

Consensusvergadering

11 mei 2006

Juryrapport
Volledige (lange) tekst

Het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie

Promotor

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

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS

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

Organisatiecomité

Voorzitter: P. Chevalier

Secretaris: H. Beyers (RIZIV)

Deskundige: G. Pieters

Bibliografiegroep: D. Boudry, M. De Meyere

Jury: F. Matthys, K. Van den Bulck

Leden: M. Boutsen, Ch. de Galocsy, H. Proesmans, W. Schrooyen,
F. Sumkay, C. Van den Bremt, O. Van de Vloed, B. Van Rompaey,
G. Verpooten, J. Voisey, I. Widera

RIZIV: M. de Falleur, A. De Swaef

Bibliografiegroep

Minerva vzw

Praktische voorbereiding

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

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

Consensusvergadering

11 mei 2006

Het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie

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..." - "Statistische en wetenschappelijke informatie" - "Consensusvergaderingen": <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers artsen

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

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Frie Niesten
Chris Van Hul

Vertegenwoordigers apothekers

Fernand Mathot
Jan Saevels

Vertegenwoordigers paramedici

Nady Van Broeck
Cindy Merlevede

Vertegenwoordiger publiek

Jan Etienne

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Johan De Haes
André De Swaef

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

Inleiding

Op donderdag 11 mei 2006 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie.

Hierna volgt een uittreksel uit het voorwoord van Pierre Chevalier, voorzitter van het organisatiecomité.

Het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen heeft dit thema om diverse redenen als onderwerp van deze consensusvergadering gekozen.

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

Voor de therapeutische benadering van depressie beschikt men over velerlei middelen, waaronder de antidepressiva. De jongste jaren worden steeds meer antidepressiva voorgeschreven. In een tijdspanne van acht jaar (van 1997 tot 2004) is voor het RIZIV de kost van de antidepressiva, evenals het aantal dagelijkse dosissen (Defined Daily Dose) bijna verdubbeld: in 2004 heeft het RIZIV bijna 200 miljoen dagelijkse dosissen antidepressiva vergoed. Van de verschillende klassen van antidepressiva hebben de SSRI's, de selectieve serotonine-heropnameremmers, en sommige zogenaamde « atypische » antidepressiva de grootste stijging gekend, terwijl het verbruik van de oudere tricyclische antidepressiva niet evenredig was gedaald. Die gestegen consumptie van antidepressieve geneesmiddelen is niet typisch voor België; in het Verenigd Koninkrijk maakt het "National Institute for Clinical Excellence (NICE)" gewag van een stijging in de verkoop met 253% over de jongste tien jaar. Stemt die stijging overeen met een toename van het aantal depressieve aandoeningen die met antidepressiva worden behandeld, met een reële toename in de frequentie van die depressieve aandoeningen, met het gebruik van de antidepressiva voor andere indicaties dan de depressieve aandoeningen? Vermoedelijk ligt het antwoord in een combinatie van (op zijn minst) die drie elementen waarvan het belang onderling kan verschillen, maar het gaat slechts om hypothesen, waarbij precieze gegevens betreffende de voorschrijfindicaties ontbreken.

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

De vergadering zal in de eerste plaats worden gewijd aan de verfijning van de diagnose van depressieve stoornissen, depressies en eveneens van de epidemiologie ervan. De aanpak van depressies mag zich niet beperken tot het gebruik van antidepressiva. Het belang van die geneesmiddelen bij een tenlasteneming van zowel ambulante als in een ziekenhuis opgenomen patiënten zal nader worden toegelicht. Een eventuele verschillende aanpak naargelang van de verschillende leeftijdsgroepen van de patiënten zal worden bestudeerd.

1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditatie 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*.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 11 mei 2006. Een synthesesetext 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 consensusstekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens samengevat door de bibliografie groep en uiteengezet door 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 en aanbevelingsgraden

Niveaus van bewijskracht (Levels of evidence)

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

Niveau 2 Eén RCT van voldoende kwaliteit

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

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

Graden van aanbeveling (Grades of recommendation)

A stemt overeen met niveau 1 van bewijskracht in de literatuurstudie

B stemt overeen met niveau 2 van bewijskracht in de literatuurstudie

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

D stemt overeen met een opinie van een deskundige

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. Diagnostiek

Vraag 1

Welke kenmerken van diagnose, beloopvorm en ernst zijn voor de behandeling van depressieve stoornissen klinisch relevant?

Vraag 2

Wat zijn gevalideerde meetinstrumenten voor screening (case finding), diagnostiek en differentiële diagnostiek van depressieve stoornissen?

Vraag 3

Wat zijn gevalideerde meetinstrumenten voor de evaluatie van de ernst van depressieve stoornissen? Welke gevalideerde meetinstrumenten kunnen gebruikt worden om de effectiviteit van een behandeling te evalueren?

Welke van deze meetinstrumenten zijn bruikbaar bij het beoordelen van de noodzaak van een medicamenteuze behandeling?

Vraag 4

Is het zinvol om voor de verschillende lijnen/echelons verschillende (gevalideerde) meetinstrumenten te gebruiken?

2. Therapie

Vraag 5

Wat is de werkzaamheid (efficacy), doeltreffendheid (effectiveness) en de veiligheid van de verschillende antidepressiva bij de verschillende vormen (uitgezonderd dysthymie) en graden van ernst van depressieve stoornissen bij de **aanvangsbehandeling** in vergelijking met placebo?

Vraag 6

Wat is de werkzaamheid (efficacy), doeltreffendheid (effectiveness) en de veiligheid van de verschillende antidepressiva bij de verschillende vormen (uitgezonderd dysthymie) en graden van ernst van depressieve stoornissen bij de **aanvangsbehandeling** in vergelijking met andere behandelingsvormen?

Bijkomende vragen bij de vragen 5 en 6

- Bijzondere aspecten bij de behandeling van kinderen en adolescenten
- Bijzondere aspecten bij de behandeling van ouderen
- Vragen over de dosering
- Vragen over de behandelingsduur
- Combinatie van behandelingen
- Houding in geval een depressie niet reageert op de initiële behandeling
- Verschillen in therapie rekening houdend met de verschillende lijnen/echelons?

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

Vraag 7

Wat is de werkzaamheid (efficacy), doeltreffendheid (effectiveness) en de veiligheid van de verschillende antidepressiva bij de verschillende vormen (uitgezonderd dysthymie) en graden van ernst van depressieve stoornissen bij **hervалpreventie** in vergelijking met placebo?

Vraag 8

Wat is de werkzaamheid (efficacy), doeltreffendheid (effectiveness) en de veiligheid van de verschillende antidepressiva bij de verschillende vormen (uitgezonderd dysthymie) en graden van ernst van depressieve stoornissen bij **hervалpreventie** in vergelijking met andere behandelingen?

Bijkomende vragen bij de vragen 7 en 8

- Bijzondere aspecten bij de behandeling van kinderen en adolescenten
- Bijzondere aspecten bij de behandeling van ouderen
- Vragen over de dosering
- Vragen over de behandelingsduur
- Combinatie van behandelingen
- Houding in geval een depressie niet reageert op de initiële behandeling
- Verschillen in therapie rekening houdend met de verschillende lijnen/echelons?
- Klinisch belang van farmacologische verschillen (o.a. farmacokinetiek of dynamiek)?

Vraag 9

Wat is de werkzaamheid (efficacy), doeltreffendheid (effectiveness) en de veiligheid van de verschillende antidepressiva bij de behandeling van **dysthymie** in vergelijking met placebo?

Vraag 10

Wat is de werkzaamheid (efficacy), doeltreffendheid (effectiveness) en de veiligheid van de verschillende antidepressiva bij de behandeling van **dysthymie** in vergelijking met andere behandelingen?

Bijkomende vragen bij de vragen 9 en 10

- Bijzondere aspecten bij de behandeling van kinderen en adolescenten
- Bijzondere aspecten bij de behandeling van ouderen
- Vragen over de dosering
- Vragen over de behandelingsduur
- Combinatie van behandelingen
- Houding in geval een depressie niet reageert op de initiële behandeling
- Verschillen in therapie rekening houdend met de verschillende lijnen/echelons?
- Klinisch belang van farmacologische verschillen (o.a. farmacokinetiek of dynamiek)?

4. Lijst van gebruikte afkortingen

ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Effect
BDI	Beck Depression Inventory
CBCL	Child Behaviour Checklist
CBO	Centraal Begeleidingsorgaan voor intercollegiale toetsing, <u>nu</u> kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg (Nederland)
CDRS	Children's Depression Rating Scale
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression scale
CGI	Clinical Global Impression
CGT	Cognitieve Gedragstherapie
CIDI	Composite International Diagnostic Interview
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fourth edition, Text Revision
GAF	Global Assessment of Functioning
GDS	Geriatric Depression Scale
GP	General Practitioner
HRSD	Hamilton Rating Scale for Depression
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision
(kiddie-)SADS	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MAOI	Mono-Amine-Oxidase Inhibitor
MDI-C	Multidimensional Depression Inventory - Children
MINI	Mini International Diagnostic Interview
NHG	Nederlands HuisartsenGenootschap
NICE	National Institute for Clinical Excellence
N-R	Non Responder
PHQ	Patient Health Questionnaire
IPT	Interpersoonlijke Psychotherapie
PST	Problem Solving Therapie
QoL	Quality of Life
RCT	Randomised Controlled Trial
SCID	Structured Clinical Interview for DSM-IV
SDS	Self-Rating Depression Scale
SSRI	Selectieve Serotonine Reuptake Inhibitor
TCA	Tricyclische Antidepressiva
USPSTF	US Preventive Services Task Force

5. Overzicht van de specialiteiten

Tabel 1

werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Galenische vorm	Dosis	Posologie voor volwassenen	Verpakking	Publieks-prijs (euro)	Gemiddelde kost (euro) min dag
1. Tricyclische Antidepressiva (TCA's) en aanverwante antidepressiva, "atypisch" genoemd							
clomipramine	Anafranil	dragees	10 mg	per os:	150	9,06	0,30
		dragees	25 mg	50 - 250 mg p.d., in meerdere giften	30	3,95	0,26
		dragees	25 mg		150	18,30	0,24
		tabletten Retard, deelbaar, vertraagde afgifte	75 mg		42	16,90	0,40
		ampullen, IM-IV	25 mg/2ml	ampullen: 25 - 75 mg p.d.	10	8,79	0,88
imipramine	Tofranil	dragees	10 mg	50 - 200 mg p.d., in meerdere giften	60	2,23	0,19
		dragees	25 mg		200	9,83	0,10
nortriptyline	Nortrilen	tabletten, film-	25 mg	50 - 200 mg p.d., in meerdere giften	50	3,24	0,13
amitriptyline	Redomex	tabletten, film-	10 mg	50 - 150 mg p.d., in meerdere giften	100	3,36	0,17
		tabletten, film-	25 mg		30	2,29	0,15
		tabletten, film-	25 mg		100	6,34	0,13
		capsulen Diffucaps, vertraagde vrijstelling	25 mg		40	4,89	0,24
		capsulen Diffucaps, vertraagde vrijstelling	50 mg		40	7,96	0,20
	Tryptizol	capsulen Diffucaps, vertraagde vrijstelling	75 mg		20	5,82	0,29
		tabletten	25 mg		30	1,08	0,07
		tabletten	25 mg		100	2,87	0,06
dosulepine	Prothiaden	capsulen	25 mg	75 - 150 mg p.d., in meerdere giften	30	2,98	0,30
		capsulen	25 mg		100	8,02	0,24

werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Galenische vorm	Dosis	Posologie voor volwassenen	Verpakking	Publieks-prijs	Gemiddelde kost (euro)
		dragees	75 mg		28	6,82	0,24
doxepine	Sinequan	capsulen	25 mg	25 - 150 mg p.d., in meerdere giften	30	3,91	0,13
		capsulen	25 mg		100	11,77	0,12
		capsulen	50 mg		30	7,32	0,12
		capsulen	50 mg		100	20,62	0,10
duloxetine	Cymbalta	capsulen, maagsapresistent	60 mg	60 - 120 mg p.d.	28	44,64	1,59
mirtazapine	Doc Mirtazapine	tabletten, deelbaar	30 mg	15 - 45 mg p.d.	30	25,04	0,42
	Merck Mirtazapine	tabletten, film-	15 mg		30	17,12	0,57
		tabletten, film-	15 mg		50	25,97	0,52
		tabletten, film-	30 mg		30	26,36	0,44
		tabletten, film-	30 mg		50	37,13	0,37
		tabletten, film-	45 mg		30	29,6	0,33
		tabletten, film-	45 mg		50	43,16	0,29
	Mirtazapine Bexal	tabletten, film-	45 mg		30	28,2	0,31
	Mirtazapine EG	tabletten, deelbaar	15 mg		30	18,34	0,61
		tabletten, deelbaar	15 mg		60	25,04	0,42
		tabletten, deelbaar	30 mg		30	25,04	0,42
		tabletten, deelbaar	30 mg		60	34,74	0,29
	Mirtazapine Sandoz	tabletten, deelbaar	15 mg		30	15,12	0,50
		tabletten, deelbaar	15 mg		50	20,85	0,42
		tabletten, deelbaar	15 mg		100	35,68	0,36
		tabletten, deelbaar	30 mg		30	24,53	0,41
		tabletten, deelbaar	30 mg		50	28,23	0,28
		tabletten, deelbaar	30 mg		100	51,3	0,26
		tabletten, deelbaar	45 mg		30	28,2	0,31
	Mirtazapine Ratiopharm	tabletten, deelbaar	30 mg		30	25	0,42
		tabletten, deelbaar	30 mg		60	33,88	0,28
	Remergon	SoITab smelttabletten	15 mg		30	19,12	0,64
		SoITab smelttabletten	30 mg		30	28,53	0,48
		SoITab smelttabletten	45 mg		30	32,20	0,36
		oplossing, oraal	15 mg/ml		66 ml	28,53	0,43

werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Galenische vorm	Dosis	Posologie voor volwassenen	Verpakking	Publieksprijs	Gemiddelde kost (euro)
trazodon	Doc Trazodone	tabletten, deelbaar	100 mg	150 - 400 mg p.d., in meerdere giften	30	6,86	0,34
		tabletten, deelbaar	100 mg		90	16,50	0,28
	Trazolan	tabletten, deelbaar	100 mg		30	9,80	0,49
		tabletten, deelbaar	100 mg		90	23,56	0,39
		Retard, tabletten, gewijzigde afgifte	150 mg	1 gift voor Retard	60	23,56	0,59
	Nestrolan	tabletten, deelbaar	100 mg		30	6,86	0,34
		tabletten, deelbaar	100 mg		90	16,5	0,28
reboxetine	Edronax	tabletten, deelbaar	4 mg	8 - 10 mg p.d.	60	37,13	1,24
venlafaxine	Efexor	capsulen Exel, vertraagde vrijstelling	75 mg	75 - 150 mg p.d., in 1 gift	28	36,39	1,30
			150 mg		28	58,00	1,04
mianserine	Lerivon	tabletten	10 mg	30 - 90 mg p.d., in 1 of meerdere giften	30	4,06	0,41
		tabletten	10 mg		90	9,71	0,32
		tabletten, deelbaar	30 mg		50	14,83	0,30
			60 mg		30	17,50	0,29
maprotiline	Ludiomil	tabletten	25 mg	per os: 25 - 150 mg p.d., in 1 of meerdere giften	100	11,15	0,11
		tabletten	50 mg		30	7,32	0,12
		ampullen IV	25 mg/5ml	ampullen: 25 - 100 mg p.d.	10	5,80	0,58
flupentixol + <u>melitracen</u>	Deanxit	dragees	0,5 mg + <u>10 mg</u>	1 - 4 dragees p.d.	30	4,41	0,15
2. Selectieve Serotonine Reuptake Inhibitoren (SSRI's)							
citalopram	Cipramil	tabletten, deelbaar	20 mg	per os : 20 - 60 mg p.d., in 1 gift	28	28,41	1,01
		ampullen, infuus	40 mg / 1 ml	infuus: 20 - 60 mg p.d.	10	71,69	3,58
	Citalopram Bexal	tabletten, deelbaar	20 mg		28	19,95	0,71

werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Galenische vorm	Dosis	Posologie voor volwassenen	Verpakking	Publieks-prijs	Gemiddelde kost (euro)
		tabletten, deelbaar	20 mg		56	25,86	0,46
		tabletten, deelbaar	20 mg		100	39,56	0,40
		tabletten, deelbaar	30 mg		28	27,52	0,66
		tabletten, deelbaar	30 mg		56	37,92	0,45
		tabletten, deelbaar	30 mg		100	60,72	0,40
		tabletten, deelbaar	40 mg		28	31,26	0,56
		tabletten, deelbaar	40 mg		56	45,25	0,40
		tabletten, deelbaar	40 mg		100	73,38	0,37
		tabletten, deelbaar	60 mg		28	37,92	0,45
	Citalopram EG	tabletten, deelbaar	20 mg		28	21,26	0,76
		tabletten, deelbaar	20 mg		56	31,01	0,55
		tabletten, deelbaar	20 mg		98	47,29	0,48
	Citalopram Sandoz	tabletten, deelbaar	20 mg		28	19,95	0,71
		tabletten, deelbaar	20 mg		56	25,86	0,46
	Citalopram Teva	tabletten, deelbaar	20 mg		28	19,74	0,71
		tabletten, deelbaar	20 mg		56	24,72	0,44
	Citalopram Ratiopharm	tabletten, deelbaar	20 mg		28	20	0,71
		tabletten, deelbaar	20 mg		56	25,89	0,46
	Merck Citalopram	tabletten, deelbaar	20 mg		30	22,78	0,76
		tabletten, deelbaar	20 mg		60	32,47	0,54
		tabletten, deelbaar	40 mg		30	37,51	0,63
		tabletten, deelbaar	40 mg		60	55,67	0,46
escitalopram	Sipralaxa	tabletten, deelbaar	10 mg	10 - 20 mg p.d.	28	31,37	1,12
fluoxetine	Doc Fluoxetine	capsulen	20 mg	20 - 40 mg p.d.	28	16,58	0,59
		capsulen	20 mg		60	21,15	0,35
	Fluox	capsulen	20 mg		28	24	0,86
	Fluoxemed	capsulen	20 mg		28	14,85	0,53
		capsulen	20 mg		56	19,5	0,35
	Fluoxetine EG	capsulen	20 mg		28	22,76	0,81
		capsulen	20 mg		56	28,77	0,51
	Fluoxetine Sandoz	capsulen	20 mg		28	22,16	0,79
		capsulen	20 mg		56	28,72	0,51

werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Galenische vorm	Dosis	Posologie voor volwassenen	Verpakking	Publieks-prijs	Gemiddelde kost (euro)
	Fluoxetine Teva	capsulen	20 mg		30	15,54	0,52
	Fluoxetop	capsulen	20 mg		28	14,25	0,51
	Fluoxone	Divule, tabletten	20 mg		30	21,85	0,73
		Divule, tabletten	20 mg		100	40,00	0,40
	Fontex	capsulen	20 mg		28	26,73	0,95
		tabletten, dispergeerbaar	20 mg		28	26,73	0,95
	Merck Fluoxetine	capsulen	20 mg		28	22,16	0,79
	Prosimed	capsulen	20 mg		28	18,16	0,65
		capsulen	20 mg		56	24,13	0,43
	Prozac	capsulen	20 mg		28	26,73	0,95
		tabletten, dispergeerbaar	20 mg		28	26,73	0,95
		siroop	20 mg / 5 ml		70 ml	18,37	1,31
fluvoxamine	Floxyfral	tabletten, deelbaar	100 mg	100 - 300 mg p.d.	30	23,20	0,77
	Fluvoxamine EG	tabletten, deelbaar	100 mg		30	18,46	0,62
	Fluvoxamine Sandoz	tabletten, deelbaar	100 mg		30	18,46	0,62
	Fluvoxamine Teva	tabletten, deelbaar	100 mg		30	18,30	0,61
paroxetine	Aropax	tabletten, deelbaar	20 mg	20 - 50 mg p.d.	28	25,96	0,93
		tabletten, deelbaar	20 mg		56	35,43	0,63
		tabletten, deelbaar	30 mg		28	29,11	0,69
		siroop	10 mg / 5 ml		150 ml	14,09	0,94
	Merck Paroxetine	tabletten, deelbaar	20 mg		30	22,02	0,73
		tabletten, deelbaar	20 mg		60	29,11	0,49
		tabletten, deelbaar	30 mg		28	23,17	0,55
		tabletten, deelbaar	30 mg		56	30,95	0,37
	Paroxetine Bexal	tabletten, deelbaar	20 mg		28	20,5	0,73
		tabletten, deelbaar	20 mg		60	29,42	0,49
		tabletten, deelbaar	20 mg		100	53,96	0,54
		tabletten, deelbaar	40 mg		28	36,06	0,64
		tabletten, deelbaar	40 mg		60	54,14	0,45
		tabletten, deelbaar	40 mg		100	83,96	0,42
	Paroxetine EG	tabletten, deelbaar	20 mg		28	23,9	0,85

werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Galenische vorm	Dosis	Posologie voor volwassenen	Verpakking	Publieks-prijs	Gemiddelde kost (euro)
		tabletten, deelbaar	20 mg		56	27,36	0,49
	Paroxetine Sandoz	tabletten, deelbaar	20 mg		28	21,69	0,77
		tabletten, deelbaar	20 mg		56	27,99	0,50
	Paroxetine Teva	tabletten, deelbaar	20 mg		28	19,09	0,68
		tabletten, deelbaar	20 mg		56	25,04	0,45
	Paroxetine Topgen	tabletten, deelbaar	20 mg		28	20,4	0,73
		tabletten, deelbaar	20 mg		60	29,5	0,49
		tabletten, deelbaar	20 mg		100	54,00	0,54
	Paroxetine Ratiopharm	tabletten, deelbaar	20 mg		28	22,40	0,80
		tabletten, deelbaar	20 mg		56	28,00	0,50
	Seroxat	tabletten, deelbaar	20 mg		28	25,96	0,93
		tabletten, deelbaar	20 mg		56	35,43	0,63
		tabletten, deelbaar	30 mg		28	29,11	1,04
		siroop	10 mg / 5 ml		150 ml	14,09	0,94
sertraline	Doc Sertraline	tabletten, deelbaar	50 mg	50 - 200 mg p.d.	30	20,99	0,70
		tabletten, deelbaar	50 mg		60	30,22	0,50
		tabletten, deelbaar	100 mg		30	24,6	0,41
		tabletten, deelbaar	100 mg		60	39,7	0,33
	Merck Sertraline	tabletten, deelbaar	50 mg		30	18,99	0,63
		tabletten, deelbaar	50 mg		60	30,26	0,50
		tabletten, deelbaar	100 mg		30	22,6	0,38
		tabletten, deelbaar	100 mg		60	39,7	0,33
	Serlain	tabletten, deelbaar	50 mg		30	20,99	0,70
		tabletten, deelbaar	50 mg		60	32,26	0,54
		tabletten	100 mg		30	24,6	0,41
		orale oplossing	20 mg / 1 ml		60 ml	19,34	0,97
	Sertraline Bexal	tabletten, deelbaar	50 mg		30	19,99	0,67
		tabletten, deelbaar	100 mg		30	23,60	0,39
	Sertraline EG	tabletten, deelbaar	50 mg		30	20,18	0,67
		tabletten, deelbaar	50 mg		60	24,98	0,42

werkzaam bestanddeel	Specialiteit	Galenische vorm	Dosis	Posologie voor volwassenen	Verpakking	Publieksprijs	Gemiddelde kost (euro)
		tabletten, deelbaar	100 mg		30	23,62	0,39
		tabletten, deelbaar	100 mg		60	38,1	0,32
	Setraline Ratiopharm	tabletten, deelbaar	50 mg		30	18,89	0,63
		tabletten, deelbaar	50 mg		60	29,03	0,48
3. Sint-Janskruid							
Hypericum extract	Hyperiplant	tabletten	300 mg	900 mg p.d., in meerdere giften	90	21,70	0,72
	Milperinol	capsulen	300 mg		60	14,00	0,70
	Perika	tabletten	300 mg		60	14,00	0,70
4. mono-amine-oxidase inhibitoren (MAOI)							
moclobemide	Aurorix	tabletten, deelbaar	150 mg	150 - 600 mg p.d., in 2 giften	100	43,51	0,44
	Merck Moclobemide	tabletten, deelbaar	150 mg		100	33,14	0,33
	Moclobemide Bexal	tabletten, deelbaar	150 mg		30	11,32	0,38
		tabletten, deelbaar	150 mg		100	30,72	0,31
fenzine	Nardelzine	dragees	15 mg	45 - 60 mg p.d., in 3 giften	100	33,48	1,00
5. lithiumzouten							
lithiumcarbonaat	Camcolit	tabletten, deelbaar	400 mg	400 - 2000 mg p.d., in meerdere giften	100	6,84	0,07
	Maniprex	dragees	250 mg		100	4,7	0,08
		tabletten, deelbaar	500 mg		50	4,7	0,08
	Priadel	tabletten, deelbaar, vertraagde vrijstelling	400 mg		100	10,93	0,11

6. Definities

Incidentie:²

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 als 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:³

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 gezondheidsgelateerde 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.

Sensitiviteit(= aantonen)

De sensitiviteit (gevoeligheid) van een test is de proportie van werkelijk zieken in de populatie bij wie een positief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle zieke personen). Een test met een hoge sensitiviteit detecteert een hoge proportie van werkelijk zieke personen.

Specificiteit(=uitsluiten)

De specificiteit van een test is de proportie van personen in de populatie die de ziekte niet hebben en bij wie een negatief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle personen die de ziekte niet hebben). Een test met een hoge specificiteit geeft weinig fout-positieve resultaten.

² Bron: van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001

³ Bron: van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001

Comorbiditeit

Andere ziektes of gezondheidsproblemen die aanwezig zijn bij de patiënt naast de aandoening die wordt bestudeerd.

Screening

Dit is de activiteit waarbij men tracht een niet eerder gediagnosticeerd gezondheidsprobleem of risicofactor bij een persoon of in een populatie te identificeren. Men maakt hierbij gebruik van testen of andere methoden die een onderscheid kunnen maken tussen personen die het betreffende probleem hebben of een groot risico lopen en personen die het probleem niet hebben. Bij 'mass screening' is de screening gericht op een gehele populatie. Bij 'selectieve screening' screent men alleen bepaalde (hooger)risico groepen in een populatie.

Case finding

Het aanbieden van een klinisch of diagnostisch onderzoek of een vragenlijst ter vroegtijdige opsporing van een behandelbare aandoening aan patiënten die hun arts bezoeken voor een andere reden. Dit is niet gelijk aan screening, waar men een gehele (sub)populatie onderzoekt.

Besluiten

De jury is, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 11 mei 2006 en na beraadslaging, tot een aantal besluiten gekomen. Tijdens al haar werkzaamheden werd de jury echter ook voortdurend geconfronteerd met ernstige bedenkingen in verband met de beperktheid van de inzichten in deze problematiek. Dit bleek zowel uit de literatuurstudie en de uiteenzettingen van de deskundigen als uit de eigen professionele ervaringen en inzichten van de juryleden. De draagwijdte van deze bedenkingen werpt volgens de jury een ernstige schaduw over de besluiten die hierna geformuleerd worden. De jury acht het dan ook noodzakelijk deze kritische bedenkingen vooraf te formuleren.

Overwegingen

Tijdens de werkzaamheden bleek voortdurend dat depressie een vaag gedefinieerd begrip is met een geringe voorspellende validiteit. van Praag schetst hoe depressie veel meer omvat dan één enkele ziekte-entiteit. In zijn visie kan depressie in de hiërarchie van ziekteconcepten vergeleken worden met het niveau van 'longziekte' of 'hartziekte'. Deze laatste staan veel hoger in de hiërarchie van de concepten dan bijvoorbeeld een 'lobaire Pneumococcon pneumoniae', die in vergelijking zeer laag in deze hiërarchie staat. Hoe lager een concept geklasseerd staat, des te nauwkeuriger de indicatie van een bepaalde therapie doorgaans is. Een therapeutisch beleid voor 'een longziekte' is veel moeilijker hanterbaar dan een beleid voor een 'Pneumococcon pneumoniae'. De jury kan zich gedeeltelijk vinden in deze visie. Ook in de literatuur is het dikwijls onduidelijk welk niveau van ziekteconcept gehanteerd wordt. Concepten als stemmingsstoornissen, matige, ernstige en lichte depressie en andere, worden vaak door elkaar gebruikt zonder verdere nuancering of afbakening ten opzichte van elkaar. Comorbiditeit is in de pathologie van depressie nochtans zeer complex. Het bemoeilijkt de diagnose en maakt het bijzonder moeilijk de therapeutische respons goed te evalueren. Bij consultaties in de eerste lijn voor somatische ziekten met een mogelijke depressieve comorbiditeit speelt bovendien het fenomeen van 'competing demands'. De klacht of aandoening die het meest in het oog springt en het ernstigst lijkt, gaat daarbij met de meeste aandacht lopen. Tijdens de behandeling en begeleiding van de somatische aandoening klaart de depressie in een aantal gevallen tegelijk mee op. De patiënt is dan geholpen zonder dat er ooit een vermoeden was van depressie of er een diagnose werd gesteld.

Ook is de grens tussen depressie en aanpalende fenomenen, zoals een bezwaard gemoed door levensproblemen, slecht gemarkeerd. Het is onduidelijk waar bekommering ophoudt en de depressie begint. Dit vormt een ernstig probleem om de waarde van onderzoeken juist in te schatten (van Praag).

Het ontbreken van duidelijk afgelijnde ziekteconcepten en een bijhorende hiërarchie belet niet dat artsen zich in de praktijk betrokken en uitgedaagd voelen om patiënten te behandelen die zich bij hen aanbieden met een ernstige pathologie die tot het uitgebreide concept 'depressie' lijkt te behoren. Het ontbreken van een helder en valabel conceptueel kader werpt natuurlijk vragen op over de adequaatheid van deze behandeling.

Er is te weinig informatie beschikbaar over de wijze waarop 'depressies' verlopen (er zijn hiervoor geen instrumenten beschikbaar). Ook over de ernst van depressies blijft nog veel onbekend. Dit maakt het erg moeilijk om met een zekere graad van betrouwbaarheid, uitspraken te doen.

De relevantie van het begrip 'ernst' en de wijze waarop het gehanteerd wordt, is vaak vaag tot zelfs niet omschreven. Het begrip 'ernst' moet behalve globaal ook per ziekteverschijnsel (= symptoom?) worden beoordeeld en de criteria moeten helder worden geëxpliciteerd. Dit is geen geringe opgave, maar een noodzakelijke.

Een veel gebruikt instrument, zoals de Hamiltonschaal, zegt wel iets over de ernst van depressies, maar deze schaal is ontwikkeld binnen een bepaalde cultuur, de Anglo-Saxisch-Amerikaanse, en de relevantie voor andere culturen, zoals bijvoorbeeld moslimgemeenschappen in België, en bruikbaarheid op diverse echelons is nog onvoldoende onderzocht. Het bestaan van een groot aantal diagnos-

tische schalen en het ontbreken van een consensus over het instrument dat bij voorkeur gehanteerd dient te worden, illustreert verder de diagnostische onzekerheid die er over deze pathologie heerst. Het bemoeilijkt tevens de interpretatie van de noodzaak van therapie en de balans tussen positieve en negatieve effecten van de hulpverlening.

Symptomen zouden gewogen moeten worden. Bepaalde symptomen leggen meer gewicht in de schaal dan andere. Het wegen van symptomen is een proces dat in de psychiatrische problematiek schromelijk is verwaarloosd, zo stelt van Praag.

