cliënten met een depressie. Onder auspiciën van de Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ; ondersteuning en begeleiding: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en het Trimbos-Instituut. Via http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/rl_depressie_2005.pdf/view

National Institute for Clinical Excellence (NICE). Depression: management of depression in primary and secondary care. Clinical guideline 23, december 2004.

NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap)-standaard Depressieve stoornis (depressie) (eerste herziening) Via website <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M44/std.htm>

- Romeijnders ACM, van Marwijk HWJ en Goudswaard AN. Samenvatting van de standaard "Depressieve stoornis" (eerste herziening) van het Nederlands Huisartsen Genootschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:523-27

- Mazel JA. De standaard "Depressieve stoornis" (eerste herziening) van het Nederlands Huisartsen Genootschap; reactie vanuit de huisartsgeneeskunde. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:507-8

- Van de Broek WW. De standaard "Depressieve stoornis" (eerste herziening) van het Nederlands Huisartsen Genootschap; reactie vanuit de psychiatrie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:509-10