

Folia Pharmacotherapeutica juli 2018

## Depressie bij volwassenen: een aanbeveling voor goede medische praktijkvoering en een meta-analyse

In dit Folia-artikel wordt aandacht besteed aan de aanpak van depressie bij volwassenen. Eerst wordt de aanbeveling voor goede medische praktijkvoering “Depressie bij volwassenen” (2017, Domus Medica, vertaald door SSMG)<sup>1,2</sup> besproken: deze richtlijn beveelt aan om niet routinematig antidepressiva te geven bij “milde tot matige depressie”; de aanbeveling is om bij ernstige depressie wel antidepressiva te geven, met steeds ook een belangrijke plaats voor psychologische ondersteuning. Nadien wordt de meta-analyse die verscheen in *The Lancet*, besproken: deze concludeert dat in gerandomiseerde studies over ernstige majeure depressie bij volwassenen, de antidepressiva het beter doen dan placebo<sup>3,4</sup>.

### Een aanbeveling voor goede medische praktijkvoering<sup>1,2</sup>

#### Samenvatting

Deze aanbeveling voor goede medische praktijkvoering over depressie bij volwassenen werd in 2017 opgesteld door Domus Medica en vertaald door SSMG. De kernboodschappen in verband met de behandeling worden hieronder besproken. Bij *milde (tot matige) depressie* wordt aanbevolen om niet systematisch antidepressiva voor te schrijven en waar mogelijk te opteren voor algemene, niet-medicamenteuze maatregelen en psychologische ondersteuning. Bij *matige tot ernstige depressie* wordt aanbevolen te behandelen met een antidepressivum, geassocieerd aan psychotherapie. Daarbij wordt in de eerste lijn gekozen tussen een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI) en een tricyclisch antidepressivum (TCA), in functie van ongewenste effecten, comorbiditeit, zelfdodingsrisico en mogelijke medicamenteuze interacties. Bij overdosering zijn TCA's, meer dan andere antidepressiva, mogelijk fataal en ze zijn gecontra-indiceerd bij belangrijk risico van zelfdoding. Bij goede respons wordt, om recidieven te voorkomen, aanbevolen om de behandeling met antidepressiva gedurende minstens 6 maanden voort te zetten. Bij ouderen wordt een (lichte) voorkeur gegeven aan een selectieve serotonine-heropname-inhibitor (SSRI) en wordt aangeraden te starten met een lage dosis. In geval van depressie met angst of agitatie kan het in uitzonderlijke gevallen nuttig zijn om gedurende een korte periode een benzodiazepine te associëren. Antipsychotica hebben geen plaats bij de aanpak van depressie in de eerste lijn.

Een aanbeveling voor goede medische praktijkvoering over depressie bij volwassenen werd in 2017 opgesteld door Domus Medica en vertaald door SSMG.

In deze aanbeveling wordt vooreerst de diagnosestelling besproken.



De term “depressie” verwijst in deze richtlijn naar de brede waaier van als depressief gekenmerkte stemmingsstoornissen waarmee patiënten zich aanbieden bij de huisarts. Er wordt in deze aanbeveling onderscheid gemaakt tussen “depressieve klachten”, “milde (tot matige) depressie” en “matige tot ernstige depressie”. De ernst van de depressie wordt geschat in functie van het aantal en de ernst van de symptomen, en de impact van deze symptomen op de dagelijkse activiteiten. Aangezien deze schatting deels subjectief is, is het in de praktijk vaak moeilijk om een duidelijk onderscheid te maken tussen deze verschillende gradaties van ernst. Hoewel in deze richtlijn een pragmatisch overzicht gegeven wordt van de verschillende stappen naar de diagnose, kan gesteld worden dat de begrippen “milde”, “matige” en “ernstige” depressie redelijk overeenkomen met de verschillende vormen van ernst van majeure depressie volgens de DSM-5-criteria.