Het is voor de jury onmogelijk om de bovenstaande bezwarende overwegingen van een oplossing te voorzien. Tegelijk meent de jury dat we ook naar de praktijk moeten kijken en de practicus niet van zijn instrumenten mogen beroven zonder een uitweg te voorzien, hoe voorlopig en gebrekkig deze ook mag zijn. Wanneer we kijken naar een veel gebruikt instrument zoals de DSM-IV kunnen we vanuit de voorgaande overwegingen stellen dat de puur beschrijvende criteria van DSM-IV minstens dienen ingebed te worden in een klinisch gesprek, een onderzoek en een observatie waarbij de geschiedenis en het verhaal van de patiënt centraal staan. De patiënt moet binnen zijn context bekeken worden en de arts moet zijn blikveld verruimen naar de omgeving van de patiënt. De relatie arts-patiënt-omgeving staat hierbij centraal. Deze manier van benaderen kan een antwoord zijn op de reflecties over 'ernst' en 'wegen van symptomen' en helpen om een juiste inschatting te maken van de 'impact', de nood aan het stellen van de diagnose en al dan niet behandelen en een juiste keuze te maken op welke manier.

Diverse deskundigen merken tijdens hun voordrachten op dat twee zeer eenvoudige vragen een belangrijke bijdrage kunnen leveren in een eerste peiling tijdens de consultatie naar een mogelijk depressieve problematiek bij de patiënt.

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

Een derde bijkomende vraag "wenst u geholpen te worden?" verhoogt de specificiteit.

Bij kinderen met een mogelijk depressieve problematiek moet de arts in de mate van het mogelijke ook de familie, en dan vooral de ouders en andere betekenisvolle personen uit de omgeving, waaronder bijvoorbeeld leerkrachten bevragen om zich een beeld te kunnen vormen van de ernst van de problematiek. Dit breder blikveld kan ook bij volwassenen nuttig zijn mits toestemming van de patiënt.

Bij bejaarden kunnen diverse factoren de diagnose van depressie aanzienlijk bemoeilijken.

Bijkomende vaststellingen

Er bestaan ernstige vragen over de accuraatheid van de prevalentie- of incidentiecijfers die naar voren geschoven worden. De jury heeft nergens een antwoord gevonden op de vraag hoe groot de groep kan zijn van individuen die geen hulp zoekt. Hooguit kunnen ruwe schattingen gemaakt worden over het voorkomen van depressieve stoornissen binnen een populatie. Voor de beschikbare cijfers in de literatuur is het ook niet altijd duidelijk of ze betrekking hebben op de totale populatie of enkel op de groep die een beroep doet op hulpverlening.

Er zijn belangrijke visieverschillen tussen de eerste- en de tweedelijnhulpverlening. Deze zijn voor een groot deel het gevolg van de gepercipieerde prognose voor depressieve aandoeningen die voor een open bevolking in de eerste lijn veel gunstiger lijkt te zijn dan voor de populatie in de tweede lijn. Deze visieverschillen zijn ook afhankelijk van de organisatie van de gezondheidszorg in de betrokken cultuur of regio.

Bij de diagnostiek en de inschatting van de ernst van depressie en depressieve stoornissen is subjectiviteit vanwege de hulpverlener een onvermijdelijke factor waarmee rekening moet gehouden worden. De persoonlijkheid, maar ook de sociale en culturele achtergrond, spelen hierbij een rol. Het feit dat depressie in de cultuur van een aantal immigrantengroepen niet erkend en onbespreekbaar is, vormt hiervan een treffende illustratie. De diagnostische- en evaluatie-instrumenten zijn met andere woorden

hooguit een hulp in de analyse van de depressieve problematiek die zich met de patiënt aanbiedt, maar ze zijn niet onfeilbaar. Ze dienen steeds met de nodige reserves gehanteerd te worden.

1. Kenmerken van diagnose, beloopvorm en ernst

1.1. Diagnostiek

Er is weinig twijfel over de noodzaak van herkenning en behandeling van ernstige depressieve stoornissen.

Ook huisartsen hebben doorgaans geen moeite met het herkennen van ernstige vormen van depressie. Het probleem (als het dat is) zit aan de lichtere kant van het spectrum, bij mildere vormen van depressie die in de huisartsenpraktijk veel vaker voorkomen dan ernstige depressies met vitale kenmerken.

Een klinisch relevante depressie waarvoor het bewijs bestaat dat zonder behandeling het probleem blijft bestaan, is niet hetzelfde als positief scoren op een vragenlijst. Opsporing aan de hand van vragenlijsten of classificaties is alleen zinvol als het consequenties heeft voor de aanpak van het probleem. In de discussie over de prognose van depressie is het tevens belangrijk dat men zich afvraagt of iedereen die aan de criteria van de DSM-IV voldoet (d.w.z. het juiste aantal symptomen heeft) altijd beter af is wanneer er een formele diagnose van de 'ziekte depressie' gesteld wordt.

Men kan zich afvragen of verschillende criteria binnen de DSM-IV wel correct zijn? De DSM-IV hanteert een aantal somatische factoren, zoals slapen, eten en vermoeidheid die ook bij veel andere aandoeningen voorkomen, zodat men gemakkelijk tot de criteria van depressie kan komen bij aandoeningen zoals bijvoorbeeld diabetes of slaapapneu. Ook de grens tussen angststoornissen en depressie is op deze schalen zeer moeilijk te trekken. Of zijn angststoornissen en depressie verschillende uitingen van een ander onderliggend probleem?

Ook de kenmerkende schommelingen in een depressie-episode kunnen er oorzaak van zijn dat een schaal een verkeerd beeld geeft en daardoor een depressie niet correct vastgesteld wordt: schalen invullen op diverse tijdstippen kan de foutmarge verkleinen.

Een laatste opmerking: de bestaande schalen (DSM, Hamilton e.a.) werden nooit gevalideerd voor de eerstelijnsgezondheidszorg. Voorzichtigheid blijft dus geboden en het is de vraag in welke mate de criteria uit specialistische zorg zomaar geëxtrapolerd mogen worden gezien de duidelijke verschillende populaties in de eerste en de tweede lijn. Ook zijn schalen niet universeel toepasbaar over verschillende culturen heen voor een aandoening waarvan de interpretatie sterk cultureel bepaald is.

1.2. Onderdiagnostiek

In de eerste lijn dienen patiënten zich aan met een breed en ongedifferentieerd geheel van klachten en problemen. Om een goed idee te krijgen van waar het bij veronderstelde onderdiagnostiek in de eerste lijn om gaat maar ook in het kader van wellicht onterecht als depressie gelabelde symptomen, moet men de diagnostiek in de eerste lijn onder de loep nemen.

Een deel van de mensen die aan diagnostische criteria voldoen, zoeken geen medische hulp. In deze gevallen is er geen sprake van onderdiagnostiek in de eerste lijn.

In de meeste gevallen is een gedeprimeerde stemming c.q. depressie niet los te denken van psycho-traumatische gebeurtenissen of situaties en/of primair innerlijke conflicten, gekoppeld aan persoonlijkheidsvariabelen die interfereren met het vermogen de opgeroepen spanningen adequaat te verwerken. Dergelijke stresstoestanden brengen iemand in mineur, kortdurend, gedurende langere of gedurende lange tijd. Daar blijft het gewoonlijk niet bij. De eetlust neemt af, vaak ook de libido, de slaap raakt verstoord, plezier in en concentratie op het werk lijden, van levenslust is weinig meer te bespeuren, prikkelbaarheid kan de omgang met anderen in de weg staan. Zo iemand heeft ernstige zorgen,

maar de klachtenreeks is niet te onderscheiden van die bij een (subsyndromale) depressie. (van Praag)

1.3. Beïnvloedende elementen bij het niet stellen van een diagnose of niet instellen van een therapie

1.3.1. De patiënt

In de discussie rondom herkenning en behandeling van depressie in de eerste lijn wordt meestal de rol van artsen besproken. De rol van de patiënt blijft veelal buiten beschouwing terwijl deze toch van wezenlijk belang is. Wanneer immers in de tweede lijn een depressie wordt gediagnosticeerd, zijn de klachten al door de arts en de patiënt als een psychisch probleem geïdentificeerd en heeft de patiënt aanvaard dat hiervoor verwijzing en/of behandeling nodig is.

De situatie in de eerste lijn is totaal anders. Als er al hulp wordt ingeroepen - en er bestaan grote verschillen in hoe gemakkelijk dat wordt gedaan - is ook de mate waarin patiënten gediend zijn van inmenging in zaken die zij niet zelf aan de orde stellen, niet voor iedereen hetzelfde. Veel patiënten wensen niet gelabeld te worden met psychische klachten. Patiënten hebben hun autonomie en het is nog maar de vraag of daarin moet worden ingegrepen via een actief opsporingsbeleid en (gedwongen) behandeling. Bij ernstige vitale depressies zou de huisarts misschien tegen deze autonomie in moeten gaan omdat het in dit geval een aantal patiënten aan initiatief ontbreekt om klachten aan de orde te stellen. Behandeling is in deze gevallen bovendien waarschijnlijk echt nodig en effectief. Dit betreft in de huisartspraktijk echter slechts een klein deel van alle depressies. Juist bij patiënten met vage of somatisch gepresenteerde klachten wordt zowel door de huisarts als door de patiënt zelf, aanwezigheid van psychoproblematiek over het hoofd gezien of zelfs ontkend. Zelfs als de huisarts klachten als psychisch meent te herkennen, kan de volgende stap alleen worden gezet als de patiënt bereid is deze te accepteren. Zolang er geen overeenstemming bestaat over de aard van de klachten, is een patiënt niet toegankelijk voor een specifieke daarop gerichte behandeling en zal de diagnostiek van de huisarts weinig positieve gevolgen hebben.

1.3.2. De arts

De persoonlijke ervaring en beleving, de gevoeligheid voor menselijk lijden, de psychologische vorming, de stijl van communicatie en consultvoering, de leeftijd van de patiënt en het omgaan met patiënten die frequent consulteren met wisselende en vage somatische of functionele klachten, het 'tussen de regels' herkennen van depressieve kenmerken, zijn allemaal factoren die bepalen hoe adequaat een diagnose depressie zal gesteld worden. Overigens is het dan wel belangrijk de juiste soort behandeling in te stellen. Er is immers nog heel weinig tot geen bewijs dat wanneer psychosociale omstandigheden ongunstig blijven, antidepressiva bij deze patiënten in de eerste lijn werkzaam zijn. Hier zijn waarschijnlijk andere vormen van behandeling, zoals cognitieve gedragstherapie (CGT) en problem solving therapy (PST) meer aangewezen. In consulten wegens (ernstige en/of chronische) somatische ziekten en comorbiditeit met depressie speelt nog iets anders. Klinkman noemt dit het fenomeen van 'competing demands in primary care'. In consulten in de huisartspraktijk krijgt het probleem met de grootste zwaarte de aandacht. Bij een ernstige of chronische ziekte is de kans groot dat deze de aandacht zo opeist dat een eveneens aanwezige depressie onbesproken en ongedetecteerd blijft. Ook hier dient men zich wel de vraag te stellen, welke behandeling hier het beste is. Leren omgaan met bijvoorbeeld een dergelijke ingrijpende somatische ziekte kan voor veel patiënten wellicht een effectievere strategie zijn dan het geven van medicatie.

Het is noodzakelijk hierbij het belang van de kwaliteit van de consultvoering en de anamnese te onderstrepen. Dit is de basis voor een correcte diagnose van depressie en voor het opsporen van belangrijke psychosociale factoren. Het is de enige manier om de persoonlijkheid van de patiënt te evalueren en zo een goede therapeutische relatie op te bouwen.

In de courante praktijk worden vragenlijsten weinig gebruikt, niettegenstaande het aangetoond is dat goede screening het opnemen van de zorg voor deze patiënten kan verbeteren wanneer dit gevolgd wordt door een adequate zorg.

De huisarts overweegt een depressieve stoornis wanneer de patiënt:

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

Bij volgende patiënten is de kans op de aanwezigheid van een depressieve stoornis vergroot:

- patiënten met een depressieve stoornis of zelfmoordpogingen in de voorgeschiedenis
- patiënten met eerstegraads familieleden met een depressieve stoornis of zelfmoordpogingen
- patiënten met een ernstige lichamelijke ziekte
- patiënten met angst- of paniekstoornissen
- patiënten met alcohol- of drugsproblemen

Opmerking van de jury

De jury stelt vast dat de literatuurstudie onvoldoende gegevens bevat over bestaande meetinstrumenten en hun psychometrische eigenschappen (validiteit, betrouwbaarheid, standaardisering, normering voor verschillende populaties) om de vragen 2, 3 en 4 volledig te kunnen beantwoorden.

Dit neemt niet weg dat de jury een poging heeft ondernomen om op deze vragen te antwoorden en om richtlijnen over het gebruik van meetinstrumenten te formuleren.

De jury wenst te benadrukken dat deze richtlijnen gebaseerd zijn op een consensus en niet op basis van gevalideerde wetenschappelijke literatuur.

De meetinstrumenten die hierna vermeld worden zijn die instrumenten waarvan de testpsychologische eigenschappen (zoals validiteit en betrouwbaarheid) onderzocht en goed bevonden zijn voor Belgische Nederlandstalige en Franstalige populaties.

In de bijlagen zit een lijst van psychodiagnostische instrumenten met hun referenties, geordend in tabelvorm per leeftijdscategorie.

2. Gevalideerde meetinstrumenten voor screening, diagnostiek en differentiële diagnostiek

2.1. Screening – case-finding

Er bestaat altijd veel verwarring over de begrippen “screening” en “case-finding”.

Screening is de activiteit waarbij men tracht een niet eerder gediagnosticeerd gezondheidsprobleem of risicofactor bij een persoon of in een populatie te identificeren. Men maakt hierbij gebruik van testen of andere methoden die een onderscheid kunnen maken tussen personen die het betreffende probleem hebben of een groot risico lopen en personen die het probleem niet hebben. Bij “mass screening” is de screening gericht op een gehele populatie. Bij “selectieve screening” screent men alleen bepaalde (hoogrisico)groepen in een populatie.

De jury heeft hier haar bedenkingen betreffende het ethische aspect : niet alle mensen wensen gelabeld te worden met psychische klachten.

Om te beslissen over de zinvolheid van een screeningsprocedure kunnen de criteria van Wilson en Jungner (1968) gehanteerd worden. (zie bijlage 1)

Case-finding is het aanbieden van een klinisch of diagnostisch onderzoek of een vragenlijst ter vroegtijdige opsporing van een behandelbare aandoening aan patiënten die hun arts bezoeken voor een andere reden. Dit is niet gelijk aan screening, waarbij men een gehele (sub)populatie onderzoekt.

De US Preventive Services Task Force (USPSTF) adviseert screening / case finding bij volwassenen in de klinische praktijk wanneer men een juiste diagnose kan stellen, wanneer er een effectieve behandeling bestaat en als er mogelijkheid is tot follow up. De USPSTF stelt daarentegen dat er onvoldoende evidentie is om screening / case finding te doen bij kinderen en adolescenten.

De volgende lijst van indicaties voor verdere exploratie werd opgesteld door de USPSTF :

- spontane of gerapporteerde depressieve klachten of geobserveerde depressieve signalen
- chronische somatische klachten, in het bijzonder chronische pijn
- moeheid of slaapproblemen
- middelenmisbruik
- ouderlingen
- sociaal isolement
- existentiële veranderingen
- financiële moeilijkheden
- zwangerschap en post-partum
- libidoverlies
- obesitas
- twee of meer chronische ziekten
- familiegeschiedenis van depressie

Deze opsomming staat niet in volgorde van belangrijkheid en is niet exhaustief.

Wanneer de arts een depressie vermoedt, kan hij een snelle herkenningstest doen aan de hand van de volgende twee vragen :

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

Een derde bijkomende vraag verhoogt de specificiteit :

- Wenst u geholpen te worden ?

Met deze drie vragen heeft men een goede sensitiviteit én een goede specificiteit om een depressie te detecteren.

2.2. Diagnose en differentiële diagnostiek

Men kan de diagnose van depressie stellen aan de hand van de DSM-IV-TR criteria (zie bijlage 2). Er bestaat ook de ICD-10 classificatie (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 10th Revision) van de Wereldgezondheidsorganisatie die grotendeels met de DSM-IV-TR overeenkomt. In het algemeen wordt de voorkeur gegeven aan de DSM-IV-TR.

