

Consensusvergadering

31 mei 2007

Juryrapport
Volledige (lange) tekst

**Het doelmatig gebruik
van antidepressiva in de
behandeling van andere
indicaties dan
stemmingsstoornissen**

Promotor

Mevrouw L. ONKELINX, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS

Leden: M. BAUVAL, G. BEUKEN, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, Ch. de GALOCSY, J. DE HOON, Ph. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, F. PROFILI, 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, J. VOISEY, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité

Voorzitter: P. CHEVALIER

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundige: M. DEBAUCHE

Vertegenwoordigers Bibliografiegroep: D. BOUDRY, M. DE MEYERE, K. D'HOLLANDER en G. PIETERS

Vertegenwoordiger Jury: J. DE LEPELEIRE

Leden CEG: Ch. DE GALOCSY, H. PROESMANS, F. SUMKAY en J. VOISEY

RIZIV: A. DE SWAEF

Bibliografiegroep

Minerva vzw

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

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

Consensusvergadering

31 mei 2007

Het doelmatig gebruik van antidepressiva in de behandeling van andere indicaties dan stemmingsstoornissen

Juryrapport Volledige (lange) tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door Minerva), de teksten van de deskundigen en eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (fax 02/739 77 11, e-mail consensus@riziv.fgov.be). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: "Geneesmiddelen en andere..." – "Consensusvergaderingen": <http://www.riziv.fgov.be/druk/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers artsen

Chris Baeken (specialist)
Jan De Lepeleire (huisarts) Voorzitter
Philippe Hennaux (specialist) Vicevoorzitter
Pierre-Joël Schellens (huisarts)
Jan Snacken (specialist)
Bram Spinnewijn (huisarts)

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Frie Niesten
Katrien Thorré

Vertegenwoordigers apothekers

Nathalie Duquet
Chantal Leirs

Vertegenwoordiger paramedici

Jo Smet
Michel Ylieff

Vertegenwoordiger publiek

Herwig Neefs

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

André De Swaef (RIZIV)
Joos Tielemans (RIZIV)

Inleiding

Op donderdag 31 mei 2007 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het doelmatig gebruik van antidepressiva in de behandeling van andere indicaties dan stemmingsstoornissen.

Deze consensusvergadering is de zeventiende in de reeks. Ze volgt op de consensusvergadering over het gebruik van antidepressiva bij majeure depressie. De huidige consensusvergadering handelt over de andere officiële indicaties (deze die in de wetenschappelijke bijsluiter zijn vermeld) van alle of sommige antidepressiva: angststoornissen (posttraumatische stress-stoornis, obsessieve-compulsieve stoornis, paniekstoornis, sociale fobie en veralgemeende angststoornis), sommige perifere neuropathieën (diabetes, post-herpetische neuralgie), enuresis nocturna, boulimia nervosa. Wij hebben er een thema aan toegevoegd, namelijk insomnia. Insomnia valt buiten de officiële indicatie van de antidepressiva, maar prescriptiegegevens wijzen erop dat bepaalde antidepressiva hiervoor regelmatig worden voorgeschreven. In deze consensusvergadering komen behandelingen bij kinderen niet aan bod, behalve waar het enuresis nocturna betreft.

Angststoornissen komen zeer frequent voor in ons land. Een terminologie die nauwkeuriger is dan het vroeger gebruikte "neurose", omvat verschillende situaties van angst, min of meer intense, waardoor mensen lijden en hun levenskwaliteit wordt aangetast. Cijfers geven over de frequentie van deze verschillende angststoornissen is moeilijk, maar over het algemeen wordt aangenomen dat 25% van de bevolking in de loop van het leven een angststoornis doormaakt. Een recent onderzoek in de eerstelijns (Verenigde Staten van Amerika) toont aan dat 19,5% van de patiënten die op raadpleging komen, lijdt aan een angststoornis.

Voor diabetische neuropathie worden in de literatuur cijfers vermeld die variëren van 10,9% tot 15% van alle personen die aan diabetes type-2 lijden, met een incidentie die toeneemt met de duur van de diabetes.

De incidentie van post-herpetische neuralgie, een relatief frequente infectie, bedraagt volgens de auteurs 9 tot 14,3%.

Enuresis nocturna komt voor bij 1 kind op 5, en bij minimum 1 jongen op 50 en 1 meisje op 100 op de leeftijd van 7 jaar; bij 15-16-jarigen komt het voor bij 0,8% van de meisjes en bij 1,6% van de jongens; 1% van de volwassenen zou ook aan enuresis nocturna lijden (gegevens uit het Verenigd Koninkrijk).

Wanneer we geheel van de cijfers bekijken, dan gaat het voor deze aandoeningen over een totale populatie die zeer waarschijnlijk groter is dan het aantal personen met een stemmingsstoornis. Het eventuele gebruik van antidepressiva bij deze verschillende aandoeningen waarvoor een officiële indicatie bestaat (volledig of gedeeltelijk), zou dus hoger kunnen zijn dan bij stemmingsstoornissen.

We herinneren kort aan enkele gegevens uit de inleiding van de vorige consensusvergadering over antidepressiva: het aantal voorschriften voor antidepressiva is de laatste jaren gestadig hoger geworden; op acht jaar tijd (van 1997 tot 2004) is de kost van antidepressiva voor het RIZIV bijna verdubbeld, net zoals het aantal dagelijkse doses (Defined Daily Dose); in 2004 werden bijna 200 miljoen DDD van antidepressiva terugbetaald door het RIZIV. Op basis van de Farmanetgegevens weten we niet om welke reden antidepressiva worden voorgeschreven, zodat een aantal zaken in verband met het verbruik van antidepressiva niet in kaart kunnen worden gebracht.

In de huidige consensusvergadering zal kort aandacht worden besteed aan het verduidelijken van de diagnostiek van deze aandoeningen, maar vooral aan de vraag of en bij welke van deze aandoeningen antidepressiva een bewezen werkzaamheid hebben. Als in de literatuur geen betrouwbaar bewijs teruggevonden wordt, is het aan de aanwezige experts om te verduidelijken waarop de huidige goede praktijkvoering zou kunnen steunen... met of zonder antidepressiva. Een evaluatie van de werkzaamheid van een dergelijke behandeling kan inderdaad alleen maar gebeuren in het kader van een totale beoordeling over de aanpak bij deze verschillende aandoeningen; een aanpak die zowel medicamenteuze als niet-medicamenteuze behandelingen kan omvatten. Een reflectie over de grenzen van de indicaties en het gebruik van antidepressiva buiten stemmingsstoornissen zal eveneens gelanceerd worden op deze consensusvergadering.

Als werkzaamheid en adequaatheid van de behandeling met antidepressiva zijn aangetoond, is er, net zoals bij elke medicamenteuze behandeling, ook het risico van ongewenste effecten. Om de voordelen en de risico's tegen elkaar te kunnen afwegen, zullen ook hierover enkele noodzakelijke gegevens gepresenteerd worden.

1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie¹).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het "Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen". Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van *Evidence Based Medecine* (EBM).
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 31 mei 2007. Een synthesetekst hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografie groep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

2. Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies

Niveaus van bewijskracht (Levels of evidence²)

- Ia** Bewijs gebaseerd op een meta-analyse of op gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken.
- Ib** Bewijs gebaseerd op minstens één gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek.

- IIa** Bewijs gebaseerd op minstens één gecontroleerd niet-gerandomiseerd onderzoek van goede kwaliteit.
- IIb** Bewijs gebaseerd op minstens één ander type quasi-experimenteel onderzoek van goede kwaliteit.

- III** Bewijs gebaseerd op niet-experimentele beschrijvende onderzoeken van goede kwaliteit, zoals vergelijkende onderzoeken, correlatie onderzoeken en case-control onderzoeken.

- IV** Bewijs gebaseerd op rapporten van comités van deskundigen of opinies en/of klinische ervaring van gerespecteerde instanties.

Graden van aanbeveling (Grades of recommendation³)

- A** Vereist - minstens een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek als deel van het bewijsmateriaal uit de literatuur, van goede kwaliteit en coherent, die een specifieke aanbeveling behandelt (niveaus Ia, Ib).
- B** Vereist - beschikbaarheid van goed uitgevoerde klinische onderzoeken maar geen bewijzen van gerandomiseerd klinisch onderzoek voor de aanbeveling (niveaus IIa, IIb, III).
- C** Vereist - bewijzen verkregen uit rapporten van comités van deskundigen of bewijzen gebaseerd op een opinie en/of klinische ervaringen van erkende instanties (niveau IV).