Naast de uitleg omtrent diagnosestelling wordt in de aanbeveling ook ingegaan op een aantal klinische thema's, waaronder het inschatten van het zelfdodingsrisico, de indicaties voor doorverwijzen van de

patiënt, en de behandeling van depressie, met ook aandacht voor de opvolging van de patiënt, de samenwerking met mantelzorgers en zorgverstrekkers uit de tweede of derde lijn, en de oudere patiënt met depressie. We bespreken hier de kernboodschappen in verband met de medicamenteuze behandeling.

### Milde (tot matige) depressie

De aanpak van milde (tot matige) depressie berust voornamelijk op algemene, niet-medicamenteuze maatregelen. Behandeling met een antidepressivum wordt niet aanbevolen, zeker niet systematisch, dit omdat antidepressiva bij milde depressie niet actiever bleken dan placebo. Antidepressiva dienen slechts overwogen te worden indien de symptomen gedurende meer dan twee jaar aanhouden, of bij falen van niet-medicamenteuze maatregelen. Doorverwijzing voor (laag-intensieve) psychologische ondersteuning kan worden overwogen.



- Deze aanbeveling is onder andere gebaseerd op de aanbevelingen van NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) en NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap) die stellen dat antidepressiva weinig of geen effect hebben bij patiënten met weinig ernstige symptomen en dat ze gepaard gaan met ongewenste effecten.
- Algemene, niet-medicamenteuze maatregelen zijn: ondersteuning van de patiënt, zijn familie en de betrokken personen (bv. door hen te informeren), aandacht voor slaaphygiëne, actieve monitoring en bespreking, in overleg met de patiënt, van de dagindeling en de activiteitenplanning.

### Matige tot ernstige depressie

Bij patiënten met matige tot ernstige depressie, en zeker bij ernstige depressie, wordt, naast de algemene niet-medicamenteuze maatregelen, behandeling met antidepressiva aanbevolen, in associatie met psychotherapie (cognitieve gedragstherapie is de eerste keuze). Het gebruik van antidepressiva gaat gepaard met een belangrijk placebo-effect, maar bij ernstige depressie is het verschil tussen het effect van het antidepressivum en het placebo-effect duidelijk.



- De aanbeveling om bij matige tot ernstige depressie medicamenteuze behandeling en psychotherapie te associëren, is onder andere gebaseerd op de adviezen van NICE en van het KCE, waarin geconcludeerd wordt dat het bekomen effect groter is bij associatie van medicamenteuze behandeling en psychotherapie. Daarentegen wordt in de NHG-standaard aanbevolen om bij patiënten met depressie en ernstig sociaal disfunctioneren, de behandeling te starten met hetzij een antidepressivum, hetzij psychotherapie, en alleen bij falen over te schakelen naar de combinatie van de twee.
- Algemene, niet-medicamenteuze maatregelen zijn: ondersteuning van de patiënt zelf, maar ook zijn familie en de betrokken personen (bv. door hen te informeren), aandacht voor slaaphygiëne, actieve monitoring en bespreking, in overleg met de patiënt, van de dagindeling en de activiteitenplanning.
- Qua psychotherapie wordt cognitieve gedragstherapie als eerste keuze aanbevolen, maar ook relatietherapie, probleemoplossingstherapie (*problem solving therapy*) en kortdurende psychodynamische therapie behoren tot de mogelijkheden.

### Keuze van de medicamenteuze behandeling

#### **Antidepressiva**

- Er zijn tussen de verschillende types antidepressiva geen duidelijke verschillen in doeltreffendheid aangetoond. Wanneer een antidepressivum aangewezen is, wordt in de eerste lijn gekozen tussen een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI) en een tricyclisch antidepressivum (TCA), in functie van mogelijke ongewenste effecten, eventuele comorbiditeit en geneesmiddeleninteracties, en de voorgeschiedenis van de patiënt. In verband met ouderen, zie verder.