Zoals het in de inleiding van deze tekst al werd vermeld, gaat het hier om classificatiesystemen met een beschrijving van ziektebeelden. Dit heeft zijn beperkingen en daarom is het noodzakelijk dat deze instrumenten worden gebruikt als onderdeel van een klinisch gesprek met aandacht voor de geschiedenis en het verhaal van de patiënt en zijn omgeving.

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

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

3. Gevalideerde meetinstrumenten voor de evaluatie van de ernst

3.1. Inleiding

In wat volgt worden de in ons land meest gebruikte instrumenten voor de beoordeling van de aanwezigheid en de ernst van depressie aangegeven. Het gaat in alle gevallen over internationaal gebruikte instrumenten die naar het Nederlands en het Frans vertaald zijn en waarvan vervolgens de testpsychologische karakteristieken opnieuw zijn gecontroleerd en, indien nodig, verbeterd. Een Duitse vertaling werd niet beoordeeld. Dit overzicht is niet volledig aangezien we enkel die instrumenten vermelden die door de experts in hun rapport zijn opgenomen. Daardoor kunnen we dus geen instrumenten voor kinderen en adolescenten vermelden. Ook voor deze populaties bestaan uiteraard goede instrumenten in beide talen. Hierover kan men informatie bekomen bij specialisten in de klinische psychodiagnostiek bij kinderen en adolescenten. Ter informatie hebben we de belangrijkste schalen toegevoegd in de tabel in de bijlage 3.

Er bestaan veel meetinstrumenten om een depressieve toestand te evalueren. De meest gebruikte instrumenten voor volwassenen zijn de Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), de Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) en de Beck Depression Inventory (BDI). De MADRS wordt meer gebruikt in de Europese context en de HRSD meer in de Angelsaksische. De Nederlandstalige en Franstalige versie van beide instrumenten zijn gecontroleerd en bevredigend bevonden.

Bij voorkeur wordt er een schaal gebruikt die in overeenstemming is met de diagnostische criteria van de DSM-IV-TR. Geen enkele schaal is echt superieur, maar het is belangrijk om de verschillen tussen al deze meetinstrumenten goed te kennen om precies te weten wat men uit de resultaten kan besluiten.

Meetinstrumenten zijn enkel hulpmiddelen bij de diagnose en de therapie. Zij moeten goed gekend zijn en consequent gebruikt worden.

3.2. Montgomery Asberg Depression Rating Scale – MADRS

Dit instrument bestaat uit een klinisch interview dat evolueert van brede, open vragen over symptomen naar meer gedetailleerde vragen die een precieze scoring van de ernst mogelijk maken. Er zijn 10 zeer toegankelijke, in omgangstaal gestelde items, die elk op een 7-puntenschaal worden gescoord.

Deze schaal wordt veel gebruikt in klinische studies. Ze is redelijk eenvoudig en snel uit te voeren.

3.3. Hamilton Rating Scale for Depression – HRSD

Dit is een semi-gestructureerd interview waarmee gepeild wordt naar de mate van aanwezigheid van 21 symptomen op een drie of vijf puntenschaal. De 17 eerste items bevatten symptomen die vaak voorkomen bij depressieve patiënten. De 4 extra items (dagschommelingen, depersonalisatie en derealisatie, achterdocht en obsessieve-compulsieve stoornissen) komen minder vaak voor maar zijn typisch voor bepaalde vormen van depressie. De hoogste score hoort bij het meest depressieve antwoord. Slechts één antwoord per item is toegestaan. Optellen van de itemscores leidt tot een totaalscore die ligt tussen nul en 67. Hoe hoger de score, hoe ernstiger de depressie.

Het afnemen van deze test neemt 15 tot 30 minuten in beslag. Deze schaal is niet geschikt voor psychotische of seizoensgebonden depressies. Men kan er ook geen differentieel diagnose mee stellen.

3.4. Beck Depression Inventory – BDI

Dit is een schriftelijke zelfbeoordelingsvragenlijst bestaande uit 21 items met telkens vier antwoordmogelijkheden. Er worden steeds vier, naar ernst gerangschikte, uitspraken gedaan die verschillende uitingen van depressie weergeven. De meeste vragen peilen naar de cognities van de patiënt. Daarnaast zijn er ook vragen over de negatieve symptomen van de patiënt, over de stemming, over het sociale functioneren en over de mate waarin de patiënt prikkelbaar is. De antwoordmogelijkheden zijn gerangschikt naar ernst met bijbehorende scores van nul (minst depressief) tot drie (meest depressief).

Het is een schaal die de subjectieve aspecten van een depressie tracht te evalueren. De test-herstest betrouwbaarheid is variabel en afhankelijk van het tijdsinterval tussen twee testafnames. Het is ook niet mogelijk om aan de hand van deze test het zelfmoordrisico te evalueren. De test wordt goed geaccepteerd door de patiënt en vraagt weinig tijd.

3.5. Effectiviteit van de behandeling

Om de effectiviteit van de behandeling te evalueren kunnen we op dezelfde manier te werk gaan als bij de diagnose. Dit wil zeggen : het klinisch onderzoek en onderhoud met de patiënt, de criteria van de DSM-IV en het gebruiken van de meetinstrumenten zoals hierboven beschreven.

3.6. Noodzaak van een medicamenteuze behandeling

De ernst van de depressie kan niet het enige criterium zijn om te beslissen tot een medicamenteuze behandeling. Het spreekt vanzelf dat bij een ernstige depressie met psychotische kenmerken een medicamenteuze behandeling noodzakelijk is. Maar de etiologie (sterke psychogenie, ernstige psychosociale factoren) speelt ook een belangrijke rol. Afhankelijk van de analyse over de etiologie van de depressieve stoornis dient het behandelplan in te gaan op de meest belangrijke oorzaken. Hierbij kan het gaan over variabelen van het persoonlijk, sociaal of lichamelijk functioneren.

4. Is het zinvol om voor de verschillende lijnen/echelons verschillende (gevalideerde) meetinstrumenten te gebruiken?

De jury beschikt over onvoldoende gegevens om op deze vraag te kunnen antwoorden. Wat hierna volgt heeft de jury kunnen distilleren uit de literatuurstudie en de voordrachten van de experts.

4.1. 1e lijn: huisartsgeneeskunde, spoedgevallendiensten, niet-psychiatrische diensten in algemene ziekenhuizen

De eerste lijn kampt zeer vaak met een beperking van inzetbare middelen, tijdsgebrek en weinig tot geen ondersteuning door paramedici.

Daarnaast wordt de arts frequent geconfronteerd met mineure depressies en met patiënten met vage of wisselende klachten ("frequent attenders"). Er bestaan verschillende risicofactoren voor depressie (vrouw zijn, werkloos zijn, chronische ziekte, familiale belasting, ...), maar deze zijn erg onnauwkeurig om depressieve van niet-depressieve patiënten te onderscheiden.

In de eerste lijn dienen patiënten zich aan met een breed en ongedifferentieerd geheel van klachten en problemen. Telkens zijn er verschillen in attitude en zorgvraag. Daarom kan het zinvol zijn om in de eerste lijn depressieve patiënten op te sporen. De US Preventive Services Task Force adviseert om depressieve patiënten in de eerste lijn op te sporen indien de mogelijkheid tot diagnose, behandeling en follow-up aanwezig is. Uit verschillende studies blijkt dat deze voorwaarden noodzakelijk zijn voor een zinvolle opsporing in de eerste lijn.

In de eerste lijn kan de Patient Health Questionnaire (PHQ) (zie bijlage 4) een handig instrument zijn voor een snelle detectie van depressie. Aan de hand van deze test kan men een klinisch significante depressie uitsluiten of aantonen. Het is evenwel onmogelijk om met deze test de ernst van de depressie te evalueren.

De PHQ is een vragenlijst die men aan de patiënt kan meegeven, het is niet noodzakelijk deze test tijdens het consult in te vullen.

Voor geriatrische patiënten bestaan aparte schalen : de Geriatric Depression Scale (GDS), de Center for Epidemiological Studies Depression scale (CES-D) en de SelfCARE (D). Deze drie schalen zijn kwalitatief evenwaardig en gemakkelijk te gebruiken in de eerste lijn. Wat betreft de differentiaal diagnose tussen beginnende dementie en mineure depressie is meer onderzoek noodzakelijk.

4.2. Diagnostiek in de 2e lijn

In de 2^e lijn worden vooral de Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID), de Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) en de Composite International Diagnostic Interview (CIDI) gebruikt. Deze meetinstrumenten worden gebruikt om de psychische stoornis te kunnen classificeren in een diagnostisch systeem waarbij dan ook de differentiaal diagnostiek gebeurt en bijkomende stoornissen worden nagevraagd. Wanneer de diagnose eenmaal gesteld is, kan vervolgens worden gekeken naar het beloop en de ernst van de stoornis.

Deze testen worden ook dikwijls gebruikt in wetenschappelijk onderzoek.

SCID : Deze lijst is bedoeld voor de precieze classificatie van de belangrijkste psychische stoornissen. De SCID heeft een lange afdurenduur : 60 tot 90 minuten. In de dagelijkse praktijk wordt de SCID daarom alleen toegepast in bijzondere situaties in gespecialiseerde centra en bij wetenschappelijk onderzoek.

MINI : Deze lijst is bedoeld voor de classificatie van de belangrijkste psychische stoornissen volgens de DSM-IV en de ICD-10 door een clinicus. De MINI kan in ongeveer 15 tot 30 minuten worden afgenomen. De uitkomsten zijn iets globaler dan van de SCID.

CIDI : Deze lijst is bedoeld voor het classificeren van psychische stoornissen. Afnameduur bedraagt ongeveer 60 minuten. De CIDI kan worden afgenomen door getrainde leken die geen klinici zijn en wordt daarom vooral toegepast in bevolkingsstudies.

Voor kinderen bestaan aparte meetinstrumenten: de Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children (Kiddie-SADS) en de Child Behavior Checklist (CBCL).

4.3. Inschatten van graad van ernst

4.3.1. Inschatten van graad van ernst in de eerste lijn

Er zijn verschillende testen waarmee men kan trachten de graad van ernst van een depressie te evalueren en die bruikbaar zijn in de eerste lijn:

- De Beck Depression Inventory of BDI. (zie 3.4.)
- De Self Rating Depression Scale (SDS) van Zung. Dit is een zelfbeoordelingsvragenlijst waarbij aan de patiënt gevraagd wordt om een oordeel te geven over de symptomen die hij of zij ervaart. De lijst bevat 20 vragen over symptomen die gescoord worden op een puntschaal. Voor patiënten met ernstige depressies zou deze test minder geschikt zijn.
- De Global Assessment of Functioning of GAF-score is een maat waarmee het psychisch, sociaal en beroepsmatig functioneren van een persoon wordt aangeduid in de vorm van een score van 0 tot 100.
- Clinical Global Impression (CGI). Met deze schaal scoort de arts de verbetering van de klinische toestand van de patiënt als gevolg van een behandeling.

Voor kinderen kan men gebruik maken van

- CDR-R (Children's Depression Rating scale)
- CDI (Child Depression Inventory)
- MDI-C (Multidimensional Depression Inventory – Children)

Voor adolescenten gebruikt men eerder de Hamilton Rating Scale for Depression

4.3.2. Inschatten van graad van ernst in de 2e lijn

Hier worden dezelfde schalen gebruikt als in de eerste lijn met daarbij ook nog de Montgomery Asberg Depression Rating Scale (zie 3.2.).

4.4. Andere doelstellingen in de 2e lijn

In de 2e lijn worden meetinstrumenten gebruikt voor het opvolgen van studies en effecten van interventies.

VOORAFGAANDE OPMERKING

De jury wenst vooraleer over te gaan tot het beantwoorden van de vragen 5 tot en met 10 te wijzen op volgende opmerkingen van de onderzoekers en de experten van de leescommissie. De volgende tekst werd integraal overgenomen uit “Synthese van de beschikbare literatuur” van de Bibliografie-groep – Projekt Farmaka – Minerva, deel 3 “commentaar van de onderzoekers en de experten van de leescommissie”, p 46 en 47.

Van onderzoek naar de klinische praktijk: enkele bedenkingen

1. De onderzoekspopulatie in de studies

- Er werden geen goed onderbouwde studies teruggevonden over mineure depressie, niettegenstaande de hoge frekwentie ervan in de eerste lijn (1,2). Er kan dus geen uitspraak gedaan worden over de vraag in hoeverre antidepressiva een plaats hebben bij de behandeling van mineure depressie.
- In de verschillende studies wordt niet altijd dezelfde indeling gebruikt. Men is het eens over de indeling tussen 'minor' mineure en 'major' majeure depressie maar de 'major' majeure depressie wordt nog ingedeeld in 3 of 4 soorten ('mild', 'moderate' matig, 'severe' ernstig, en soms 'very severe' zeer ernstig) (1,2). Het is daarbij niet duidelijk welk nut deze verschillende indelingen hebben voor de klinische aanpak.

2. De kwaliteit van de studies

- De meeste studies zijn gesponsord en soms ook uitgevoerd door het verantwoordelijk farmaceutisch bedrijf. Voor SSRI's bv. is aangetoond dat dit aanleiding geeft tot publicatiebias (3).
- Voor bepaalde farmaka geregistreerd in België vindt men geen studies die in een peer review-tijdschrift zijn verschenen.
- De meeste studies hebben een veel te korte duur. Voor een eerste opstoot van depressie raadt men in de meeste aanbevelingen een toedieningsduur van 6 tot 8 maanden aan, maar de studies duren meestal slechts 8 tot 10 weken (1,2).
- Geregeld steunt men op studies met veel te kleine aantallen patiënten. Zo handelt de enige studie over herhalpreventie bij kinderen over 40 patientjes, die dan nog worden opgedeeld in een proefgroep en een placebogroep (1,2).
- De therapietrouw voor antidepressiva in de studies is bijzonder laag, vergeleken met deze voor andere medicaties die soms veel langer moeten ingenomen worden (antihypertensiva, antidiabetica).
- Gemiddeld stopt de helft van de patiënten binnen de 3 maanden de inname van het antidepressivum (4).
- De meeste meta-analyses brengen studies samen die zeer heterogeen zijn op gebied van onderzochte populatie, setting, dosage van de medicatie en duur, zodat het moeilijk is om hieruit valabele besluiten te trekken (1,2).

3. Werkzaamheid

Men kan zich afvragen of vele van de 'statistisch significante' verschillen die worden gevonden in de meeste studies, wel klinisch relevant zijn. Bepaalde auteurs berekenden bv. dat op de Hamilton rating scale, die de meest gebruikte is, het gemiddelde verschil tussen de score met antidepressiva en deze met placebo niet meer was dan 1,7 punten op een maximum van 52 punten: dit is klinisch niet relevant (5).

Hierbij dient nog aangestipt te worden dat zes van de 52 scorepunten slaan op slapeloosheid: sederende antidepressiva werken hier op in, maar daarom zijn er nog geen verschillen in de goedstoestand. Daarbij komt nog dat het bij antidepressiva moeilijk is om de studie dubbelblind uit te voeren: heel wat patiënten en hun arts herkennen de ongewenste effecten.

Naast de hierboven genoemde publicatiebias (zie punt 2) verwijzen deze zelfde auteurs ook naar prospectieve studies die aantonen dat personen die met antidepressiva zijn behandeld een slechtere prognose hadden dan patiënten die zonder antidepressiva werden behandeld. Anderzijds kunnen deze antidepressiva heel wat ongewenste effecten vertonen. Om al deze redenen pleiten deze auteurs voor het herbekijken van de plaats van antidepressiva bij depressie en voor een herziening van alle aanbevelingen over depressie. Zij zelf waren mede-auteurs van het NICE rapport, maar niet van de PRODIGY guideline (5).

4. Ongewenste effecten

Er is op dat gebied sprake van een enorme lacune.

Een eerste opmerking is dat in de meeste studies en artikels in feite zeer weinig aandacht wordt geschonken aan de ongewenste effecten.