² Bron: US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)

³ Bron: US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)

3. Overzicht vragen

Aan de jury werd gevraagd, na het doornemen van de bibliografie en het aanhoren van de deskundigen, een antwoord te formuleren op volgende vragen:

1. Neuropathieën en antidepressiva

1.1. Post-herpes-neuropathie

In de therapeutische strategie :

- welke plaats hebben de antidepressiva ten opzichte van de analgetica of andere al dan niet medicamenteuze behandelingen?
- is in dat kader een gebruik in monotherapie of in polytherapie aan te raden?
- wat is de plaats van de verschillende antidepressiva (officiële indicatie of niet)?
- wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?
- wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?

1.2. Diabetische neuropathie

In de therapeutische strategie :

- welke plaats hebben de antidepressiva in verhouding tot de analgetica of andere al dan niet medicamenteuze behandelingen?
- is in dat kader een gebruik in monotherapie of in polytherapie aan te raden?
- wat is de plaats van de verschillende antidepressiva (officiële indicatie of niet)?
- wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?
- wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?

2. Bulimia nervosa

In de therapeutische strategie :

- welke plaats hebben de antidepressiva in de behandeling van bulimia nervosa?
- wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?
- wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?

3. Paniekstoornis

In de therapeutische strategie :

- welke plaats hebben de antidepressiva in verhouding tot andere al dan niet medicamenteuze behandelingen?
- wat is de plaats van de verschillende antidepressiva?
- is in dat kader een gebruik in monotherapie aan te raden of een gebruik in combinatie met andere behandelingen?
- wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?
- wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?

4. Posttraumatische stress

In de therapeutische strategie :

- welke plaats hebben de antidepressiva in verhouding tot andere al dan niet medicamenteuze behandelingen?
- wat is de plaats van de verschillende antidepressiva?
- is in dat kader een gebruik in monotherapie aan te raden of een gebruik in combinatie met andere behandelingen?

- wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?
- wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?

5. Obsessieve-compulsieve stoornis

In de therapeutische strategie :

- welke plaats hebben de antidepressiva in verhouding tot andere al dan niet medicamenteuze behandelingen?
- wat is de plaats van de verschillende antidepressiva?
- is in dat kader een gebruik in monotherapie aan te raden of een gebruik in combinatie met andere behandelingen?
- wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?
- wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?

6. Sociale fobie

In de therapeutische strategie :

- welke plaats hebben de antidepressiva in verhouding tot andere al dan niet medicamenteuze behandelingen?
- wat is de plaats van de verschillende antidepressiva?
- is in dat kader een gebruik in monotherapie aan te raden of een gebruik in combinatie met andere behandelingen?
- wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?
- wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?

7. Algemene angststoornis

In de therapeutische strategie :

- welke plaats hebben de antidepressiva in verhouding tot andere al dan niet medicamenteuze behandelingen?
- wat is de plaats van de verschillende antidepressiva?
- is in dat kader een gebruik in monotherapie aan te raden of een gebruik in combinatie met andere behandelingen?
- wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?
- wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?

8. Enuresis nocturna

In de therapeutische strategie :

- welke plaats hebben de antidepressiva in verhouding tot de andere behandelingen?
- verschillende therapeutische standpunten betreffende het antidepressivum: op basis van de leeftijd of het therapeutische verleden van het kind voor die aandoening?
- wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?
- wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?

9. Insomnia

In de therapeutische strategie :

- is er plaats voor de antidepressiva in de behandeling van insomnia?
- wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?
- wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?

4. Lijst van gebruikte afkortingen

CGT	Cognitieve GedragsTherapie
DDD	Defined Daily Dose
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th Edition, Text Revision
KT	Korte Termijn
LT	Lange Termijn
mg	milligram
MAOI	Mono Amine Oxidase Inhibitoren
N	Aantal studies
n	Aantal patiënten
NNT	Number Needed to Treat
OCD	Obsessive Compulsive Disorder
PTSS	PostTraumatisch Stress Stoornis
RCT	Randomised Controlled Trials
RIZIV	RijksInstituut voor Ziekte- en InvaliditeitsVerzekering
SNRI	Serotonine Noradrenaline Reuptake Inhibitoren
SSRI	Selectieve Serotonine Reuptake Inhibitoren
TCA	TriCyclische Antidepressiva

5. Overzicht van de specialiteiten

Tabel 1

			Postherpetische neuropathie	Diabetische neuropathie	paniek	Postrauumatische stress	Obsessief compulsieve stoornis	Sociale fobie	Vergemeende angststoornis	enuresis	insomnia	boulemia
GROEP 1	TCA	KT	1	1								1
GROEP 1	TCA	LT										
GROEP 1	amitrypyline	KT	2	2		2				2		
GROEP 1	amitrypyline	LT										
GROEP 1	clomipramine	KT	3	2			1					
GROEP 1	clomipramine	LT										
GROEP 1	dosulepine	KT										
GROEP 1	dosulepine	LT										
GROEP 1	doxepine	KT										
GROEP 1	doxepine	LT										
GROEP 1	imipramine	KT		2	1					1		1
GROEP 1	imipramine	LT			2							
GROEP 1	nortryptiline	KT	3	2								
GROEP 1	nortryptiline	LT										
GROEP 2	SNRI	KT										
GROEP 2	SNRI	LT										
GROEP 2	duloxetine	KT		1								
GROEP 2	duloxetine	LT										
GROEP 2	maprotiline	KT										
GROEP 2	maprotiline	LT										
GROEP 2	mianserine	KT										
GROEP 2	mianserine	LT										
GROEP 2	mirtazapine	KT						2				
GROEP 2	mirtazapine	LT										
GROEP 2	reboxetine	KT										
GROEP 2	reboxetine	LT										

Tabel 1 (vervolg)

			Postherpetische neuropathie	Diabetische neuropathie	paniek	Postrauumatische stress	Obsessief compulsieve stoornis	Sociale fobie	Veralgemeende angststoornis	enuresis	insomnia	boulemia
GROEP 2	trazodone	KT										2
GROEP 2	trazodone	LT										
GROEP 2	trazodone	LT										
GROEP 2	venflafaxine	KT		2	2	2		1	2			
GROEP 2	venflafaxine	LT										
GROEP 3	SSRI	KT					1	1				
GROEP 3	SSRI	LT										
GROEP 3	citalopram	KT		2	2		2					
GROEP 3	citalopram	LT										
GROEP 3	escitalopram	KT			2			2	1			
GROEP 3	escitalopram	LT										
GROEP 3	fluoxetine	KT		2			1	2				1
GROEP 3	fluoxetine	LT										
GROEP 3	fluvoxamine	KT			?		2	1				
GROEP 3	fluvoxamine	LT						1				
GROEP 3	paroxetine	KT		2	2	1	1	1	1			
GROEP 3	paroxetine	LT										
GROEP 3	sertraline	KT			?	1	2		1			
GROEP 3	sertraline	LT						1				
LITHIUM		KT										
LITHIUM		LT										
MAOI'S		KT										
MAOI'S		LT										
MAOI'S	fenelzine	KT				2		2				2
MAOI'S	fenelzine	LT						1				
MAOI'S	moclobemide	KT						2				
MAOI'S	moclobemide	LT						1				

Nota: Men vermeldt hier de actieve bestanddelen en niet de merknamen. Een actief bestanddeel kan onder verschillende merknamen aanwezig zijn op de markt. Niet alle merknamen hebben een registratie voor alle indicaties. Wij verwijzen hiervoor naar de wetenschappelijke bijsluiter van de respectievelijke merknamen. De informatie betreft klinische studies van het actieve bestanddeel versus placebo.

6. Definities

Incidentie:⁴

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de "populatie at risk". De "populatie at risk" wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1000 patiëntjaren.

Offsettijd:

De periode tijdens dewelke het effect van de behandeling voortduurt na het stopzetten ervan.

Prevalentie:⁵

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen.

Quality Adjusted Life Years (QALY)

Hierbij wordt de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij perfecte gezondheid gelijkgesteld aan 1 en komt de dood overeen met waarde 0. De voor kwaliteit van leven gecorrigeerde jaren (Quality Adjusted Life Years, QALY) is dan de kwaliteit van leven in een bepaalde toestand vermenigvuldigd met de tijd doorgebracht in deze toestand.