- *SSRI's*: er is qua doeltreffendheid onvoldoende evidentie om in de eerste lijn een bepaald SSRI te verkiezen boven een ander. Met SSRI's is de startdosis in principe dezelfde als de gebruikelijke onderhoudsdosis, maar starten met een lagere dosis beperkt de ongewenste effecten. [N.v.d.r.: bij onvoldoende resultaat kan de onderhoudsdosis worden verhoogd, dikwijls in samenspraak met de arts in de tweede lijn.]. De voornaamste ongewenste effecten van de SSRI's zijn gastro-intestinale, neurologische en psychische stoornissen (slapeloosheid, angst, agitatie, gedragsstoornissen, beven), hyponatriëmie (vooral bij associëren met diuretica), bloedingen (vooral gastro-intestinaal en bij associëren met antitrombotica, NSAID's of acetylsalicylzuur), seksuele stoornissen en serotoninesyndroom (dat bijna uitsluitend optreedt indien het SSRI met nog een ander serotonerg middel wordt gecombineerd). Paroxetine heeft anticholinerge effecten; (es)citalopram kan verlenging van het QT-interval veroorzaken. Voor de ongewenste effecten van de SSRI's wordt verwezen naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium: zie hoofdstuk 10.3. (ongewenste effecten gemeenschappelijk aan alle antidepressiva) en hoofdstuk 10.3.1.1. (ongewenste effecten specifiek voor de SSRI's).
- *TCA's*: er is qua doeltreffendheid geen evidentie om in de eerste lijn een bepaald TCA te verkiezen boven een ander. Een behandeling met een TCA moet geleidelijk worden opgestart en de dosis wordt verhoogd tot de onderhoudsdosis bereikt wordt. De onderhoudsdosis van TCA's is in de ambulante praktijk lager dan bij opgenomen patiënten. De voornaamste ongewenste effecten van de TCA's zijn gewichtstoename, anticholinerge effecten, cardiovasculaire effecten (hypotensie, tachycardie, aritmie: let vooral op bij ouderen!) en seksuele stoornissen. Amitriptyline is sederend, terwijl nortriptyline eerder stimulerend is. Bij overdosering geven TCA's, meer dan SSRI's en de meeste andere antidepressiva, aanleiding tot een aantal problemen, met soms fatale ritmestoornissen: TCA's zijn dan ook in de eerste lijn gecontra-indiceerd bij belangrijk risico van zelfdoding. Voor de ongewenste effecten van de TCA's wordt verwezen naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium: zie hoofdstuk 10.3. (ongewenste effecten gemeenschappelijk aan alle antidepressiva) en hoofdstuk 10.3.2.1. (ongewenste effecten specifiek voor de TCA's).
- *Antidepressiva behorend tot andere klassen dan SSRI's en TCA's* (zoals MAO-inhibitoren): dit zijn volgens de richtlijn geen eerstekeuzemiddelen voor de aanpak van depressie in de eerste lijn; ze hebben geen meerwaarde t.o.v. SSRI's of TCA's, of ze vertonen meer ongewenste effecten.
- Een respons op de antidepressieve behandeling wordt meestal gezien tussen 2 en 6 weken na starten van de behandeling.
- Ter preventie van recidieven wordt bij goede respons aanbevolen om de medicamenteuze behandeling gedurende minstens 6 maanden voort te zetten, gedurende minstens twee jaar bij patiënten met hoog risico van recidieven.
- Omwille van het risico van ontwenningverschijnselen (slaapstoornissen, agitatie, angst...) moet stoppen van antidepressiva bij voorkeur geleidelijk gebeuren over een periode van minstens 4 weken. Het risico van ontwenningverschijnselen is hoger naargelang de behandelingsduur langer is. Of dit risico hoger is voor stoffen met een korte halfwaardetijd (bv. paroxetine), is niet duidelijk. Bij ernstige ontwenningverschijnselen kan herstarten van het antidepressivum of terug verhogen van de dosis nodig zijn.