De studies zijn meestal van korte duur (8 tot 10 weken), maar in de regel dienen de antidepressiva veel langer genomen te worden. Het is dus onverantwoord zich te steunen op de besluiten van deze beperkte studies. Er zijn mogelijks belangrijke klinische ongewenste effecten die zich pas manifesteren op termijn. De onderzoekers sluiten zich aan bij auteurs die er voor pleiten ook te steunen op case reports en observationele studies (6). Anderzijds zou men in de klinische studies meer verfijnde methodes moeten gebruiken ten einde de patiënten te betrekken bij de registratie van deze ongewenste effecten (7).

In enkele systematische overzichten en meta-analyses wordt een betere tolerantie gevonden voor de SSRI's dan voor de TCA's. De vraag stelt zich in hoeverre die verschillen klinisch relevant zijn. Meer en meer wordt het duidelijk dat de twee klassen hun eigen en soms ernstige ongewenste effecten hebben (4): dit laat de clinicus toe zijn keuze te maken gezien hij de ganse anamnese en de bijkomende medicatie kent.

TCA's hebben meer anticholinergische effecten, zijn vooral meer cardiotoxisch, en kunnen vlugger lethaal zijn bij risicopatiënten. Anderzijds geven SSRI's meer aanleiding tot gastro-intestinale en neurologische ongewenste effecten, en ook tot een seretoninesyndroom, vooral dan bij hoge dosering of bij interacties (4).

Wat betreft zelfmoord en zelfmoordneigingen bij volwassenen, kwamen beurtelings de SSRI's zoals fluoxetine en paroxetine, en de TCA's in opspraak (4). Sommigen vonden dat TCA's om deze reden niet meer zouden mogen voorgeschreven worden (8) maar er zijn hiervoor geen RCT's, systematische reviews of meta-analyses beschikbaar. Recent werden twee meta-analyses gepubliceerd die wezen op een verhoogd gevaar van zelfmoordneigingen door toediening van SSRI's (9). Wellicht is het zo dat ook TCA's dit gevaar kunnen geven: voorzichtigheid is dus geboden voor de twee groepen (4).

Voor kinderen is de zaak duidelijker. Men neemt aan dat alle antidepressiva bij kinderen leiden tot verhoogde zelfmoordneigingen: daarom worden ze voorbehouden voor de kinderpsychiater (4).

5. Besluit en onderzoeksagenda

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

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

Zij pleiten voor:

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

Referenties

1. RIZIV. Het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie. Systematisch onderzoek naar de gegevens in de wetenschappelijke literatuur. Volledig rapport Project Farmaka-Minerva. Consensusconferentie, Brussel, 11 mei 2006.
2. RIZIV. Het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie. Synthesrapport Project Farmaka-Minerva Consensusconferentie, Brussel, 11 mei 2006.
3. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meyer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171-3.
4. Anonymous. Plaats van antidepressiva in de aanpak in de eerste lijn van depressie bij volwassenen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2006;33:19-23.
5. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ* 2005;331:155-6.
6. Ionnidis J, Mulrow C, Goodman S. Adverse events: the more you search, the more you find. Editorial. *Annals Intern Medicine* 2006;144:298-299.
7. Bent S, Padula A, Avins A. Brief communication: better ways to question patients about adverse medical events. *Ann Intern Med* 2006;144:257-61.
8. Nutt D. Death by tricyclic: the real antidepressant scandal. *J Psychopharmacol* 2005;19:123-4.
9. Pieters G. SSRI's en suicide. *Minerva* 2006;5:2-5.

Opmerking wat betreft Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*)

Er bestaan actueel 3 geregistreerde geneesmiddelen op basis van Sint-Janskruid op de Belgische markt (zie tabel 1). Deze producten bevatten 300 mg gestandaardiseerd *Hypericum perforatum* droog extract.

Indien de patiënt 1 van de geregistreerde preparaten gebruikt kan de apotheker enerzijds borg staan voor de samenstelling en kwaliteit van dit geneesmiddel, en anderzijds controles doorvoeren op interacties met andere geneesmiddelen die de patiënt gelijktijdig gebruikt.

Naast deze geneesmiddelen bestaan er op de markt nog heel wat voedingssupplementen op basis van Sint-Janskruid, al of niet genotificeerd volgens het KB van 29/08/97 betreffende de fabricage van en de handel in voedingmiddelen die planten bevatten. Gezien de wisselende samenstellingen van deze producten, en gezien het reële gevaar op ernstige medicamenteuze interacties, kunnen deze voedingmiddelen in het kader van het instellen van een therapie beter vermeden worden.

5. Antidepressiva bij een aanvangsbehandeling in vergelijking met placebo

5.1. Antidepressiva bij een aanvangsbehandeling in vergelijking met placebo: VOLWASSENEN

Laagedoseerde TCA's en SSRI's blijken werkzaam te zijn voor respons, maar er werd geen effect genoteerd voor remissie en ze veroorzaken meer ongewenste effecten dan placebo.

Duloxetine, reboxetine en fluoxetine zijn werkzamer dan placebo zonder bijkomende ongewenste effecten te veroorzaken. Sint-Janskruid is vergelijkbaar met deze drie geneesmiddelen in vergelijking met placebo, maar is momenteel niet beschikbaar in standaarddoseringen.

Moclobemide lijkt werkzaam op gebied van respons zonder dat het bijkomende ongewenste effecten veroorzaakt. De beschikbare vergelijkende gegevens over het gebruik van venlafaxine lieten niet toe om een duidelijke conclusie te trekken.

- Laagedoseerde TCA's lijken werkzaam te zijn voor de behandeling van depressie (geen indicatie van de graad van ernst), vooral wat betreft het beoordelingscriterium "respons". Er zijn geen gegevens beschikbaar voor remissie. De TCA's veroorzaken meer ongewenste effecten dan placebo.
- De SSRI's lijken werkzaam te zijn voor de behandeling van matige tot zeer ernstige vormen van depressie, met name wat betreft respons en vermindering van symptomen. De SSRI's lijken niet werkzaam voor het bekomen van remissie. De SSRI's veroorzaken meer ongewenste effecten dan placebo.
- Moclobemide lijkt werkzaam te zijn voor het verkrijgen van respons en voor een vermindering van de symptomen, maar niet voor het bereiken van remissie. De behandeling met moclobemide veroorzaakt niet meer ongewenste effecten dan placebo.
- Duloxetine, voldoende gedoseerd, is beter dan placebo voor het verkrijgen van respons en remissie. De behandeling met duloxetine veroorzaakt niet meer ongewenste effecten dan placebo.
- Er bestaat geen degelijke, placebogecontroleerde studie voor de behandeling van depressie wat de werkzaamheid van venlafaxine betreft.
- Reboxetine is beter dan placebo voor het verkrijgen van respons en remissie. De behandeling met reboxetine veroorzaakt niet meer ongewenste effecten dan placebo.

- Sint-Janskruid is werkzaam dan placebo voor het verkrijgen van respons of voor een verlaging van de depressiescore, en dit voor patiënten met een matige tot ernstige depressie. Sint-Janskruid heeft maar weinig invloed op het bereiken van remissie. De behandeling met Sint-Janskruid veroorzaakt niet meer ongewenste effecten dan placebo. De conclusies wat betreft Sint-Janskruid moeten omzichtig worden geïnterpreteerd. De extracten en de doses zijn niet gestandaardiseerd en kunnen sterk verschillen volgens de studies.
- Bij patiënten met een lichtere vorm van depressie lijkt fluoxetine werkzaam te zijn dan placebo voor het verkrijgen van een verbeterde depressiescore. Andere evaluatiecriteria werden niet gemeld. Voor deze populatie is geen RCT (randomized controlled trial / gecontroleerd onderzoek) beschikbaar.

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

Tabel 2: Samenvatting

Klasse	Geneesmiddel	Studieduur	Efficacy	Safety	Referenties
TCA	Clomipramine <100mg/dag	4-8 weken (gemiddeld: 6 weken)	TCA (low dose) = placebo (niveau1)	Geen gegevens beschikbaar	NICE 2004 (MA)
	Imipramine, amitriptyline, clomipramine, doxepine desipramine, dosulepine, trimipramine, lofepramine < 100mg/dag	>8 weken	TCA (low dose) > placebo (niveau1)	Meer ongewenste effecten en dropouts met TCA's (niveau1)	FURUKAWA 2003 (RCT's)
	Imipramine, amitriptyline, fluvoxamine, trazodon, moclobemide, alprazolam fluoxetine, nefazodon, paroxetine, zimelidine.	4-106 weken Gemiddeld: 7,78 weken	Matige werkzaamheid (zwakke methodologie?)	Geen gegevens beschikbaar	JOFFE 1995 (MA)
SSRI	Citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline.	4-24 weken	SSRI>placebo (HDRS- 50%) remissie: geen significante verschillen (niveau1)	Meer ongewenste effecten en dropouts met SSRI's, maar minder voortijdige studie-uitval met SSRI's (niveau 1)	NICE 2004
	Escitalopram	8 weken	Escitalopram > placebo (respons, remissie, verlaging MADRS score (niveau 1)	Meer ongewenste effecten en dropouts met Escitalopram	NICE 2004
	Fluoxetine	12 weken	Fluoxetine (mineure depressie) >placebo voor depressiescore) geen psychosociale verbetering (niveau 2)	Geen verschillen (meer slapeloosheid met fluoxetine).	JIDD 2004 (RCT)
	Paroxetine 12,5 et 25mg (vertraagde afgifte)	8 weken	De 2 doseringen verminderen de HRSD score. Percentage respons en remissie hoger met 25 mg (niveau 2)	Onvoldoende evaluatie	TRIVEDI 2004 (RCT)
MAOI	Fenziline. Geen RCT in vergelijking met placebo				0
	Moclobemide	4-7 weken	Moclobemide > placebo voor respons, maar geen verschil voor remissie (niveau 1)	Geen verschillen. Maar onvoldoende evidentie (niveau1).	NICE 2004

Klasse	Geneesmiddel	Studieduur	Efficacy	Safety	Referenties
3 ^e generatie	Duloxetine	8-9 weken	Duloxetine 80mg >placebo voor respons en remissie (niveau 1) Duloxetine 40mg = placebo voor respons of remissie (niveau 2)	Ongewenste effecten en dropouts = placebo. (niveau1).	DUGAN 2004. GOLDSTEIN 2004. (2). DETKE 2004.
	Venlafaxine	12 maanden	> placebo voor herhalpreventie (niveau 2)		MONTGOMERY 2004 (RCT)
	Reboxetine	4-8 weken	Reboxetine >placebo voor respons of remissie (niveau 1)	Ongewenste effecten en dropouts = placebo (onvoldoende bewijsmateriaal) (niveau 1)	NICE 2004.
	Hypericum (Sint-Janskruid).	4-12 weken	Respons, remissie en HRSD score > placebo. Bij ernstige depressie, is respons en HRSD score > placebo maar = placebo voor remissie (niveau 1)	Ongewenste effecten en dropouts = placebo (niveau 1). Opgepast voor niet gestandaardiseerde doses en cyclosporine	NICE 2004 BJERKENSTEDT 2005 (RCT).

5.2. Bijzondere aspecten bij de behandeling van KINDEREN en ADOLESCENTEN

De TCA's worden beoordeeld als niet werkzaam en veroorzaken meer ongewenste effecten dan placebo. Ook bij de bestudeerde SSRI's (fluoxetine, paroxetine, sertraline, citalopram), mirtazepine en venlafaxine worden de beoordelingscriteria voor werkzaamheid als niet overtuigend beschouwd met uitzondering van fluoxetine en in mindere mate van venlafaxine. Wat betreft deze SSRI's, mirtazepine en venlafaxine moet zeker vermeld worden dat zij de zelfmoordneiging verhogen. Zij leiden ook tot grotere studie-uitval dan placebo.

- In vergelijking met placebo zijn de TCA's niet werkzaam en veroorzaken ze meer ongewenste effecten dan placebo.
- In vergelijking met placebo is fluoxetine werkzaam. Er werd geen verschil gevonden op gebied van veiligheid. De studie-uitval is geringer in vergelijking met placebo.
- De werkzaamheid van paroxetine in vergelijking met placebo, is niet overtuigend : een RCT toont meer remissies aan met paroxetine, maar vindt geen verschil voor andere criteria die belangrijk zijn voor het beoordelen van de werkzaamheid (respons, gemiddelde symptoomscore). Er zijn bovendien meer ongewenste effecten.
- Voor sertraline werden slechts 2 RCT's gevonden die geen duidelijke werkzaamheid aantonen in vergelijking met placebo. In de leeftijdsgroep van 6-11 jaar vinden we een grote studie-uitval omwille van de ongewenste effecten.
- Voor citalopram is slechts 1 RCT beschikbaar voor de beoordeling van werkzaamheid in vergelijking met placebo. Wat veiligheid betreft, zijn er twee RCT's beschikbaar die geen verschil aantonen voor veiligheid.
- 2 RCT's vinden geen verschil in werkzaamheid tussen mirtazepine en placebo, maar een enkel beoordelingscriterium wordt gemeld. 1 RCT vindt geen verschillen wat veiligheid betreft.
- Venlafaxine is iets werkzamer dan placebo, maar dit verschil is klinisch weinig relevant. Er treedt meer 'suicidal behaviour / ideation' op, evenals meer studie-uitval door de ongewenste effecten.
- Er werd geen RCT gevonden voor de werkzaamheid en veiligheid van Sint-Janskruid.
- 'Suicidal behaviour or ideation' komt duidelijk meer voor bij patiënten die worden behandeld met antidepressiva (fluoxetine, paroxetine, sertraline, citalopram, venlafaxine, mirtazepine, nefazodon) in vergelijking met placebo (Number needed to harm: 65). Indien we de SSRI's afzonderlijk analyseren, vinden we geen statistisch significante verschillen, hoewel een zekere tendens zichtbaar wordt in het nadeel van de SSRI's.
- Er treedt meer studie-uitval door ongewenste effecten op bij patiënten die worden behandeld met antidepressiva (fluoxetine, paroxetine, sertraline, citalopram, venlafaxine, mirtazepine, nefazodon) in vergelijking met placebo.

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

Tabel 3: Samenvatting

Klasse	Geneesmiddel	Studieduur	Efficacy	Safety	Referenties
TCA	Amitriptyline, nortriptyline, imipramine, desipramine, clomipramine.	9-18 weken	TCA= placebo voor remissie, respons, gemiddelde symptoomscore (niveau 1) noch klinische verbetering (niveau 2).	Meer dropouts met ongewenste effecten in de TCA-groep (niveau 1). Geen significant verschil in ernstige ongewenste effecten (niveau 2).	NICE 2005
SSRI	Fluoxetine	7-12 weken	Fluoxetine > placebo voor remissie, klinische verbetering, gemiddelde symptoomscore (CDRS-R, CGI-S) (niveau 1) en voor respons en BDI (niveau 2).	Geen verschillen in ongewenste effecten, dropouts, zelfmoordneiging (niveau 2), maar minder dropouts met fluoxetine (niveau 1)	NICE 2005
	Paroxetine	8-12 weken	Paroxetine > placebo voor remissie (niveau 2), klinische verbetering en K-SADS score (niveau 1); geen verschil voor respons en gemiddelde HDRS, CDRS-R en MADRS score (niveau 1).	Meer ongewenste effecten en dropouts met paroxetine (niveau 1). Geen significant verschil in zelfmoordneigingen (niveau 1)	NICE 2005
	Sertraline	10 weken	Geen verschil met placebo voor respons, remissie, klinische verbetering en C-GAS/GAF score (niveau 1). Sertraline > placebo voor CDRS-R score (niv.1).	Geen verschil in ongewenste effecten, zelfmoordneigingen, maar er zijn meer dropouts in de groep 6-11 jaar (niveau 1)	NICE 2005
	Citalopram	8-14 weken	Geen verschil voor remissie en weinig relevant verschil voor gemiddelde score in het voordeel van citalopram. (niveau 1).	Geen verschil in ongewenste effecten, dropouts en zelfmoordneigingen (niveau 1).	NICE 2005
3 ^e generatie	Mirtazapine	8 weken	Geen verschil voor CDRS-R score (niveau 1).	Geen verschil in dropouts, noch in ongewenste effecten of zelfmoordneigingen (niveau 2)	NICE 2005
	Venlafaxine	8 weken	> placebo voor CDRS-R score (niveau 1).	Meer dropouts wegens bijwerkingen en meer zelfmoordneiging met venlafaxine. (niveau 1).	NICE 2005
SSRI en 3 ^e generatie	Fluoxetine, paroxetine, sertraline, citalopram, venlafaxine, mirtazapine, nefazodon.	7-12 weken	Uitsluitend veiligheid	Dropouts wegens bijwerkingen en frequentere zelfmoordneiging met antidepressiva (niveau 1)	NICE 2005

5.3. Bijzondere aspecten bij de behandeling van OUDEREN

TCA's (geen verschil aangetroffen op gebied van doses) worden als werkzamer beschouwd dan placebo.