⁴ Bron: van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001

⁵ Bron: van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001

Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 31 mei 2007 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten. Vooraf wenst de jury echter de volgende opmerking te maken.

De jury wenst bij het begin van deze consensustekst op te merken dat in alle commentaren bij onderzoeken of behandelingsvoorstellen zoals die zijn voorgelegd impliciet steeds 'syndroom'-behandelend wordt geredeneerd. Daartegenover staat een meer psychotherapeutische benadering die symptomen ziet als de veruitwendigingen van een onderliggende problematiek (die als een "miskennis/bedreiging van de singulariteit" kan verstaan worden) en die men structureel moet proberen te bewerken. Dit maakt de ideologische eigenheid uit van de psychotherapeutische aanpak. Daarom stellen we ook als consensusgroep voor om multidisciplinair te werk te gaan zonder de patiënt te reduceren tot 'syndroom', wat opnieuw op een niet onderkennen van de singulariteit riskeert uit te draaien.

Een volgende opmerking verdient ook de nodige aandacht: veruit het grootste deel van het efficiëntieonderzoek in verband met medicamenten gebeurt door de producent met alle risico's van gemanipuleerde interpretatie van de resultaten vandien.

Wanneer in deze tekst naar een psychotherapeutische aanpak wordt verwezen (bijv. in vergelijkend outcome-onderzoek) wordt vaak verwezen naar onderzoek waarin (cognitieve) gedragstherapie (CGT) als psychotherapievorm werd gehanteerd. CGT is gericht op het syndroom en heeft een meer geprotocolleerde aanpak en leent zich daardoor gemakkelijker tot therapie-outcome-onderzoek. In die zin is het de psychotherapieaanpak die het meest aanleunt bij het medisch model en dus is het ook logisch de meest gehanteerde in vergelijkingsonderzoek. Maar dit wil niet zeggen dat CGT de enige (succesvolle) psychotherapievorm is. De af en toe ingebrachte vergelijking medicatie-efficiëntie versus efficiëntie psychotherapie is dus éézijdig en onvolledig. De commissieleden beschouwen dit rapport dus ook als een gedeeltelijke weergave van de 'klinische realiteit' en dit kan expliciet als een oproep van de commissie gezien worden naar de andere psychotherapieën om meer effectonderzoek bij deze aandoeningen uit te voeren.

1. Neuropathieën en antidepressiva

Neuropathische pijn is een frequent gegeven in de klinische praktijk. Patiënten met zeer diverse aandoeningen zoals post-herpetische neuralgie, diabetische polyneuropathie en trigeminus neuralgie rapporteren vaak aanwezigheid van uitgesproken pijnklachten.

Bij de stimulus-uitgelokte pijn horen allodynie, analgesie, hyperalgesie, hyperesthesie, hyperpathie, hypoalgesie, hypoesthesia. Het meeste onderzoek gebeurde in postherpetische neuralgie of pijnlijke diabetische neuropathie.

De pathofysiologie van neuropathische pijn is uiterst complex. Centrale en perifere, pre- en postsynaptische mechanismen die verschillende neurotransmitters en bepaalde ionenkanalen in werking zetten, spelen hierbij een rol. De behandeling van neuropathische pijn is ook bijzonder complex, niet alleen door de ernst (intensiteit) van de gerapporteerde pijnklachten, maar ook door het uitermate chronisch karakter van de pijnlijke symptomen en hun (relatieve) resistentie tegen analgetica. Pijnlijke neuropathieën vertonen vaak een combinatie van positieve en negatieve neurologische (sensoriële) symptomen. Bovendien rapporteren patiënten vaak spontane (niet-uitgelokte) pijnklachten, als uitgelokte symptomen. Deze specifieke neurologische symptomen reageren vaak minder goed (of niet) op toediening van analgetica. Derhalve dient vaak gebruik gemaakt te worden van adjuvantia, zoals anti-epileptica of antidepressiva. In deze laatste categorie van farmaca dient steeds een duidelijk onderscheid gemaakt te worden tussen de (oude)

antidepressiva met tricyclische structuur (TCA) en de nieuwe (selectieve) serotonine re-uptake inhibitoren (SSRI, SNRI).

De TCA hebben een pre- en postsynaptische breedspectrumwerking op verschillende neurotransmitters (serotonine, noradrenaline, acetylcholine) en op het calciumkanaal. De SSRI's en de SNRI's hebben voornamelijk een presynaptisch effect op de heropname (re-uptake) van serotonine (SSRI ; SNRI), en ook van noradrenaline (SNRI).

1.1. Post-herpes-neuropathie

Vraag 1 *In de therapeutische strategie: welke plaats hebben de antidepressiva ten opzichte van de analgetica of andere al dan niet medicamenteuze behandelingen?*

Er is een duidelijk bewezen effect van TCA (amitriptyline) op de pijnsymptomen. (Niveau van bewijskracht Ia) Voor andere antidepressiva is dit niet het geval.

Er zijn echter onvoldoende gegevens beschikbaar over de veiligheid van de verschillende antidepressiva, met name op lange termijn, waardoor een onderbouwde 'benefit-harm' analyse voor het maken van een keuze in de praktijk niet mogelijk is.

Het is onmogelijk om voor alle antidepressiva op basis van de beschikbare studies het risico van minder frequente, soms ernstige, ongewenste effecten (inclusief zelfmoord) in te schatten. Hiervoor zijn meer en langer durende, onder andere epidemiologische, studies nodig. Tevens zou de verplichting tot melding van de ongewenste effecten explicieter dienen te zijn. Op een verhoogd risico van zelfmoord is al gewezen. Er zijn zelfs aanwijzingen dat dit vooral verhoogd is bij gebruik van SSRI's bij patiënten zonder depressie, maar met andere aandoeningen.

The review group found 3 systematic reviews and 0 subsequent RCTs of sufficient quality

SR (sd) / RCT	Reference	N / n	Setting / patients	Duration	Type of neuropathy	Comparisons	Remarks of the review group
SR (12/2003)	Saarto. Cochrane 2005	N=55 / n=2515	Any / adults	2w-3m	Diabetic, postherpetic, trigeminal	Any AD vs any other treatment	Included studies are small and report a variety of outcome measures. Only safety results for TCAs.
SR (06/2005)	Eisenberg. Cochrane 2006	N=1 / n=76	Any / adults	8w	Postherpetic	Opioids vs AD	Cochrane did not report safety results for this comparison.
SR (12/2005)	Wareham. Clinical Evidence 2006	N=1 / n=80	Not described	6m	Postherpetic	Amitr vs pla	Few info on search strategy and inclusion criteria of Clinical Evidence. Included RCT did not report on adverse events.

Note: this table only gives data relevant to our research questions. Legend: **Amitr**= amitriptyline; **RCT**= randomised controlled trial; **sd**= search date; **SR**= systematic review

Bron: RIZIV 2007

TCA hebben een plaats in het geheel van de behandeling van de individuele patiënt.

De boodschap is: individueel doseren. Er is geen relatie dosis-effect en dus daarom ook geen algemene dosisrichtlijn. (niveau van bewijskracht IV)

Vraag 2 *In de therapeutische strategie: is in dat kader een gebruik in monotherapie of in polytherapie aan te raden?*

Er is geen evidentie noch voor noch tegen combinatietherapie.

Het gebruik van antidepressiva bij neuropathische aandoeningen werd in het beschikbare onderzoek enkel bestudeerd in monotherapie. In geval van polytherapie is voorzichtigheid geboden omwille van het gebrek aan gegevens over de bijwerkingen en de geneesmiddeleninteracties van de antidepressiva voor deze indicatie. (Niveau van bewijskracht IV)

Vraag 3 *In de therapeutische strategie: wat is de plaats van de verschillende antidepressiva (officiële indicatie of niet)?*

Er is onderzoeksevidentie voor het nut van TCA. Binnen deze groep is amitriptyline het beste onderzocht. Meer onderzoek is nodig om een uitspraak te doen over de plaats van de andere TCA. (Niveau van bewijskracht IV)

Officiële registratie is er enkel voor amitriptyline.

Voorzichtigheid is geboden bij off-label⁶ gebruik.