### ***Benzodiazepines***

Bij depressie met angst of agitatie kan het in uitzonderlijke gevallen nuttig zijn om bij het begin van de antidepressieve behandeling kortdurend een benzodiazepine te associëren. Wanneer een benzodiazepine langer dan twee weken toegediend werd, dient men deze geleidelijk af te bouwen omwille van het risico van derving bij bruusk stoppen. [Zie ook 10.1.1. in het Repertorium].

### ***Antipsychotica***

Antipsychotica hebben geen plaats bij de aanpak van depressie in de eerste lijn. Associëren van een antipsychoticum aan een antidepressivum heeft slechts een beperkt positief effect en geeft een belangrijk risico van ongewenste effecten. [Zie ook 10.2. in het Repertorium].

## **Depressie bij ouderen**

Gezien het hoge risico van cardiale en anticholinerge ongewenste effecten met TCA's bij ouderen, gaat de voorkeur naar een SSRI, tenzij bij patiënten met ziekte van Parkinson of met groot risico van gastro-intestinale bloeding waarbij de voorkeur gegeven wordt aan een TCA, liefst nortriptyline dat minder anticholinerge effecten en orthostatische hypotensie geeft dan amitriptyline. Bij oudere patiënten met ernstige comorbiditeit of ouder dan 80 jaar wordt aanbevolen om de medicamenteuze behandeling te starten aan een lagere dosis (de helft van de gebruikelijke dosis). De tijd nodig voor een respons kan oplopen tot 12 weken.

## Een meta-analyse<sup>3,4</sup>

### Samenvatting

Een recente netwerkmeta-analyse (*The Lancet*) onderzocht de werkzaamheid en aanvaardbaarheid (gemeten aan de hand van de studie-uitval) van 21 antidepressiva bij de behandeling van volwassenen met majeure depressie (*major depressive disorder*, gediagnosticeerd volgens standaard diagnostische criteria). Het ging om 2 TCA's en 19 antidepressiva behorend tot de andere klassen. De meta-analyse bevestigt dat in de gerandomiseerde studies bij patiënten met ernstige majeure depressie, antidepressiva werkzaam zijn dan placebo, en ze toont onderlinge verschillen in werkzaamheid en aanvaardbaarheid voor de verschillende antidepressiva. Zoals in vorige analyses vallen een aantal problemen en beperkingen op: enerzijds de hooguit matige kwaliteit en bewijskracht van de studies, anderzijds de beperkte extrapolbaarheid van de resultaten door de opzet van de studies (vooral patiënten met ernstige majeure depressie, korte studieduur...). De beschikbare gerandomiseerde studies en hun meta-analyses laten veel vragen onbeantwoord in verband met de beste aanpak van een patiënt in de dagelijkse praktijk.

In *The Lancet* verschenen online op 21 februari 2018 de resultaten van een netwerkmeta-analyse naar de werkzaamheid en aanvaardbaarheid (gemeten aan de hand van de studie-uitval) van 21 antidepressiva (2 TCA's en 19 antidepressiva behorend tot de andere klassen) bij de behandeling van majeure depressie bij volwassenen.<sup>3,4</sup>



- Bij netwerkmeta-analyse wordt voornamelijk gebruik gemaakt van een indirecte vergelijkingsmethode. Bij gebrek aan rechtstreeks vergelijkende studies tussen de antidepressiva onderling, worden deze middelen indirect met mekaar vergeleken op basis van studies die elk een bepaald antidepressivum vergeleken met placebo.
- De diagnose "majeure depressie" (*major depressive disorder*) werd in de geïncludeerde studies gesteld volgens standaard diagnostische criteria (o.a. DSM-IV, DSM-5). De meeste patiënten hadden "matig tot ernstige" majeure depressie met een gemiddelde basisscore van 25,7 op de *Hamilton Depression Rating Scale* (17 items) [n.v.d.r.: een score van 0 tot 7 wordt beschouwd als "niet depressief", een score van 19 tot 22 als "ernstig depressief", een score van  $\geq 23$  als "zeer ernstig depressief"]. De mediane behandelingsduur bedroeg 8 weken.
- De onderzoekers zochten naar alle (gepubliceerde en niet-gepubliceerde) gerandomiseerde, dubbelblinde en gecontroleerde (t.o.v. placebo of t.o.v. een ander antidepressivum) studies.
- Primaire eindpunten waren werkzaamheid (gedefinieerd als *response rate*, d.w.z. het totaal aantal patiënten met minstens 50% daling van de symptoomscore op een gestandaardiseerde depressieschaal) en aanvaardbaarheid (*acceptability*, gedefinieerd als studie-uitval, d.w.z. het aandeel patiënten dat de behandeling stopte om eender welke reden).