De atypische antidepressiva (volgens het Cochrane Review van Wilson voor mirtazapine, minaprine en medifoxamine) werken beter dan placebo.

De SSRI's fluoxetine en de MAOI's fenelzine en moclobemide worden als werkzaam beschouwd in vergelijking met placebo.

Voor eender welk van de vermelde antidepressiva (TCA, SSRI, MAOI, atypische) geldt dat er geen verschil is in vergelijking met placebo voor wat betreft studie-uitval. Er zijn geen gegevens beschikbaar over ongewenste effecten.

- De TCA's zijn duidelijk werkzamer dan placebo bij patiënten ouder dan 60 jaar. (10 RCT's, ≈ 500 patiënten). Er zijn weinig gegevens beschikbaar voor hoogbejaarde patiënten (80+) (4 RCT's), maar er is geen subanalyse voor deze leeftijdsgroep in de gevonden meta-analyse. Geen verschil in vergelijking met placebo voor studie-uitval ; geen gegevens over ongewenste effecten.
- Weinig gegevens wat betreft de werkzaamheid van laaggedoseerde TCA's. 2 RCT's met in totaal 70 patiënten laten geen verschil met placebo zien.
- 1 Cochrane review vindt dat fluoxetine werkzaam is in vergelijking met placebo (2 RCT's, 737 patiënten). Geen verschil met placebo wat betreft studie-uitval; geen gegevens over ongewenste effecten. 1 RCT (323 patiënten) oordeelt dat paroxetine werkzaam is in vergelijking met placebo. Paroxetine 'immediate release' is mogelijks minder werkzaam dan paroxetine 'controlled release'. Voor de andere SSRI's hebben wij geen studies met ouderen gevonden. Geen verschil met placebo wat betreft studie-uitval; geen gegevens over ongewenste effecten.
- De MAOI's fenelzine en moclobemide zijn werkzaam in vergelijking met placebo, maar het aantal studies hierover is beperkt. (2 RCT's, 121 patiënten). Geen verschil met placebo wat betreft studie-uitval; geen gegevens wat betreft ongewenste effecten.
- De atypische antidepressiva (het Cochrane Review van Wilson klasseert hieronder: mirtazapine, minaprine en medifoxamine), werken beter dan placebo voor het verkrijgen van 'genezing' (2 RCT's, 198 patiënten), maar niet voor het verkrijgen van een verbetering van de 'gemiddelde depressiescore' (1 RCT, 123 patiënten). Geen verschil met placebo wat betreft studie-uitval; geen gegevens over ongewenste effecten.

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

Tabel 4: Samenvatting

Klasse	Geneesmiddel	Studieduur	Efficacy	Safety	Referenties
TCA	Nortriptyline, doxepine, imipramine, viloxazine, lofepramine, nomifensine, diclofensin	3-20 weken	TCA > placebo voor genezing, CGI score (niveau 1) en voor HRDS score (niveau 2), maar geen verschil bij <100mg (niveau 2).	= placebo voor dropouts maar niet significantief (niveau 1)	WILSON 2001 (MA)
SSRI	Fluoxetine	3-20 weken	Fluoxetine > placebo voor genezing, remissie en HRDS score (niveau 1). Geen significantief verschil voor QoL (niveau 2)	= placebo voor dropouts maar niet significantief (niveau 1)	WILSON 2001 (MA)
	Paroxetine IR (immediate) et CR (controled release)	12 weken	Paroxetine IR en CR > placebo voor remissie. Voor respons is CR > placebo en IR = placebo maar niet significantief (niveau 2)	Geen statistische evaluatie voor bijwerkingen en dropouts	RAPAPORT 2003 (RCT).
MAOI	Fenelzine, moclobemide	3-20 weken	MAOI > placebo voor genezing (niveau 2).	Geen verschil in dropouts, maar niet significantief (niveau 1)	WILSON 2001 (MA).
3 ^e generatie	Mirtazapine, minaprine, medifoxamine	3-20 weken	> placebo voor genezing (niveau 1) maar niet voor gemiddelde score (niet gespecificeerd) (niveau 2)	Geen verschil in dropouts. Niet significantief (niveau 1)	WILSON 2001 (MA).

5.4. Vragen over dosering

Bij volwassenen:

TCA < 100mg (4-8 weken) = hooggedoseerd TCA voor werkzaamheid (respons, remissie, symptoomscore) met minder bijwerkingen en dropouts. (NICE 2004) (niveau 1).

Duloxetine 80 mg > duloxetine 40mg (die = placebo) voor remissie of respons (Goldstein 2004, RCT). Dropouts: duloxetine = placebo. (niveau 1).

Bij kinderen:

geen enkele studie.

Bij ouderen:

TCA <100 mg = placebo. Weinig onderzoek hierover.

5.5. Vragen over de behandelingsduur.

Bij volwassenen:

duur van de meeste studies: 4 à 24 weken (gemiddeld 8 weken). Gegevens voor 12 maanden uitsluitend voor TCA.

Bij kinderen:

de duur van de geïncludeerde RCT's varieert van 7 tot 18 maanden. Geen subanalyses.

Bij ouderen:

de duur van de geïncludeerde RCT's varieert van 3 tot 20 weken. Geen optimale duur in de literatuur aangetroffen.

5.6. Combinatie van behandelingen.

Bij kinderen en ouderen:

er bestaat geen relevante studie.

Bij volwassenen:

zie onder 5.7: houding indien een depressie niet reageert op de initiële behandeling.

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

Definities:

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

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

- Er werden geen studies gevonden voor de eerste lijn met betrekking tot een depressie die niet reageert op de behandeling.
- Er werden geen relevante studies gevonden voor een depressie die niet reageert op de initiële behandeling bij kinderen/adolescenten of bij ouderen.
- Onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing om ‘strategisch switchen’ toe te passen (1 RCT, 168 patiënten).

- Volgens 1 RCT (123 patiënten), werkt venlafaxine beter dan paroxetine voor het bereiken van remissie bij “treatment resistant depression”, maar niet voor de andere beoordelingscriteria ('respons', 'gemiddelde Hamilton score (HRSD)').
- Toevoeging van lithium is beter dan een antidepressivum alleen voor de 'acute phase non-responders'. Er zijn te weinig gegevens voor patiënten met een 'treatment-resistant depression' (1 RCT, 35 patiënten).
- Voor een additietherapie met anti-epileptica bestaat er onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing (2 kleine RCT's – 23 en 40 patiënten – tonen geen werkzaamheid met lamotrigine aan).
- Additietherapie met pindolol geeft, in vergelijking met toevoeging van placebo, de beste resultaten voor het bereiken van remissie in een gemengde populatie (zowel “treatment resistant depression” als “acute phase responders”). Voor het beoordelingscriterium 'gemiddelde Hamilton score (HRSD)' is het verschil gering, en voor het beoordelingscriterium 'respons' is er geen verschil.
- Voor additietherapie met trijodothyronine is er onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing. (gegevens van 1 RCT, 33 patiënten).
- Additietherapie met benzodiazepines geeft geen verbetering van de 'gemiddelde Hamilton score (HRSD)', remissie of respons. (5 RCT's, 200 patiënten)
- Onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing van een progressieve therapie met neuroleptica. (1 RCT, 28 patiënten)
- Geen wetenschappelijke onderbouwing voor een progressieve therapie met buspirone (1 RCT, 108 patiënten)
- Progressie in cognitieve therapie is niet beter dan progressieve lithiumtherapie, mogelijks zelfs iets minder goed (1 RCT, 44 patiënten)
- De combinatie van 2 antidepressiva werkt beter dan een standaarddosis van een antidepressivum. Dit is het geval bij de 'acute phase responders' (3 RCT's, ≈ 300 patiënten) alleen voor het beoordelingscriterium 'remissie'; bij patiënten met een 'treatment resistant depression', is het aantal gegevens waarop dit gebaseerd wordt erg beperkt (2 RCT's, 57 patiënten).
- De combinatie van 2 antidepressiva werkt niet beter dan een hoge dosis van een antidepressivum (3 RCT's, ≈ 300 patiënten). Dit is alleen maar onderzocht bij de 'acute phase non-responders'.
- Patiënten die een combinatie van 2 antidepressiva gebruikten, meldden meer ongewenste effecten, zonder dat er meer dropouts waren, in vergelijking met een enkel antidepressivum (1 RCT, 197 patiënten).

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

Volwassenen:

Er bestaan enkele vergelijkende studies. De gegevens zijn onvoldoende om zich te kunnen uitspreken over het antidepressivum dat in de eerste lijn de voorkeur krijgt.

Kinderen:

Grotendeels ambulante patiënten, geen subanalyse.

Ouderen:

De geïncludeerde studies bestudeerden ambulante en in het ziekenhuis opgenomen patiënten.

5.9. Klinisch belang van farmacologische verschillen (o.a. farmacokinetiek en dynamiek).

Hierover werd geen literatuuronderzoek verricht. Dit valt te betreuren, want mensen zijn niet onderling vergelijkbaar (bio-equivalent) en de werking van geneesmiddelen kan, in meerdere of mindere mate, verschillend zijn van persoon tot persoon.

Tabel 5: Samenvatting

switch	Sertraline versus imipramine vs imipramine versus sertraline	12 weken	Geen verschil in respons en gemiddelde Hamilton score (niveau 2)	Meer dropouts in vergelijking met imipramine. (Niveau 2).	NICE 2004
Venlafaxine	vs paroxetine	4 weken	Venlafaxine > paroxetine voor remissie maar niet voor respons of gemiddelde Hamilton score (niveau 2)	Geen verschil in bijwerkingen en dropouts (niveau 2)	NICE 2004
Lithiumadditie	Clomipramine, desipramine, imipramine, nortriptyline, citalopram, fluvoxamine.	1-6 weken	+ lithium : betere respons en HRSD en MADRS score tijdens de acute fase N-R (niveau 1). Geen verschil bij treatment resistant (niveau 2)	Meer dropouts met lithium (niveau 1) maar geen verschil in de gemelde bijwerkingen (niveau 1)	NICE 2004. BIRKENHÄGER 2004 (RCT)
Toevoeging van anticonvulsiva	Carbamazepine, valproaat, lamotrigine.	Geen gegevens	Onvoldoende gegevens		NICE 2004
+ andere antidepressiva	Amitriptyline, moclobemide, mirtazapine, sertraline, mianserine, fluoxetine, desipramine.	4-6 weken	Tijdens de acute fase N-R, 2 AD > 1 AD voor remissie maar niet voor respons en HRSD score (niveau 1) noch in vergelijking met 1 hooggedoseerd AD. Bij treatment resistant, zijn 2 AD beter voor respons (niveau 2) en voor gemiddelde HRSD score (niveau 1)	Meer bijwerkingen met 2 AD.	NICE 2004
+ Pindolol	Niet gespecificeerd	10 dagen- 6 weken	Geen significant verschil voor respons, remissie en gemiddelde HRSD score (niveau 2).	Geen verschil in dropouts (niveau 1)	NICE 2004
+ Trijodothyronine (T3)	TCA (niet gespecificeerd)	2 weken	+ T3 > placebo voor respons (niveau 2) maar niet voor gemiddelde HRSD score (niveau 2)	Geen gegevens	NICE 2004
+ Benzodiazepine (BZD) (flunitrazepam, lormetazepam, clonazepam, diazepam, chlordiazepoxyde)	Maprotiline, nortriptyline, fluoxetine, imipramine, amitriptyline.	3-12 weken	Geen significant verschil voor respons (niveau 1) en remissie en HRSD score (niveau 2)	Geen significant verschil in dropouts en bijwerkingen (niveau 1) en gemelde bijwerkingen (niveau 2)	NICE 2004

+ Antipsychotica : olanzapine	Fluoxetine	8 weken	De combinatie is > placebo + fluoxetine wat respons betreft (niveau 2)	Geen verschil in dropouts (niveau 2)	NICE 2004
+ Buspirone	Fluoxetine, citalopram	6 weken	Geen significante gegevens	Geen verschil in dropouts (niveau 2)	NICE 2004
Cognitieve therapie of lithium	Moclobemide, venlafaxine, sertraline, paroxetine	8-14 weken	+ Lithium > psychotherapie voor gemiddelde HRSD score (niveau 2) geen verschil in remissie en BDI (niveau 2)	Geen verschil in ongewenste effecten en dropouts (niveau 2)	NICE 2004

6. Antidepressiva bij een aanvangsbehandeling in vergelijking met andere behandelingsvormen

6.1. Onderlinge vergelijking antidepressiva: VOLWASSENEN

Hoewel we weinig of geen verschil opmerken wat betreft werkzaamheid en veiligheid bij het gebruik van TCA's, SSRI's en MAOI's, zien we toch dat wanneer TCA's in kleine doses worden gebruikt, ze even effectief zijn als bij een sterke dosis terwijl er wel minder ongewenste effecten optreden.

Ondanks het feit dat er momenteel nog geen gestandaardiseerde doses zijn, lijkt Sint-Janskruid een alternatief te bieden dat qua effecten aanleunt bij die van de laaggedoseerde TCA's voor de behandeling van matige depressies.

- Er is geen verschil tussen TCA's en SSRI's wat betreft werkzaamheid; TCA's veroorzaken meer ongewenste effecten. We weten echter niet of deze verschillen in de praktijk significant zijn.
- Er is geen verschil tussen de verschillende TCA's, noch wat betreft werkzaamheid noch wat frequentie van ongewenste effecten betreft.
- Laaggedoseerde TCA's zijn even werkzaam als hoge doses en veroorzaken minder ongewenste effecten.
- In de meeste gevallen merken we geen verschil tussen de verschillende SSRI's, zowel wat werkzaamheid als wat veiligheid betreft. Misschien is er een voordeel wat werkzaamheid betreft voor sertraline of escitalopram in vergelijking met de oudere SSRI's. Er is geen evidentie voor het klinische belang hiervan.
- Er is geen verschil tussen de MAOI's en de SSRI's of de TCA's voor werkzaamheid. Wat veiligheid aangaat, is er geen verschil tussen de MAOI's en de SSRI's. Er bestaat geen duidelijkheid over de relatieve veiligheid van de MAOI's en de TCA's.
- Wanneer we antidepressiva van de derde generatie vergelijken met TCA's of SSRI's, merken we zelden een verschil op, en dan meestal in het voordeel van de recentere producten. Maar deze verschillen zijn gering en klinisch niet relevant, of alleen gebaseerd op een beperkt aantal RCT's.
- Sint-Janskruid zou beter kunnen zijn dan de andere antidepressiva voor de behandeling van een matige vorm van depressie. Er is geen verschil tussen Sint-Janskruid en de andere antidepressiva voor de behandeling van een ernstige depressie. Sint-Janskruid veroorzaakt minder ongewenste effecten dan de TCA's of de SSRI's. De conclusies aangaande Sint-Janskruid moeten met de nodige omzichtigheid geïnterpreteerd worden. De extracten en doses van Sint-Janskruid zijn niet gestandaardiseerd en de doses van de bestudeerde antidepressiva kunnen sterk verschillen volgens de studie.

Aanbeveling graad B : wat betreft werkzaamheid en veiligheid bij het gebruik van TCA's, SSRI's en MAOI's bestaat er weinig of geen verschil. TCA's in lage doses zijn even effectief als in hoge doses maar geven minder ongewenste effecten.

Sint-Janskruid wordt niet opgenomen in deze aanbeveling omdat de doses die in de verschillende studies gebruikt worden niet gestandaardiseerd zijn en te sterk verschillen van elkaar.