Vraag 4 *In de therapeutische strategie: wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?*

De klinische studies die de werkzaamheid van de TCA onderzoeken zijn beperkt in grootte, matig van methodologische kwaliteit én maken gebruik van sterk uiteenlopende uitkomstparameters. Een reductie van de pijn lijkt klinisch relevant. (Niveau van bewijskracht IV)

Vraag 5 *In de therapeutische strategie: wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?*

Er zijn weinig gegevens en geen studies over therapieduur. (Niveau van bewijskracht IV)

1.2. Diabetische neuropathie

Vraag 6 *In de therapeutische strategie: welke plaats hebben de antidepressiva in verhouding tot de analgetica of andere al dan niet medicamenteuze behandelingen?*

De meeste beschikbare onderzoeken stellen de werkzaamheid vast van sommige antidepressiva in vergelijking met placebo.

Er zijn echter geen Randomised Controlled Trials (RCT's) die de antidepressiva vergelijken met de verschillende soorten analgetica, en met de niet-medicamenteuze behandelingen.

Hoewel de beschikbare RCT's het gebruik van antidepressiva bij deze indicatie bekrachtigen, geven ze geen duidelijke aanwijzingen over de te volgen therapeutische strategie.

Er zijn geen gegevens over de veiligheid van de antidepressiva voor deze indicatie. Voorzichtigheid is dus geboden, aangezien het hier ook vaak om patiënten gaat die al meerdere geneesmiddelen nemen.

Vraag 7 *In de therapeutische strategie: is in dat kader een gebruik in monotherapie of in polytherapie aan te raden?*

Er is geen evidentie noch voor noch tegen combinatietherapie.

Het gebruik van antidepressiva bij neuropathische aandoeningen werd in het beschikbare onderzoek enkel bestudeerd in monotherapie.

⁶ Off-label: gebruik van een geneesmiddel bij indicaties en/of patiëntengroepen waarvoor het niet is geregistreerd of gebruik buiten de bepalingen van de bijsluiter.

Voorzichtigheid is geboden in geval van polytherapie omwille van het gebrek aan gegevens over de bijwerkingen en de geneesmiddeleninteracties van de antidepressiva voor deze indicatie.

Vraag 8 In de therapeutische strategie: wat is de plaats van de verschillende antidepressiva (officiële indicatie of niet)?

Alle bestudeerde tricyclische antidepressiva hebben een sterkere analgetische werking dan placebo. (Niveau van bewijskracht Ib)

Drie SSRI's (citalopram, fluoxetine en paroxetine) bleken werkzamer te zijn dan placebo. (Saarto Cochrane 2005; Niveau van bewijskracht Ib)

Twee SNRI's (duloxetine en venlafaxine) waren ook werkzamer vergeleken met placebo.

Duloxetine, bestudeerd in 3 RCT's, is werkzaam aan een minimumdosis van 60 mg per dag. (Goldstein 2005; Raskin 2005; Wernicke 2006; Niveau van bewijskracht Ib)

Het aantal patiënten dat deze studies verlaat omwille van verschillende bijwerkingen (drop-out) is echter hoog (26 %), en er moet rekening worden gehouden met een toename van bepaalde biologische en gewichtsparemeters.

Venlafaxine bleek slechts werkzaam te zijn aan een minimumdosis van 150 mg. (Rowbotham 2004) (Niveau van bewijskracht Ib) De bijwerkingen waren vergelijkbaar met die van placebo.

In één RCT bleek mianserine niet werkzamer dan placebo. (Sindrup 1992) (Niveau van bewijskracht Ib)

Duloxetine en amitriptyline zijn de enige antidepressiva die geregistreerd zijn voor diabetische neuropathie.

Vraag 9 In de therapeutische strategie: wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?

De werkzaamheid van de verschillende bestudeerde middelen in vergelijking met placebo werd aangetoond en blijkt klinisch relevant te zijn.

Tricyclische antidepressiva blijken een hogere klinische relevantie te hebben (Number Needed to Treat (NNT) is lager).

Vraag 10 In de therapeutische strategie: wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?

Deze vraag kan niet beantwoord worden op basis van de beschikbare RCT's.

De chronische aard van diabetische neuropathie rechtvaardigt vaak een langetermijnbehandeling.

2. Bulimia nervosa

In de geest van enkele opmerkingen die samengevat wordt in de inleiding tot dit juryrapport, lijkt het voor de jury aanbevolen het gebruik van antidepressiva in dit complex ziektebeeld als ondersteunend te zien en dus als aanvullend op andere (psycho-)therapeutische aanpakken.

Vraag 11 *In de therapeutische strategie: welke plaats hebben de antidepressiva in de behandeling van bulimia nervosa?*

Op korte termijn lijkt cognitieve gedragstherapie (CGT) werkzamer dan alleen antidepressiva voor de remissie van symptomen van bulimia nervosa. (Niveau van bewijskracht Ia) (NICE 2004) Op langere termijn, na het stopzetten van de behandeling, is er geen verschil in werkzaamheid tussen de CGT en de antidepressiva. (Niveau van bewijskracht Ia) (NICE 2004)

De combinatie antidepressivum – CGT heeft geen bijkomend voordeel : er is geen winst vergeleken met monotherapie (antidepressivum of CGT) voor wat betreft het aantal patiënten dat remissie bereikt. (Niveau van bewijskracht Ia) (NICE 2004) Nochtans ligt de gemiddelde frequentie van aanvallen van boulimie en braken en/of laxeren lager in de groep die de combinatiebehandeling ontvangt. (Niveau van bewijskracht Ia) (NICE 2004) Zes à acht maanden na het stopzetten van de behandeling is er geen verschil meer tussen de combinatiebehandeling en de monotherapie. (Niveau van bewijskracht Ia) (NICE 2004)

De ondersteunende therapie, de persoonlijke inspanningen en voedingsadviezen, alleen of gecombineerd met antidepressiva, tonen geen verschil in werkzaamheid. Er zijn slechts weinig onderzoeken beschikbaar; dit zijn allemaal kortetermijn onderzoeken die betrekking hebben op een klein aantal patiënten. (Niveau van bewijskracht Ib) (NICE 2004)

Twaalf weken na het beëindigen van de behandeling lijken de voedingsadviezen in monotherapie werkzamer te zijn voor de remissie van symptomen van bulimia nervosa. (Niveau van bewijskracht Ib) (NICE 2004)

Vraag 12 *In de therapeutische strategie: wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?*

In het voorgaande (argumenten en antwoord op vraag 11) valt op dat verbetering van symptomen beperkt blijft: uit de onderzoeksresultaten blijkt dat er een verbetering van symptomen bijv. braken/laxeren bestaat maar vaak geen remissie van eetbuien bereikt wordt. (Niveau van bewijskracht Ia) Medicamenteuze behandeling met geregistreerde antidepressiva (fluoxetine) en niet geregistreerde antidepressiva (fluvoxamine, fenelzine, moclobemide, trazodone) geven t.o.v. placebo een hogere kans op remissie. (Niveau van bewijskracht Ib) (Graad van aanbeveling A)

CGT lijkt werkzamer dan antidepressiva alleen in de eerste maanden van de behandeling. (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A)

In een later stadium van de behandeling zijn deze verschillen verdwenen. (Niveau van bewijskracht Ia) Combineren van CGT en antidepressiva heeft geen duidelijke meerwaarde. (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A)

Antidepressiva combineren met andere ondersteunende therapievormen lijkt tevens geen meerwaarde te hebben. (Niveau van bewijskracht Ib) (Graad van aanbeveling A)

Vraag 13 *In de therapeutische strategie: wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?*

Er zijn onvoldoende gegevens om hierover een uitspraak te doen.

3. Paniekstoornis

De paniekstoornis kan zowel een op zichzelfstaand syndroom zijn als onderdeel uitmaken van een andere psychiatrische stoornis. De studies zijn dus enkel relevant voor die patiënten waarbij de paniekstoornis geïsoleerd voorkomt.