– De kwaliteit van de evidentie van de gevonden uitkomsten varieerde voor de verschillende antidepressiva van "zeer laag" tot "matig" (GRADE-systeem). Het risico van bias werd gequoteerd als "matig tot hoog" voor 82% van de studies.

– Analyse van de placebogecontroleerde studies toonde dat de werkzaamheid (aantal patiënten die een reductie van minstens 50 % vertoonden op een depressieschaal) voor alle antidepressiva groter was dan voor placebo; de auteurs beschouwden de effect-grootte meestal als "bescheiden". De studie-uitval voor gelijk welke reden verschilde voor vele antidepressiva niet van placebo; wanneer enkel studie-uitval omwille van ongewenste effecten werd beschouwd, scoorden alle antidepressiva slechter dan placebo.

– Analyse van de direct vergelijkende studies toonde dat sommige antidepressiva (zoals escitalopram, mirtazapine, paroxetine, agomelatine en sertraline) een relatief hogere werkzaamheid en hogere aanvaardbaarheid hadden dan de andere. Daarentegen hadden reboxetine, trazodon en fluvoxamine een relatief lagere werkzaamheid en lagere aanvaardbaarheid dan de andere antidepressiva. De auteurs van de meta-analyse vonden wel weinig verschil tussen de verschillende antidepressiva, waarschijnlijk omdat de betrouwbaarheidsintervallen rond de parameters voor doeltreffendheid zeer breed waren.

### Enkele commentaren<sup>2-6</sup>

- Het is opvallend dat agomelatine in deze meta-analyse goed scoort qua werkzaamheid en aanvaardbaarheid, terwijl meerdere (onafhankelijke) bronnen stellen dat agomelatine een negatieve risico-batenverhouding heeft [zie Folia januari 2016] en Minerva<sup>5,6</sup>.
- De netwerkmeta-analyse toont nog maar eens dat de beschikbare klinische studies over antidepressiva bij volwassenen met majeure depressie een aantal problemen stellen. Enerzijds is de kwaliteit van de studies hooguit matig. Anderzijds beperkt de opzet van de studies de extrapoleerbaarheid van de resultaten: het gaat om populaties van vooral patiënten met ernstige majeure depressie, om een korte studieduur (veel korter dan de behandelingsduur van “meerdere maanden” die aanbevolen wordt), en het eindpunt is een symptoomscore op een depressieschaal maar niet bv. het sociaal of beroepsmatig functioneren op langere termijn.
- Voor antidepressiva is gekend dat er een belangrijk probleem is van publicatiebias: dit betekent dat onderzoeken met een negatief of niet-significant resultaat minder vaak worden gepubliceerd. In de meta-analyse werden ook niet-gepubliceerde studies geïncludeerd, maar waarschijnlijk zijn niet alle niet-gepubliceerde studies teruggevonden.
- Een editoriaal in de BMJ<sup>7</sup> wijst erop dat de bevindingen van deze meta-analyse de oproep “meer mensen moeten antidepressiva krijgen” in sommige media in het Verenigd Koninkrijk niet wettigen. De in de meta-analyse geïncludeerde studies richten zich niet op de vraag wie nu precies medicamenteus moet behandeld worden: richtlijnen zoals deze van Domus Medica trachten deze vraag te beantwoorden. Het editoriaal in de BMJ trekt de aandacht op de (gekende) belangrijke placebo-respons bij depressie: bij behandeling met een antidepressivum verbetert de meerderheid van de patiënten niet ten gevolge van de gekozen medicatie maar wel door spontane remissie en het placebo-effect.
- Analyses zoals deze laten niet toe een uitspraak te doen over het effect bij de patiënt zoals hij zich aanbiedt. In hoeverre de hier gevonden verschillen tussen de antidepressiva in de praktijk klinisch relevant zijn, is moeilijk te duiden. In de dagelijkse praktijk wordt de keuze van een antidepressivum mee bepaald in functie van patiëntfactoren (comorbiditeit, voorgeschiedenis), ervaring van de arts met het geneesmiddel, en de ongewenste effecten, interacties en kostprijs van het antidepressivum, maar ook het risico bij overdosering. Evenmin laten dergelijke analyses toe iets te zeggen over de plaats van antidepressiva in de globale aanpak van de patiënt met depressie, waarbij ook psychosociale interventies belangrijk zijn. Heel belangrijk is dat de resultaten van deze netwerkmeta-analyse niet te extrapoleren zijn naar de volwassene met minder ernstige vormen van depressie, bij wie de plaats van antidepressiva in vraag wordt gesteld.