Tabel 6: Samenvatting

Klasse	Geneesmiddel	Studieduur	Efficacy	Safety	Referenties
TCA : amitriptyline, clomipramine, doxepine, desipramine, imipramine, dothiepine, nortriptyline, amineptine, lofepramine.	Andere AD : SSRI (70 RCT's), mirtazapine (7), Fenelzine(8), reboxetine(3), venlafaxine (6).	4-24 weken	Geen verschil in respons, remissie, HRSD score, MADRS score (niveau 1)	Meer ongewenste effecten en dropouts met TCA (niveau 1)	NICE 2004
Amitriptyline	Andere AD : amineptine amoxapine, clomipramine, dothiepine, doxepine, imipramine, lofepramine, maprotilin, mianserine, minaprine, nomifensine, nortriptyline, protryline, trazodone, viloxazine, trimipramine.	5 weken	Amitriptyline even werkzaam voor respons en symptoomreductie (niveau 1)	Geen verschil in veiligheid (niveau 1)	GUIANA 2003 (MA)
TCA « low dose » : <100mg Clomipramine, imipramine, amitriptyline, trimipramine	TCA « high dose »	4-8 weken	TCA <100mg even werkzaam als hoge dosis voor respons, remissie en HRSD score (niveau 1).	Meer dropouts wegens ongewenste effecten met hooggedoseerde TCA's (niveau 1)	NICE 2004
SSRI : citalopram, fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, sertraline.	Andere AD (TCA, MAOI, 3 ^e generatie. (17 producten)	4-24 weken	Geen verschil in werkzaamheid op de symptoomscore (niveau 1)	Minder ongewenste effecten en dropouts met SSRI's (niveau 1)	NICE 2004
SSRI :	TCA	4-24 weken	Geen verschil in werkzaamheid op de symptoomscore (niveau 1)	Minder ongewenste effecten en dropouts met SSRI's (niveau 1)	NICE 2004 AKHONZADEH 2003 WEHMEIER 2005 (RCT's).
SSRI :	MAOI	4-24 weken	Geen verschil in werkzaamheid op de depressiescore (niveau 1)	Geen gegevens	NICE 2004
SSRI : Fluoxetine	SSRI : fluvoxamine, paroxetine, sertraline, citalopram	4-24 weken	Geen significant verschil in werkzaamheid maar Sertraline > luoxetine voor respons (niveau 1)	Geen verschil (niveau 1)	CIPRIANI 2005 (MA)
SSRI : Fluoxetine	SSRI : paroxetine, sertraline.	6-104 weken	Geen verschil voor paroxetine maar sertraline > fluoxetine voor respons (niveau 1).	Geen verschil (niveau 1)	HANSEN 2005 (MA).
SSRI : escitalopram	SSRI : citalopram, sertraline.	8 weken	Escitalopram > citalopram of sertraline voor respons maar geen verschil in remissie of scorereductie (niveau 1)	Geen verschil (niveau 1)	NICE 2004

Klasse	Geneesmiddel	Studieduur	Efficacy	Safety	Referenties
MAOI	SSRI groep : cf supra				
MAOI : Fenelzine	SSRI: fluoxetine TCA: amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline.	3-7 weken	Geen verschil met fluoxetine (niveau 2). Fenelzine > TCA voor respons (niveau 2) maar niet voor remissie of gemiddelde scores (niveau 1)	Geen verschil met fluoxetine (niveau 2) noch met TCA (niveau 1).	NICE 2004
MAOI : Moclobemide	SSRI: fluoxetine, fluvoxamine. TCA: amitriptyline, clomipramine, imipramine, dosulepine, nortriptyline.	4-7 weken	Geen verschil met SSRI (niveau 2) noch met TCA (niveau 1).	Geen verschil met SSRI (niveau 2) en meer ongewenste effecten en dropouts met TCA (niveau 1).	NICE 2004
3 ^e Generatie : mirtazapine, venlafaxine, reboxetine.	SSRI (groep)	4-24 weken	3 ^e generatie > SSRI voor HRSD en MADRS score. Geen verschil in eerste lijn (niveau 1)	Geen gegevens	NICE 2004
3 ^e G.:Reboxetine	SSRI en TCA	4-8 weken	Geen verschil (niveau 1)	Geen verschil (niveau 1)	NICE 2004
3 ^e G.: Mirtazapine	TCA en SSRI	5-24 weken	Mirtazapine >TCA voor respons maar niet voor remissie of HRSD score (niveau 1). Mirtazapine > SSRI voor reductie HRSD score maar niet voor respons of remissie (niveau 1).	Mirtazapine < ongewenste effecten en dropouts dan TCA (niveau 1). Geen verschil in veiligheid met SSRI (niveau 1).	NICE 2004
3 ^e G.: Mirtazapine.	Fluoxetine	6 weken	Geen significant verschil in het voordeel van mirtazapine.	Geen gegevens	AMINI 2005 (RCT)
3 ^e G. : Venlafaxine	TCA	4-13 weken	Geen verschil (niveau 1).	Geen verschil (niveau 1)	NICE 2004 SAUER 2003 (RCT)
3 ^e G. : Venlafaxine	SSRI (groep: citalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline).	4-13 weken	Geen verschil (niveau 3)	Meer dropouts met venlafaxine (niveau 1)	NICE 2004 OSLIN 2005 (RCT)
3 ^e G.: Venlafaxine	Escitalopram	8 weken	Geen verschil (niveau 3)	Geen verschil (niveau 1)	NICE 2004
3 ^e G.: Venlafaxine	Fluoxetine	6-104 weken	Venlafaxine > fluoxetine voor respons (niveau 3)	Geen verschil (niveau 1)	HANSEN 2004 (MA)
3 ^e G.: Duloxetine	Paroxetine	8 weken	Duloxetine > paroxetine voor remissie en HRSD score (niveau 2)	Geen verschil (niveau 1)	GOLDSTEIN 2004 (RCT) DETKE 2004 (RCT)
3 ^e G. : Milnacipran (niet in de handel in België)	Paroxetine	6 weken	Geen verschil (niveau 2)	Geen verschil (niveau 2)	SECHTER 2004 (RCT)

Klasse	Geneesmiddel	Studieduur	Efficacy	Safety	Referenties
Sint-Janskruid (Hypericum).	AD: Imipramine, sertraline, fluoxetine, amitriptyline, maprotiline.	4-12 weken	Geen verschil met SSRI voor respons (niveau 1). Geen verschil met TCA voor respons, remissie en HRSD score (niveau 1).	Geen verschil met SSRI. Meer ongewenste effecten en dropouts met TCA (niveau 1)	NICE 2004
	Fluoxetine	4 weken	Geen gegevens	Meer ongewenste effecten met fluoxetine (niveau 1).	BJERKENSTEDT 2005 (RCT).
	Sertraline	6 maanden	Geen verschil voor respons en HRSD score (matige depressie)	Geen statistische gegevens	GASTPAR 2005 (RCT)
	Paroxetine	6 weken	Geen verschil voor respons (niveau 1). > voor remissie en HAMD score (niveau ?).		SZEGEDI 2005 (RCT)
	-	-	-	Ongewenste effecten = placebo. Ongewenste effecten TCA > (signif.) Ongewenste effecten SSRI > (niet signif.). Cave: interactie (ex. Cyclosporine).	KNUPPEL 2004 (syst. Review 35 RCT's).

6.2. Antidepressiva in vergelijking met psychotherapie en lichamelijke inspanningen

Cognitieve gedragstherapie werkt even goed als antidepressiva bij INITIELE BEHANDELING (<1jaar). Wanneer deze therapie wordt toegevoegd aan de behandeling met antidepressiva verbetert de depressiescore op het einde van de initiële behandeling (het omgekeerde werd niet nagegaan).

De vergelijking van interpersoonlijke psychotherapie met antidepressiva of de combinatie van beide bracht weinig verschillen aan het licht behalve dan dat een betere remissie wordt bereikt in geval van combinatie van beide behandelingen.

De « problem solving » therapie werkt zagezegd even goed, maar leidt tot meer uitval van patiënten die behandeld worden met antidepressiva omwille van de ongewenste effecten.

Psychodynamische psychotherapie en lichamelijke inspanningen hebben geen meerwaarde.

6.2.1. Cognitieve gedragstherapie

- De cognitieve gedragstherapie lijkt even goed te werken als antidepressiva bij de initiële behandeling (10 RCT's, ≈ 1000 patiënten), en na een follow-up van 1 jaar (zonder aanvullende behandeling) zelfs beter te zijn dan de antidepressiva voor het verkrijgen van een betere depressiescore (3 RCT's, ≈ 140 patiënten). Er zijn meer dropouts met antidepressiva in de groep patiënten die aan de meest ernstige vorm van depressie lijden. (3 RCT's, ≈ 130 patiënten).
- Het toevoegen van cognitieve gedragstherapie aan een behandeling met antidepressiva leidt tot een verbetering van de depressiescores op het einde van de initiële behandeling, maar niet tot een verhoogd aantal patiënten die in remissie gaan (8 RCT's, ≈ 700 patiënten). Na een follow-up van een jaar (zonder behandeling) verdwijnt het verschil tussen de twee groepen (2 RCT's, 92 patiënten).
- Het toevoegen van antidepressiva aan een behandeling met cognitieve gedragstherapie lijkt geen meerwaarde te geven aan de initiële behandeling (4 RCT's, 220 patiënten).

6.2.2. "Counselling"

- Er is geen verschil tussen antidepressiva en counselling na de initiële behandeling. Na een follow-up van twaalf maanden zonder behandeling, is er een voordeel ten gunste van de antidepressiva (1 RCT, 103 patiënten).

6.2.3. "Couple-focused" therapie

- Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden voor een vergelijking met antidepressiva.

6.2.4. Interpersoonlijke psychotherapie

- 3 RCT's (595 patiënten) stellen, na initiële behandeling, geen verschil vast tussen interpersoonlijke psychotherapie en antidepressiva, noch wat werkzaamheid, noch wat veiligheid betreft. 1 RCT (184 patiënten) vindt geen verschil in werkzaamheid nadat de therapie gedurende 4 maanden werd gevolgd (na de initiële behandeling en de acute fase), tussen interpersoonlijke psychotherapie en antidepressiva.
- De combinatie van interpersoonlijke psychotherapie en antidepressiva werkt beter dan interpersoonlijke psychotherapie alleen voor het bereiken van remissie, maar de gegevens die dit ondersteunen zijn sterk beperkt (1 RCT, 33 patiënten).
- Interpersoonlijke psychotherapie plus antidepressiva in vergelijking met antidepressiva alleen: de gegevens die deze vergelijking ondersteunen zijn erg beperkt. Er is geen verschil na initiële be-

handeling tussen enerzijds de combinatie interpersoonlijke psychotherapie en antidepressiva en anderzijds antidepressiva alleen, wat betreft werkzaamheid (1 RCT, 46 patiënten) en veiligheid (2 RCT's 76 patiënten). Indien de therapie gedurende 6 maanden wordt gevolgd (na de initiële behandeling) is er ook geen verschil meer in werkzaamheid (1 RCT, 23 patiënten).

6.2.5. "Problem-solving" therapie versus antidepressiva

- Er is geen verschil in werkzaamheid, maar wel stappen meer patiënten die worden behandeld met antidepressiva vroegtijdig uit de studie omwille van de ongewenste effecten (2 RCT's, 242 patiënten)

6.2.6. Psychodynamische psychotherapie

- Er zijn te weinig gegevens beschikbaar om een vergelijking mogelijk te maken tussen "psychodynamische psychotherapie" en antidepressiva.
- Volgens 2 RCT's (≈ 260 patiënten), heeft het toevoegen van "psychodynamische psychotherapie" aan een behandeling met antidepressiva geen meerwaarde.
- Volgens 1 RCT (108 patiënten), heeft het toevoegen van antidepressiva aan een 'psychodynamische psychotherapie geen meerwaarde.

6.2.7. Lichamelijke inspanningen

- Volgens 1 RCT (156 patiënten), is er geen verschil tussen lichamelijke inspanningen en antidepressiva. Het toevoegen van antidepressiva aan een behandeling met lichamelijke inspanningen, of het toevoegen van lichamelijke inspanningen aan een behandeling met antidepressiva heeft volgens deze gegevens geen meerwaarde.

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

Tabel 7: Samenvatting

Klasse	Vs geneesm./andere	Studieduur	Efficacy	Safety	Referenties
GT : Gedragstherapie	Geen gegevens		Geen gegevens voor werkzaamheid	-	-
CGT : Cognitieve Gedragstherapie	AD : antidepressiva. (De Rubeis : paroxetine, + lithium, of + desipramine)	6-21 weken	Voor de verschillende vormen van depressie, geen verschil tussen CGT en AD voor HRSD en BDI score (niveau 1). Na 1 jaar, CGT > AD (niveau 1) en na 2 jaar, CGT = AD (niveau 2). geen verschil voor remissie (niveau 1).	Minder dropouts met CGT bij de ernstige vorm (niveau 1).	NICE 2004. DE RUBEIS 2005 (RCT).
CGT + AD	AD	6-23 weken	CGT + AD > AD in het algemeen (niveau 1). Geen verschil voor remissie volgens graad van ernst (niveau 1)	Geen verschil in dropouts (niveau 1).	NICE 2004
CGT + AD	CGT	8-20 weken	Geen verschil voor HRSD en BDI score noch voor de graden van ernst (niveau 1)	Geen verschil in dropouts (niveau 1).	NICE 2004
Counselling.	AD	8 weken	Geen verschil voor remissie en BDI score (niveau 2)	Geen gegevens	NICE 2004 BEDI 2000 (RCT).
Counselling. (+AD 30%)	Vs GP care (+AD?)	6-12 weken	Counselling > GP voor BDI score (niveau 2).	Geen verschil in dropouts na 4-12 maanden (niveau 2)	NICE 2004 WARD 2000 (RCT).
Counselling + GP (AD 30%)	Vs GP care (+AD?)	6-12 weken	Geen verschil (niveau 2)	Geen verschil (niveau 2)	NICE 2004 SIMPSON 2003 (RCT).
Couple-therapy	AD : desipramine	12 sessies	Geen gegevens	Meer dropouts met desipramine (niveau 2).	NICE 2004
Interpersoonlijke Psychotherapie (IPT)	AD	2-6 maanden	geen verschil voor BDI score (niveau 2) noch HRSD score (niveau 1) noch voor remissie (BDI niveau 2 en HRSD niveau 1)	Geen verschil in dropouts (niveau 1) noch voor ongewenste effecten (niveau 2)	NICE 2004
IPT	AD + IPT	6-8 weken	AD+IPT > IPT voor remissie (HRSD) (niveau 2)	geen verschil in dropouts en ongewenste effecten (niveau 1)	NICE 2004
IPT + AD	AD	8-48 weken	Geen verschil voor HRSD score noch voor remissie na 8 weken (niveau 2)	Geen verschil in dropouts noch voor ongewenste effecten (niveau 1)	NICE 2004
IPT	GP care	4-6 weken	IPT > GP voor HRSD en BDI score (niveau 2)	GP > IPT voor dropouts (niveau 2)	NICE 2004
Problem-solving therapy (PST).	AD	3 maanden	Geen verschil voor HRSD en BDI score (niveau 1). Geen verschil voor remissie (niveau 2)	Geen verschil in dropouts (niveau 1). PST > AD voor ongewenste effecten	NICE 2004

Klasse	Vs Geneesm./ander	Studieduur	Efficacy	Safety	Referenties
Psychodynamische Psychotherapie (PDT).	AD (amitriptyline)	10 weken	Geen gegevens	geen verschil (niveau 2)	NICE 2004
PDT + AD	AD (clomipramine of citalopram)	10 weken	Geen verschil voor remissie noch voor HRSD score (niveau 1). Geen verschil voor CGI-I, CGI-S, QLSD en SCL-D score (niveau 2).	Geen verschil in dropouts (niveau 2)	NICE 2004 KOOL 2003 (RCT).
PDT + AD	PDT	6 maanden	Geen verschil voor remissie noch voor HRSD, CGI-S, CGI-I scores (niveau 2). PDT + AD > PDT voor remissie en SCL-D score (self rating scale) (niveau 2).		DE JONGHE 2004 (RCT).
Lichamelijke inspanningen	AD (sertraline)	16 weken	Geen verschil voor remissie, BDI, HRSD score (niveau 2).	Geen verschil in dropouts (niveau 2)	NICE 2004
Lichamelijke inspanningen	Lichamelijke inspanningen + AD (sertraline).				
Lichamelijke inspanningen + AD	AD (sertraline)				

6.3. Bijzondere aspecten van de behandeling van KINDEREN en ADOLESCENTEN

Op dit gebied werden slechts weinig studies gemeld.