Vraag 14 *In de therapeutische strategie: welke plaats hebben de antidepressiva in verhouding tot andere al dan niet medicamenteuze behandelingen?*

Er is evidentie dat de SSRI's als groep werkzaam zijn in de behandeling van paniekstoornissen. Tot de onderzochte producten behoren citalopram, paroxetine, sertraline (Kumar 2006) en escitalopram (Stahl 2003), die voor deze indicatie zijn geregistreerd. Fluoxetine en fluvoxamine hebben deze registratie niet, nochtans zijn ook deze geneesmiddelen werkzaam gebleken bij paniekstoornissen. (Kumar 2006) De studies met SSRI's geven alleen uitkomsten op korte termijn. (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A)

Binnen de groep van de TCA is er enkel werkzaamheid aangetoond voor imipramine. Dit geneesmiddel is evenwel niet geregistreerd voor de behandeling van paniekstoornissen. (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A) (Kumar 2006)

Er zijn geen studies van voldoende kwaliteit over het gebruik van antidepressiva bij kinderen en adolescenten met paniekstoornis gevonden.

Twee RCT's met een minimum duur van 6 maanden vinden geen verschil tussen antidepressiva (fluvoxamine of imipramine) en cognitieve gedragstherapie. (Niveau van bewijskracht Ib) (Graad van aanbeveling A) (Kumar 2006)

Combinatie van antidepressiva en psychotherapie, voornamelijk gedragstherapie en cognitieve gedragstherapie, blijkt werkzamer dan antidepressiva alleen, zowel op korte als op lange termijn (tot 24 maanden). (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A) (Furukawa 2006)

Combinatie van antidepressiva en psychotherapie blijkt werkzamer dan psychotherapie alleen op korte termijn. Op langere termijn is dit verschil niet meer waarneembaar. (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A) (Furukawa 2006)

Vraag 15 *In de therapeutische strategie: wat is de plaats van de verschillende antidepressiva?*

Vergelijkende onderzoeken bij paniekstoornis tussen de antidepressiva onderling ontbreken. Een wetenschappelijk onderbouwde keuze is bijgevolg niet mogelijk.

Vraag 16 *In de therapeutische strategie: is in dat kader een gebruik in monotherapie aan te raden of een gebruik in combinatie met andere behandelingen?*

Uit één meta-analyse blijkt dat de combinatie van antidepressiva en psychotherapie (voornamelijk gedragstherapie en cognitieve gedragstherapie) werkzamer is dan antidepressiva alleen, zowel op korte als op lange termijn (tot 24 maanden). (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A) (Furukawa 2006)

Vergelikt men de combinatie psychotherapie plus antidepressiva met psychotherapie alleen, dan is er een verschil op korte termijn, maar niet meer op langere termijn. Combinatietherapie geeft een hogere kans op uitval door ongewenste effecten dan psychotherapie alleen. (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A) (Furukawa 2006)

Vraag 17 *In de therapeutische strategie : wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?*

Onderzochte eindpunten zijn ondermeer paniekaanvalfrequentie, het aandeel patiënten zonder paniekaanvallen en het aandeel patiënten met verbetering van de symptomen. Een statistisch significant verschil op deze eindpunten kan als klinisch relevant worden beschouwd.

Vraag 18 *In de therapeutische strategie : wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?*

De beschikbare studies zijn te kort van duur om hierover een uitspraak te kunnen doen.

4. Posttraumatische stress

Post-traumatisch stress stoornis (PTSS) is te verstaan als: een abnormale (in intensiteit en duur), soms "uitgestelde", stressreactie op een buitengewoon intense stressvolle gebeurtenis. Bijv. grote brand, natuurrampen, oorlogen, verkrachting, fysisch geweld, ontploffing. (Gabriëls 2007)

Er zijn verschillende symptomen clusters te beschrijven:

1. PTSS: cluster herbelevingssymptomen:

- recidiverende en zich opdringende onaangename herinneringen aan de gebeurtenis;
- recidiverend akelig dromen over de gebeurtenis;
- handelen of voelen alsof de traumatische gebeurtenis opnieuw plaatsvindt;
- intens psychisch lijden bij blootstelling aan interne of externe stimuli die een aspect van de traumatische gebeurtenis symboliseren of erop lijken;
- fysiologische reacties bij blootstelling aan interne of externe stimuli die een aspect van de traumatische gebeurtenis symboliseren of erop lijken.

2. PTSS: cluster vermijdingssymptomen:

- pogingen gedachten, gevoelens of gesprekken horend bij het trauma te vermijden;
- pogingen activiteiten, plaatsen of mensen die herinneringen oproepen aan het trauma te vermijden;
- onvermogen zich een belangrijk aspect van het trauma te herinneren;
- duidelijk verminderde belangstelling voor of deelneming aan belangrijke activiteiten;
- gevoelens van onthechting of vervreemding van anderen;
- beperkt uiten van affect (bijvoorbeeld niet in staat gevoelens van liefde te hebben);
- gevoel een beperkte toekomst te hebben (bijvoorbeeld verwacht geen carrière te zullen maken, geen huwelijk, geen kinderen of geen normale levensverwachting).

3. PTSS: cluster hyperarousalsymptomen:

- Moeite met inslapen of doorslapen;
- Prikkelbaarheid of woedeuitbarstingen;
- Moeite met concentreren;
- Overmatige waakzaamheid;
- Overdreven schrikreacties.

Vraag 19 *In de therapeutische strategie: welke plaats hebben de antidepressiva in verhouding tot andere al dan niet medicamenteuze behandelingen?*

Aan de hand van de beschikbare onderzoeken kunnen we ons niet uitspreken over de plaats van antidepressiva in vergelijking met andere al dan niet medicamenteuze behandelingen.

- Antidepressiva vs andere medicamenteuze behandelingen: Geen onderzoeken.
- Antidepressiva vs niet-medicamenteuze behandelingen: Eén enkel onderzoek is beschikbaar waarbij slechts 16 patiënten gedurende 12 weken werden gevolgd. Hierin wordt paroxetine (10 à 50 mg / dag) vergeleken met cognitieve gedragstherapie gericht op trauma's, zonder dat een verschil werd aangetoond tussen de twee behandelingen wat betreft de ernst van het probleem. (Niveau van bewijskracht Ib) (NICE 2005)

De opvang van slachtoffers na een trauma is zeer belangrijk. Preventie, psycho-educatie en ondersteunende maatregelen zijn belangrijk.

Indien de acute stressreactie overgaat in een PTSS, dan zijn er twee behandelopties die al dan niet in combinatie kunnen gebruikt worden: psychotherapie en farmacotherapie. Bij de keuze tussen farmacotherapie of psychotherapie moet rekening gehouden worden met de ernst van de PTSS-symptomen, die zeer gevarieerd kunnen zijn.

Vraag 20 *In de therapeutische strategie : wat is de plaats van de verschillende antidepressiva?*

Er werden geen antidepressiva geregistreerd voor gebruik bij post-traumatische stress, met uitzondering van paroxetine. De SSRI werden het meest bestudeerd.

Voor paroxetine en voor sertraline zijn de resultaten niet verwaarloosbaar. (Niveau van bewijskracht Ib) (Stein 2006) Voor andere antidepressiva zijn slechts enkele RCT's beschikbaar waarin telkens geen verschil in werking met placebo's worden aangetoond noch wat betreft de ernst van de symptomen, noch wat betreft het aantal patiënten dat zou verbeteren. (Niveau van bewijskracht Ib) (Stein 2006)

Vraag 21 *In de therapeutische strategie : is in dat kader een gebruik in monotherapie aan te raden of een gebruik in combinatie met andere behandelingen?*

Geen onderzoeken beschikbaar. Zie vraag 19.

Vraag 22 *In de therapeutische strategie : wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?*

Uit de gecontroleerde studies blijkt dat de antidepressiva paroxetine, sertraline, venlafaxine en amitriptyline bij PTSS beperkt effectief zijn. De symptomen van PTSS kunnen na verloop van tijd spontaan verbeteren. Er is een sterk placebo-effect.

Vraag 23 *In de therapeutische strategie : wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?*

Er zijn onvoldoende gegevens om over de duur een uitspraak te doen. Anderzijds blijkt dat het risico van herval vermindert wanneer het antidepressivum verder gegeven wordt na initieel succes (voor fluoxetine en sertraline (Niveau van bewijskracht Ia) (Stein 2006, Davidson 2005)).

5. Obsessieve-compulsieve stoornis (OCD)

Er verloopt over het algemeen veel tijd tussen de aanvang van een obsessief-compulsieve stoornis en de eerste hulpvraag, als een patiënt er al toe komt. Gemiddeld bedraagt die tien jaar. Tevens is er een grote comorbiditeit. Een zuivere OCD-vorm komt slechts beperkt voor (25 à 33%). Dit alles zorgt voor een groot ongemak en ernstig verstoren van het functioneren van de patiënt met een fluctuerend en chronisch verloop. Een behandelingseffect moet losgekoppeld worden van een opklaring van de eventuele samenvoorkomende depressie in 67% van de gevallen.