### Conclusie

De hier besproken richtlijn beveelt aan om bij “milde (tot matige) depressie” zeker niet routinematig antidepressiva voor te schrijven; bij “matige tot ernstige depressie” zijn ze wel aangewezen, met als eerste keuze in de eerste lijn, een SSRI of een TCA. Zeker voor matige tot ernstige depressie wordt een belangrijke plaats toegekend aan psychologische ondersteuning. Van bij de start van de behandeling is het belangrijk aandacht te hebben voor de mogelijke problemen bij stopzetten van de behandeling. De meta-analyse spreekt de aanbeveling om bij ernstige vormen van depressie steeds een antidepressivum te starten, niet tegen maar bevestigt alleen dat in gerandomiseerde studies over ernstige majeure depressie, de antidepressiva het beter doen dan placebo.

**Nota.** De richtlijn en de netwerkmeta-analyse gaan niet over het gebruik van antidepressiva bij kinderen en adolescenten met depressie. Voor geen enkel antidepressivum is de doeltreffendheid bij kinderen en adolescenten voldoende bewezen, tenzij misschien voor fluoxetine. Daarenboven is, vooral bij de start

van de behandeling met antidepressiva bij jongeren, een verhoogd risico van zelfmoordgedachten en automutilatie vastgesteld [zie Folia november 2015].

## Specifieke bronnen

- 1 Declercq T, Habraken H, van den Aemele H, Callens J, De Lepeleire J en Cloetens H. Depressie bij volwassenen. Richtlijn van Domus Medica, via <https://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/depressie.html>.
- 2 De aanbeveling is ondersteund door SSMG, en beschikbaar in het Frans ("La dépression chez l'adulte") via <http://www.ssmg.be/publications/recommandations-de-bonne-pratique>
- 3 Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet* 2018;391:1357-66 (online 21 februari 2018) (doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- 4 Parikh SV en Kennedy SH. More data, more answers: picking the optimal antidepressant. *The Lancet* 2018;391:1333-4 (online 21 februari 2018) (doi: 10.1016/S0140-6736(18)30421-5)
- 5 Habraken H. Agomelatine... (editoriaal) *Minerva* 2012;11:105
- 6 Habraken H. Wat is het antidepressieve effect van agomelatine? (bondige bespreking) *Minerva* 15/12/2014
- 7 McCormack J en Korownyk. Effectiveness of antidepressants. Editorials. *BMJ* 2018;360:k1073 (doi:10.1136/bmj.k1073)

### Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.