Vraag 24 *In de therapeutische strategie : welke plaats hebben de antidepressiva in verhouding tot andere al dan niet medicamenteuze behandelingen?*

Alle SSRI's (uitgezonderd escitalopram) zijn onderzocht én geregistreerd voor gebruik bij obsessieve-compulsieve stoornis, meestal bij patiënten zonder co-morbiditeit van depressie. Uit de resultaten blijkt meestal dat SSRI's werkzamer zijn dan placebo op de obsessieve-compulsieve symptomen. Voor sertraline zijn de gegevens niet eenduidig. (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A) (NICE 2006)

Clomipramine is het enige TCA geregistreerd voor gebruik bij obsessieve-compulsieve stoornis. Clomipramine is werkzamer dan placebo in het verbeteren van de obsessieve-compulsieve symptomen. Informatie over het effect op het algemeen functioneren ontbreekt. (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A) (NICE 2006)

Nortriptyline, trazodon en phenelzine zijn telkens in 1 placebo-gecontroleerde studie onderzocht, maar de kleine patiëntenaantallen laten geen conclusies toe over de werkzaamheid van deze producten bij obsessieve-compulsieve stoornis. (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A) (NICE 2006)

Clomipramine, fluvoxamine en sertraline werden in vier verschillende studies vergeleken met psychotherapie ("blootstellingstherapie + responspreventie" met clomipramine, gedragstherapie met fluvoxamine en cognitieve gedragstherapie met sertraline). Deze onderzoeken zijn van korte duur en het aantal patiënten is klein. Patiënten met depressie worden meestal geëxcludeerd.

Niet-medicamenteuze aanpak gaf meer symptoomreductie dan clomipramine (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A) (NICE 2006) en fluvoxamine (Niveau van bewijskracht Ib) (Graad van bewijskracht A) (Nakatani 2005) en leidde bij een groter aandeel van de patiënten tot verbetering dan behandeling met fluvoxamine (Nakatani 2005) of sertraline (Sousa 2006). (Niveau van bewijskracht Ib) (Graad van aanbeveling A)

Bij kinderen en adolescenten met obsessieve-compulsieve stoornis is er evidentie voor de werkzaamheid van SSRI's (fluoxetine, fluvoxamine, sertraline en paroxetine). SSRI's geven wel vaker aanleiding dan placebo tot het stopzetten van de behandeling wegens ongewenste effecten. (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A) (NICE 2006) Sertraline is het enige antidepressivum dat geregistreerd is voor gebruik bij kinderen met obsessieve-compulsieve stoornis. Er zijn 2 RCT's (n=243) beschikbaar die meer symptoomreductie vinden na twaalf weken met sertraline dan met placebo. (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A) (NICE 2006)

Vraag 25 In de therapeutische strategie : wat is de plaats van de verschillende antidepressiva?

Er zijn te weinig vergelijkende studies om een definitieve uitspraak te doen over eventuele verschillen in werkzaamheid of ongewenste effecten tussen SSRI's onderling.

Vergelijkende studies tussen de verschillende TCA zijn er nauwelijks; de bestaande studies vinden bovendien plaats bij zeer kleine patiëntenaantallen zodat geen uitspraak mogelijk is.

Er is geen verschil in werkzaamheid tussen clomipramine en SSRI's, maar SSRI's geven wel minder uitval wegens ongewenste effecten. (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A) (NICE 2006)

Bij kinderen en adolescenten met obsessieve-compulsieve stoornis zijn er geen studies die SSRI's onderling of met andere geneesmiddelen vergelijken.

Vraag 26 In de therapeutische strategie : is in dat kader een gebruik in monotherapie aan te raden of een gebruik in combinatie met andere behandelingen?

De gegevens over toevoeging van psychotherapie aan een antidepressivum alleen (clomipramine, fluvoxamine, paroxetine of venlafaxine) zijn niet eenduidig. Twee studies vinden een beter effect na het toevoegen van psychotherapie aan het antidepressivum. (Clomipramine al dan niet in combinatie met gedragstherapie, Niveau van bewijskracht Ia; Graad van aanbeveling A – Paroxetine of venlafaxine al dan niet in combinatie met gedragstherapie, Niveau van bewijskracht Ib, Graad van aanbeveling A). Een andere studie vindt geen winst van een combinatie antidepressiva + blootstellingstherapie op de duur van de rituelen in vergelijking met antidepressiva. (Fluvoxamine al dan niet in combinatie met "blootstellingstherapie + responspreventie", Niveau van bewijskracht Ia, Graad van aanbeveling A)

Twee kleine studies (duur 8 of 16 weken) vergelijken de combinatie psychotherapie + fluvoxamine met psychotherapie (cognitieve therapie of 'multimodal' gedragstherapie) alleen en vinden geen winst van toevoeging van de medicatie. (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A) (NICE 2006)

Vraag 27 In de therapeutische strategie : wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?

Behandeling met antidepressiva van obsessieve-compulsieve stoornis leidt tot een verbetering van de symptomen met duidelijke klinische relevantie voor de patiënt.

Vraag 28 In de therapeutische strategie : wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?

De beschikbare studies zijn te kort van duur om hierover een uitspraak te kunnen doen.

6. Sociale fobie

Sociale fobie kan zowel een op zichzelfstaand syndroom zijn als onderdeel uitmaken van een andere psychiatrische stoornis. De studies zijn dus voornamelijk relevant voor die patiënten waarbij de sociale fobie geïsoleerd voorkomt.

Vraag 29 *In de therapeutische strategie: welke plaats hebben de antidepressiva in verhouding tot andere al dan niet medicamenteuze behandelingen?*

Wat sociale fobie bij volwassenen betreft, werden verschillende antidepressiva geregistreerd voor de indicatie. Er bestaat slechts een beperkt aantal RCT's over de werkzaamheid op korte en lange termijn. (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A) De RCT's maken geen onderscheid tussen de verschillende klinische vormen van sociale fobie (beperkt tot een of twee sociale situaties, veralgemeend, gericht op somatische symptomen, confrontatie, ontwijkende persoonlijkheidsstoornis). De behandeling met antidepressiva gedurende 6 maanden is werkzamer dan placebo, zonder significant verschil tussen de verschillende antidepressiva. (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A) Gebruik van antidepressiva (SSRI en SNRI) bij de farmacologische behandeling heeft een zeker nut. Er is geen significant verschil tussen antidepressiva en psychotherapie (=Cognitieve gedragstherapie en exposure). (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A)

CGT en antidepressiva zijn afzonderlijk vergelijkbaar effectief en een combinatie van beiden lijkt geen voordeel op te leveren. (Niveau van bewijskracht Ib) (Graad van aanbeveling A)

Exposuretherapie en antidepressiva met geregistreerde indicatie zijn afzonderlijk vergelijkbaar effectief en een combinatie van beiden lijkt geen voordeel op te leveren. (Niveau van bewijskracht Ib)

Geen enkele antidepressiva werd geregistreerd voor de indicatie sociale fobie bij kinderen en adolescenten. Er zijn drie RTC's (fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine) waarvan werd aangetoond dat ze werkzamer waren dan placebo na een kortetermijnbehandeling (8 à 16 weken) maar er traden wel meer bijwerkingen op. (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A)

Vraag 30 *In de therapeutische strategie: wat is de plaats van de verschillende antidepressiva?*

Indien men antidepressiva gebruikt, zijn de SSRI met geregistreerde indicaties (paroxetine, escitalopram, sertraline) de eerste keuze. (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A) Ze zijn onderling gelijkwaardig met een dosering die vergelijkbaar is met die gebruikt voor depressieve stoornis.

Indien onvoldoende respons (na 6 à 8 weken of soms zelfs > 12), optimalisering van de dosering, therapietrouw analyseren, een ander eerstekeuze middel toedienen. Tweede keuze: de reversibele MAO remmer moclobemide. (Niveau bewijskracht IV) (Graad van aanbeveling C)

Op te merken valt dat andere niet geregistreerde antidepressiva (fluoxetine, fluvoxamine) eveneens effecten hebben aangetoond. (Niveau bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A)

Vraag 31 *In de therapeutische strategie: is in dat kader een gebruik in monotherapie aan te raden of een gebruik in combinatie met andere behandelingen?*

Er zijn geen argumenten die wijzen op een hogere werkzaamheid van combinatiebehandelingen in vergelijking met monotherapieën.

Combinatiebehandeling wordt slechts aangeraden in ernstige gevallen, ondoeltreffendheid of insufficiëntie van een monotherapie.

De keuze van de eerstelijnsbehandeling gebeurt in functie van de voorkeur en motivatie van de patiënt, de bijwerkingen, de relatieve kostprijs en de beschikbaarheid van een gespecialiseerde therapeut.

Vraag 32 *In de therapeutische strategie: wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?*

Respons op de behandeling (wijziging op niveau van de doelsymptomen) wordt onvoldoende geëvalueerd. Respons van 30 à 40 % voor placebo. (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A) Respons van 40 à 60 % voor medicamenteuze behandeling. (Niveau bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A)

Het lijkt ook raadzaam om de veranderingen op gebied van kwaliteit van leven, de handicap veroorzaakt door de stoornis, het functioneren op beroepsgebied, sociale relaties, te evalueren.

De waargenomen significante statistische verschillen zijn dermate klein dat de therapeutische strategie bepaald wordt door andere elementen dan de vastgestelde verschillen (bijv. comorbiditeit).

Vraag 33 *In de therapeutische strategie: wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?*

Er zijn geen empirische gegevens beschikbaar betreffende de optimale dosering en de optimale duur van de behandeling. (Niveau van bewijskracht IV) (Graad van aanbeveling C)

Indien de farmacologische behandeling doeltreffend was, wordt aanbevolen ze met 6 maanden te verlengen om recidief te voorkomen. (Niveau van bewijskracht Ia) (Graad van aanbeveling A)

7. Algemene angststoornis

Het stellen van de diagnose is moeilijk vooral door de aanwezigheid van comorbiditeit en het vaak grote tijdsverschil tussen het begin van de stoornis en de medische consultatie. Het is belangrijk om bij de behandeling rekening te houden met het chronische karakter van de stoornis en de belangrijke functionele incapaciteit. (Stefos 2007)

Vraag 34 *In de therapeutische strategie: welke plaats hebben de antidepressiva in verhouding tot andere al dan niet medicamenteuze behandelingen?*

Er zijn geen studies die vergelijkingen maken met niet-medicamenteuze behandeling. Bij kinderen eveneens alleen vergelijking met placebo. Zie hiervoor ook het antwoord op vraag 38.

Vraag 35 *In de therapeutische strategie: wat is de plaats van de verschillende antidepressiva?*

Er is evidentie voor SSRI (escitalopram (Gale CE 2006, Niveau van bewijskracht Ia; Baldwin 2006, Niveau van bewijskracht Ib); paroxetine (Gale CE 2006, Niveau van bewijskracht Ia); sertraline (Gale CE 2006, Niveau van bewijskracht Ia; Brawman 2006, Niveau van bewijskracht Ib; Rynn 2001, Niveau van bewijskracht Ib)), SNRI (venlafaxine (Gale CE 2006, Niveau van bewijskracht Ia)) en TCA (imipramine (Gale CE 2006, Niveau van bewijskracht Ib)). Er zijn zeer weinig vergelijkingen van SSRI met TCA.

De studies duurden 8 à 12 weken. Vaak was er een hoge placeborespons (1 op 3 patiënten tot zelfs 2 op 3) en de geïncludeerde patiënten vertoonden zelden een co-morbiditeit.

Voor de meeste geneesmiddelen wordt een daling in de score op een angstschaal vastgesteld maar indien men een klinisch relevante uitkomstmaat hanteert (therapierespons, i.e., daling in de angstscore van tenminste 50 %; of remissie i.e., een score van < 7 op de Hamilton Angstschaal), is er vaak geen eenduidig resultaat.

Dit is het geval voor paroxetine (20 mg tot 50 mg) en venlafaxine (75 mg – 150 mg), die geregistreerd zijn in deze indicatie.

Escitalopram (10 – 20 mg) kan als enige goede resultaten voorleggen.

Sertraline (flexibele dosis) kan ook heel wat bewijzen voorleggen, maar er is geen eenduidigheid bij het hanteren van een klinisch relevante uitkomstmaat.

Vergelijkingen tussen SSRI's onderling tonen geen verschil aan.

Qua bijwerkingen kan worden gemeld dat voor sertraline vaak libidovermindering of –verlies optreedt bij mannen en vrouwen en seksuele stoornissen bij mannen. (Niveau van bewijskracht Ib) (Brawman 2006)

Voor escitalopram wordt geen verschil in bijwerkingen gevonden vergeleken met placebo (Baldwin 2006, Niveau van bewijskracht Ib) terwijl met paroxetine significant meer bijwerkingen zijn dan bij placebo (Gale CE 2006, Niveau van bewijskracht Ib).

Vraag 36 *In de therapeutische strategie: is in dat kader een gebruik in monotherapie aan te raden of een gebruik in combinatie met andere behandelingen?*

Geen studies. Zie ook vraag 38.

Vraag 37 *In de therapeutische strategie: wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?*

In studies bij angststoornissen is de klinische relevantie van de geobserveerde verschillen op de angstscales niet altijd duidelijk.

Zie vraag 38.

Vraag 38 *In de therapeutische strategie: wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?*

Geen gegevens.⁷

Bij een veralgemeende angststoornis die lang aansleept is een diepgaandere psychiatrische oppuntstelling aangewezen.

⁷ Er zijn tot op heden te weinig klinische studies die peilen naar klinische effectiviteit. De meeste patiënten met gegeneraliseerde angststoornis hebben een hoge comorbiditeitsgraad die doorheen de jaren verandert (stemmingstoornissen en andere angststoornissen) en hun aandoening doet hen lange tijd lijden. Deze studies zouden het volgende moeten vergelijken: de werkzame psychotherapieën, de werkzame geneesmiddelen, ook de vergelijking van psychotherapie met geneesmiddel. Als er een dergelijke studie opgezet zou worden dan dient ze over genoeg statistische power te beschikken zodat een analyse van de comorbiditeit kan gebeuren, en dient ze over een langere periode te verlopen dan de gemiddelde duur van de reeds uitgevoerde studies (Gale, 2007).

8. Enuresis nocturna

Enuresis nocturna wordt klassiek beschouwd als een benigne aandoening, met spontane regressie. De realiteit is echter dat 1% van de volwassenen, of 10% van de kinderen die op 7 jaar nog een plasprobleem hebben, nooit continent worden. Recent epidemiologisch onderzoek toont aan dat in de groep kinderen ernstige enuresis nocturna (7/7 dagen nat) en/of geassocieerde diurne klachten, de kans op persisteren van de klachten tot op volwassen leeftijd > 1/3 is. Dat een dergelijke aandoening belangrijke psychologische weerslag heeft is dus niet te verwonderen. De discussie over welke therapeutische aanpak moet zich dus situeren tegen de achtergrond van een ernstig klinisch beeld dat zonder behandeling wel eens niet spontaan kan overgaan, zodat we niet graag therapeutische opties zien verloren gaan.

Er is ook meer inzicht in de pathofysiologie van het bedwateren. Het is duidelijk dat bedwateren multifactorieel bepaald is. Naast de nachtelijke blaascapaciteit zijn ook de nachtelijke diurese en de slaap belangrijk in het ontstaan van enuresis nocturna.

Vraag 39 In de therapeutische strategie: welke plaats hebben de antidepressiva in verhouding tot de andere behandelingen?

Er is een bewezen effect van imipramine en amitripyiline bij enuresis nocturna bij kinderen. (Niveau van bewijskracht Ia) Dit effect is klinisch relevant. Het onderzoek gebeurde in heterogene groepen bij een pathologie die multifactorieel is.

Om deze reden zijn er andere voorkeursbehandelingen afhankelijk van de voornaamste oorzaak van enuresis nocturna. Een Belgische consensus werd uitgewerkt. TCA zijn geen eerste keuspreparaat meer, ondanks hun bewezen effect. (Niveau van bewijskracht IV)

Vraag 40 In de therapeutische strategie: verschillende therapeutische standpunten betreffende het antidepressivum: op basis van de leeftijd of het therapeutische verleden van het kind voor die aandoening?

Een stappenplan is uitgewerkt in de Belgische consensus voor enuresis nocturna met, afhankelijk van de vermoedelijke oorzaak een eerste keus tussen desmopressine en de plaswekker (Bael 2005). Naargelang ervaring hiermee kan er gewisseld worden. Het voorschrijven van een TCA gebeurt best na advies van een gespecialiseerd centrum voor enuresis nocturna. Gezien het feit dat voorlopig de meeste evidentie voor imipramine bestaat, verdient dit product de voorkeur, alle voorzichtigheid in acht genomen. (Niveau van bewijskracht IV)

Vraag 41 In de therapeutische strategie: wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?

Zie vraag 39.

Vraag 42 In de therapeutische strategie: wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?

Er bestaat geen evidentie om hierover een aanbeveling te geven.

9. Insomnia

Het is belangrijk te noteren dat geen enkel antidepressivum in België geregistreerd is voor de behandeling van insomnia.

Deze tekst gaat over primaire insomnia (DSM-IV-TR). In geval van langdurige chronische ideopatische insomnia kan medicamenteuze hulp nuttig zijn, en dit waarschijnlijk voor een langere periode. In alle gevallen waarbij men benzodiazepinen en andere hypnotica wil vermijden, zal de clinicus geneigd zijn om alternatieven te zoeken. In de praktijk stellen we vast dat bepaalde sedatieve antidepressiva gebruikt worden om slaap te induceren. De hierna volgende discussie moet in dat kader worden gezien.

Vraag 43 *In de therapeutische strategie: is er plaats voor de antidepressiva in de behandeling van insomnia?*

Geen enkel antidepressivum is geregistreerd voor deze indicatie.

Alleen trazodone en doxepine werden, in beperkte mate, bestudeerd voor deze indicatie. Vandaar dat hun gebruik aanvaardbaar lijkt wanneer er goede redenen zijn om hypnotica te vermijden. (Niveau van bewijskracht Ib)

Vraag 44 *In de therapeutische strategie: wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?*

Zelfs in bescheiden mate kunnen de verkorting van de gemiddelde inslaaptijd en de verlenging van de slaapduur voor trazodone en doxepine klinisch relevant blijken te zijn. (Niveau van bewijskracht Ib)

Deze parameters volstaan echter niet om het klinische belang van een hypnoticum te omlijnen.

Andere parameters hebben klinisch belang, zoals de “wake after sleep onset” of de subjectieve ervaring van de patiënt. (Niveau van bewijskracht Ib)

Vraag 45 *In de therapeutische strategie: wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?*

Deze vraag kan niet door de onderzoeken beantwoord worden.

Naar analogie met de hypnosedativa zal naar een zo kort mogelijke behandelingsduur gestreefd worden.

In sommige gevallen van primaire refractaire insomnia zal de behandeling soms niet stopgezet kunnen worden.

Algemeen besluit

Het gebruik van antidepressiva voor andere indicaties dan depressie is een zeer uitgebreid domein geworden. In de klinische praktijk ontstaat dan regelmatig het gebruik van deze medicatie voor andere dan de oorspronkelijke indicaties, vooral bij aandoeningen met een belangrijke psychosociale component. Ze worden gaandeweg geïmplementeerd in de klinische praktijk. Pas in een latere fase worden dan studies opgezet om de klinische praktijk te onderbouwen. Dit proces heeft als gevolg dat het zoeken naar evidentie voor dit gebruik buiten de oorspronkelijke indicatie, een zeer moeilijke zaak is.

Na het doornemen van het verslag van de literatuurgroep, de teksten en voordrachten van de experten, zijn er belangrijke opmerkingen te formuleren.

- Voor de clinicus is het belangrijk voor ogen te houden dat er een uitgebreid off-label gebruik is van deze producten. De overheid zou samen met de zorgverstrekkers oplossingen moeten zoeken voor de consequenties van dit off label gebruik, temeer daar voor enkele off-label producten goede evidentie bestaat voor hun nut in de behandelde indicaties.
- Belangrijke vragen van de opdrachtgever kunnen niet beantwoord worden omdat er onvoldoende vergelijkende studies zijn voor deze niet-oorspronkelijke indicaties tussen verschillende farmacologische strategieën onderling, tussen farmaca en placebo en tussen farmaca en niet-medicamenteuze strategieën voor de betrokken indicaties. Verder zijn de beschikbare studies vaak van een te korte duur in vergelijking met de lange duur van de (chronische) pathologieën waarover hier sprake. De studies zijn vaak zeer heterogeen met verschillende methodologieën waardoor vergelijking en pooling moeilijk tot onmogelijk is. Hierdoor zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de noodzakelijke duur van de behandeling, de juiste dosis en de ongewenste effecten.
- Internationaal wordt patiënt-veiligheid beschouwd als een belangrijke component van kwaliteit van zorg. Het is dan ook zeer belangrijk vast te stellen dat er een zeer grote leemte bestaat wat betreft neveneffecten van deze farmaca in de besproken indicaties en bovendien het bijna totaal ontbreken van gegevens over het gebruik van deze farmaca bij kinderen.
- Zoals de consensusvergadering over het gebruik van antidepressiva voor depressie al aangaf, is er een probleem met de niet-medicamenteuze strategieën. Deze is vaak niet vergoed en de beschikbaarheid op het terrein is problematisch.

Bibliografie

Dr. Bael A; Prof. Bogaert G, Dr. De Boe V., Dr. Eeckhout P., Dr. Gilbert L., Dr. Klimis S., Dr. Schurmans T., Prof. Vande Walle J., Dr Pineux F.: 'Belgische Consensus voor de Behandeling van Enuresis Nocturna', november 2005, www.stopbedplassen.be.

Baldwin DS, Huusom AKT, Maehlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder. *British Journal of Psychiatry* 2006;189:264-72.

Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Rynn M, Carter E, Rickels K. Sertraline treatment for generalised anxiety disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:874-81.

Davidson et al. Maintenance therapy with fluoxetine in posttraumatic stress disorder. A placebocontrolled discontinuation study. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:166-9.

Furukawa et al. Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or without agoraphobia. Systematic review. *British Journal of Psychiatry* 2006;188:305-12.

Gabriëls L. Posttraumatisch stress-stoornis en obsessieve-compulsieve stoornis: definitie, antwoorden en commentaar. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van antidepressiva in de behandeling van andere indicaties dan stemmingsstoornissen, RIZIV, Brussel, 2007.

Gale C. Generalised anxiety disorder. *Clinical Evidence* 2006;15:1-3.

Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S, Detke MJ. Duloxetine vs placebo in patients with painful neuropathy. *Pain* 2005;116:109-118.

Kumar Shailesh and Oakley-Browne Mark. Panic disorder: option: tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, monoamine oxidase inhibitors, cognitive behavioural therapy. *Clinical Evidence* 2006;15:1-3

Nakatani E, Nakagawa A, Nakao T et al. A randomized controlled trial of Japanese patients with obsessive-compulsive disorder- effectiveness of behavior therapy and fluvoxamine. *Psychother Psychosom* 2005;74:269-76.

NICE full guideline – Eating disorders – 2004 (antidepressants versus placebo).

NICE 2005. Post-traumatic Stress Disorder – Pharmacological treatment vs non-pharmacological treatment.

NICE 2006. Obsessive compulsive disorder – full guideline.

Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, Wernicke JF. A double-blinded, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine* 2005;6:346-356.

Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110:697-706.

Rynn MA, Siqueland L, Rickels K. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:2008-14.

Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005.

Sindrup SH, Tuxen C, Gram LF, et al. Lack of effect of mianserin on the symptoms of diabetic neuropathy. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1992;43:251-5.

Stahl et al. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1322-1327.

Stein DJ, Ipser JC, Seedat S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. NO.: CD002795. DOI: 10.1002/14651858.CD002795.pub2.

Sousa MB, Isolan LR, Oliveira RR, Manfro GG, Cordioli AV. A randomized clinical trial of cognitivebehavioral group therapy and sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1133-9.

Stefos G. Paniekstoornis, sociale fobie en veralgemeende angststoornis: definitie, antwoorden en commentaar. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van antidepressiva in de behandeling van andere indicaties dan stemmingsstoornissen, RIZIV, Brussel, 2007.

Wernicke JF, PritchettYL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, Raskin J. A RCT of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006;67:1411-1420.