De meta-analyse "TCA vs placebo" (NICE 2005) vermeldt geen enkele werkzaamheid voor de TCA's.

Wat de vergelijking antidepressiva-psychotherapie betreft, werkt de combinatie van fluoxetine en cognitieve gedragstherapie zogenaamd beter dan een van beide behandelingen afzonderlijk; bovendien moet rekening gehouden worden met het feit dat de werking van fluoxetine alleen als werkzamer wordt beschouwd dan psychotherapie alleen, met daarentegen voor fluoxetine een ongunstig resultaat wat betreft de "suicide ideation questionnaire" score.

6.3.1. Onderlinge vergelijking van antidepressiva

- Er werden maar 2 RCT's gevonden die antidepressiva onderling vergeleken bij kinderen, in het bijzonder paroxetine versus clomipramine / imipramine. Er werd geen verschil aangetroffen, noch wat betreft werkzaamheid, noch wat betreft veiligheid. Er dient opgemerkt te worden dat in de meta-analyse 'TCA versus placebo' (NICE 2005) geen enkele werkzaamheid werd gevonden voor de TCA's.

6.3.2. Antidepressiva vs psychotherapie

Deze vergelijking werd slechts bestudeerd in 1 RCT. De geïnccludeerde patiënten waren tussen 12 à 17 jaar oud. Er bestaan geen goede studies betreffende adolescenten.

- Fluoxetine werkt beter dan cognitieve gedragstherapie, maar de patiënten die werden behandeld met fluoxetine behaalden een minder goede score op de "suicide ideation questionnaire".
- De combinatie van fluoxetine en cognitieve gedragstherapie werkt beter dan de twee behandelingen alleen. Er werd geen verschil gevonden op gebied van veiligheid.

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

Tabel 8: Samenvatting

AD onderling	Paroxetine vs clomipramine/imipramine	8 weken.	Geen verschil in remissie, respons, K-SADS en HDRS scores (niveau 2) en klinische verbetering (niveau 1)	Geen verschil in dropouts door ongewenste effecten (niveau 1)	NICE 2005
AD vs psychotherapie (CGT).	Fluoxetine vs CGT	12 weken	Fluoxetine > CGT alleen voor CDRS-R score en klinische verbetering (niveau 2).	Geen zelfmoordneigingen met fluoxetine (niveau 2). Geen verschil in ongewenste effecten, TS, ongewenste effecten door TS (niveau 2)	NICE 2005
	Fluoxetine + CGT vs fluoxetine alleen	12 weken	Fluoxetine+CGT> voor CDRS-R score (niveau 2) geen verschil in klinische verbetering	Geen verschil in nasleep van ongewenste effecten, van TS, suïcidale neigingen, ongewenste effecten door TS. (niveau 2).	NICE 2005
	Fluoxetine + CGT vs CGT alleen	12 weken	Fluoxetine+CGT> CBT voor CDRS-R score en klinische verbetering (niveau 2)	Geen verschil voor nasleep van ongewenste effecten, voor TS, suïcidale neigingen, ongewenste effecten door TS (niveau 2)	NICE 2005

6.4. Bijzondere aspecten van de behandeling bij OUDEREN

De conclusies werden hoofdzakelijk gehaald uit de meta-analyse NICE 2004:

- geen verschil tussen de antidepressiva;
- geen verschil voor wat betreft de veiligheidscriteria (dropouts en ongewenste effecten);
- bijzonder punt: mirtazapine zou minder studie-uitval door ongewenste effecten veroorzaken dan paroxetine.

Eén meta-analyse (NICE 2004, 15 RCT, 1083 patiënten) vindt geen verschil tussen de antidepressiva (amitriptyline versus paroxetine of sertraline, SSRI's onderling, venlafaxine versus clomipramine of dothiepine, fenelzine versus nortriptyline, mirtazapine versus paroxetine) en tussen Sint-Janskruid en fluoxetine. Niet meer verschil voor de beoordelingscriteria op gebied van veiligheid ('dropouts', 'dropouts wegens ongewenste effecten', 'aantal patiënten die ongewenste effecten meldden'). Volgens 1 RCT met 254 patiënten (NICE 2004) zou mirtazapine tot minder dropouts wegens ongewenste effecten leiden dan paroxetine.

Het toevoegen van lithium aan een behandeling met nortriptyline is beter dan nortriptyline alleen, maar veroorzaakt meer studie-uitval; dit is gebaseerd op zeer weinig gegevens (1 RCT met 44 patiënten).

Eén meta-analyse (NICE 2004) includeerde 15 RCT's die de gegevens inzake werkzaamheid van 1083 bejaarde personen (65+) en de gegevens inzake veiligheid van 1620 patiënten vermeldden. De patiënten zijn meestal ambulante of in het ziekenhuis opgenomen. De studieduur varieerde van 5 tot 8 weken. De onderzochte producten zijn: amitriptyline, clomipramine, dothiepin, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, fenelzine, mirtazapine, venlafaxine, Sint-Janskruid, lithiumadditie. Inclusiecriteria: de gemiddelde bestudeerde dosis moet minstens de helft zijn van de aanbevolen dosis voor volwassenen.

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

6.5. Doseringen

Bij volwassenen:

De TCA's <100 mg tijdens 4 à 8 weken verschillen niet van de hooggedoseerde TCA's wat betreft werkzaamheid (respons, remissie, symptoomscore) maar veroorzaken minder dropouts wegens een lager risico op ongewenste effecten (NICE 2004).

Bij kinderen:

Geen gegevens.

Bij ouderen:

De meta-analyse (NICE 2004) die de antidepressiva onderling vergelijkt (cf. supra) stelt als inclusiecriteria dat de dosis van de antidepressiva minstens de helft moet zijn van de standaarddosis die wordt aanbevolen voor een volwassene. Wij kunnen vooropstellen dat de conclusies geldig zijn voor een dosis die lager is dan de standaarddosis.

6.6. Behandelingsduur

Bij volwassenen:

de duur van de geïnccludeerde RCT's varieert van 4 tot 24 weken. Er zijn geen gegevens voor een optimale duur.

Bij kinderen:

de duur van de geïnccludeerde RCT's varieert van 8 tot 12 weken. Er zijn geen studies die de verschillende behandelingsduren vergelijken.

Bij ouderen:

de duur van de studies varieert van 5 tot 8 weken. Er zijn geen gegevens voor een optimale behandelingsduur.

6.7. Combinatie van behandelingen

Zie vraag 5 waar de behandeling van de depressie die niet reageert op de initiële behandeling wordt besproken en waar de combinaties vermeld worden.

Combinaties van antidepressiva en psychotherapie, cf. supra voor volwassenen, kinderen en ouderen.

6.8. Houding in geval de depressie niet reageert op de initiële behandeling

Bij volwassenen:

zie vraag 5.

Bij kinderen:

Er zijn geen relevante studies.

Bij ouderen:

Er zijn geen relevante studies.

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

Bij volwassenen:

De studies die verschillende vormen van psychotherapie bestuderen, worden vaak uitgevoerd met patiënten die in de eerste lijn worden gerekruteerd. In een studie NICE 2004 (n=269) van 6 tot 21 weken, is er geen significant verschil tussen CGT en eerstelijnszorg voor HRSD en BDI scores (niveau 1) noch voor dropouts (niveau 1). Twee recente publicaties (MacGillivray 003, Arroll 2005) geven onvoldoende respons voor wat betreft de relatieve plaats van de SSRI's en de TCA's in de eerstelijnszorg.

Bij kinderen:

De studies werden niet in eerste lijn uitgevoerd. Het kader waarin de studie wordt uitgevoerd, is vaak niet erg duidelijk.

Bij ouderen:

De geïnccludeerde studies bestudeerden vooral ambulante en in het ziekenhuis opgenomen patiënten. Er zijn geen subanalyses van het kader waar ze zich afspelen, noch specifieke gegevens voor de eerste lijn.

6.10. Klinisch belang van de farmacologische verschillen (farmacokinetiek of -dynamiek)?

Niet bestudeerd.

Tabel 9: Samenvatting:

AD onderling	Amitriptyline vs paroxetine of sertraline.	5-8 weken	Geen verschil in respons, HRSD score (niveau 1)	Geen verschil in gemelde ongewenste effecten en dropouts (niveau 1)	NICE 2004
SSRI vs SSRI	Fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine	5-8 weken	Geen verschil in respons, HRSD score (niveau 1)	Geen verschil in gemelde ongewenste effecten en dropouts (niveau 1)	NICE 2004
3 ^e G. vs TCA.	Venlafaxine vs clomipramine / dothiepine	5-8 weken	Geen verschil in respons, HRSD score (niveau 1)	Geen verschil in gemelde ongewenste effecten en dropouts (niveau 1)	NICE 2004
MAOI vs TCA.	Fenelzine vs nortriptyline.	5-8 weken	Geen significant verschil in remissie (niveau 2)	Geen verschil in ongewenste effecten en dropouts (niveau 2)	NICE 2004
3 ^e G. vs SSRI.	Mirtazapine vs paroxetine	5-8 weken	Geen significant verschil in respons, remissie, HRSD score (niveau 2)	Geen verschil in dropouts en gemelde ongewenste effecten (niveau 2)	NICE 2004
Hypericum	Vs Fluoxetine	5-8 weken	Geen verschil in respons en HRSD score (niveau 2)	Geen verschil in dropouts en gemelde ongewenste effecten (niveau 2)	NICE 2004
Lithiumadditie	+ Nortriptyline	5-8 weken	Nortriptyline alleen > de combinatie met lithium voor remissie (niveau 2)	Er zijn meer dropouts met de combinatie (niveau 2)	NICE 2004
Psychotherapie (CGT) vs AD.	CGT vs desipramine	3-4 maanden	Geen verschil tussen desipramine en CGT voor BDI en HRSD scores (niveau 2)	Geen verschil in dropouts (niveau 2)	NICE 2004
	CGT + desipramine vs desipramine alleen.	3-4 maanden	Geen verschil tussen desipramine + CGT en desipramine alleen voor BDI en HRSD scores (niveau 2)	Geen verschil in dropouts (niveau 2)	NICE 2004
Interpersoonlijke Psychotherapie (IPT) en AD.	IPT vs nortriptyline	8 weken	Geen verschil in remissie (niveau 2)	Geen verschil in dropouts en ongewenste effecten (niveau 2)	NICE 2004
	IPT vs IPT + nortriptyline	6-8 weken	IPT + nortriptyline > IPT alleen voor remissie (niveau 2).	Geen verschil in dropouts (niveau 1)	NICE 2004
	IPT + nortriptyline vs nortriptyline	8 weken	Geen verschil in remissie (niveau 2)	Geen verschil in dropouts en ongewenste effecten (niveau 2)	NICE 2004

7. Antidepressiva bij herhalpreventie

Er bestaat onduidelijkheid over de exacte klinische definitie van 'herhal', hoewel dit begrip in al zijn onduidelijkheid in vele studies gebruikt wordt. Wanneer we het woordenboek er bij halen dan vinden we : "herhal of recidief is de terugkeer van een ziekte na een behandeling ervan".

Moet er volledige remissie zijn om te kunnen spreken van herhal ?

Men spreekt van remissie wanneer de kernsymptomen van een ziekte niet meer aanwezig zijn zodat de diagnose van de ziekte niet meer te stellen is. De aanwezigheid van restsymptomen betekent dus niet automatisch dat er een herhal is. Van genezing kan men echter pas spreken wanneer de symptomen over een langere periode van jaren niet meer terugkomen. De angst voor de terugkeer van de ziekte is bij veel patiënten lang aanwezig.

Volgens NICE kan men bij kinderen spreken van remissie wanneer er minder dan 2 symptomen aanwezig zijn en er een normaal functioneren is gedurende minimum 8 weken.

In onderzoek rond de behandeling van depressie wordt als eindpunt meestal een depressiescore gebruikt (vaak de Hamilton Rating Scale for Depression). Dit is een continue schaal. Dichotome eindpunten worden bekomen, door een afkappunt te kiezen op deze schaal. In het algemeen wordt respons gedefinieerd als een vermindering met minstens 50% en remissie als een Hamiltonscore < 7.

Er worden hoge cijfers van herhal gezien. Redenen hiervoor zijn geen behandeling, geen juiste behandelingsstrategie, ongedifferentieerd gebruik van antidepressiva. 50 tot 80 % van patiënten die een depressieve episode doormaken, zullen minstens een tweede episode doormaken. Een recent overzicht van studies over langere termijn, gemiddeld twaalf maanden, bevestigde dat het gemiddelde herhaltempo onder placebo 41% bedroeg, tegenover 18% onder actieve medicatie.

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

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

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

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

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

De jury beschikt over onvoldoende gegevens om een aanbeveling te doen over het gebruik van antidepressiva bij herhal van een depressie.

7.1. In vergelijking met placebo

7.1.1. Herhalpreventie bij volwassenen

- Antidepressiva als groep (SSRI's en TCA's) zijn werkzaam voor het verminderen van herhal van depressie, vergeleken met placebo, zowel na minder dan 1 jaar als na meer dan 1 jaar onder-

houdsbehandeling. De in het NICE rapport geïnccludeerde studies hebben een behandelingsduur van minimaal 6 maanden, en maximaal 2 jaar. De onderzoekspopulatie bestaat uit ambulante patiënten, die in de acute fase van depressie, in remissie gingen na aanvangsbehandeling met een antidepressivum. Het gaat hier dus om een sterk geselecteerde populatie. (21 RCT's, 3356 patiënten) (niveau 1).

- Er is méér studie-uitval met antidepressiva in studies met een duur van 6 maanden tot 3 jaar (meeste studies minder dan 1 jaar). (31 RCT's, 4410 patiënten) (niveau 1).
- Er zijn geen gegevens over ongewenste effecten van antidepressiva op lange termijn (tot 3 jaar); SSRI's als groep zijn werkzaam (14 RCT's, ≈ 2800 patiënten), voor TCA's is dit minder duidelijk: na meer dan 1 jaar behandeling zijn TCA's werkzaam (5 RCT's, 291 patiënten), na minder dan 1 jaar wordt geen verschil gevonden, maar de beschikbare gegevens voor deze vergelijking zijn zeer beperkt (2 RCT's, 72 patiënten) (niveau 1).
- Er wordt geen verschil gevonden tussen lithium in monotherapie en placebo, maar de beschikbare gegevens zijn zeer beperkt (1 RCT, 71 patiënten) (niveau 2).
- Antidepressiva in combinatie met lithium zijn werkzaam, vergeleken met alleen placebo (2 RCT's, 129 patiënten) (niveau 2).
- Venlafaxine is beter dan placebo, voor preventie van herval (2 RCT's, ≈ 556 patiënten) (niveau 2).
- Duloxetine is beter dan placebo voor het uitstellen van 'verlies van respons' (1 RCT, 273 patiënten) (niveau 2).

7.1.2. Hervalpreventie bij kinderen

- 1 RCT vindt dat 32 weken behandeling met fluoxetine uitstel geeft van herval van depressie. Deze studie telde echter slechts 40 patiënten. (niveau 2)

7.1.3. Hervalpreventie bij ouderen

- Antidepressiva als groep blijken werkzaam voor hervalpreventie, bij een onderhoudsbehandeling van zowel meer dan 1 jaar, als minder dan 1 jaar.
- Voor TCA's en SSRI's apart, zijn de gegevens beperkt. Er is geen duidelijkheid over de optimale behandelingsduur.

7.1.4. Hervalpreventie en dosering van antidepressiva

Er werden geen studies gevonden van voldoende kwaliteit.

7.1.5. Hervalpreventie en behandelingsduur

Zie ook punt 7.1.1.

Als antidepressiva als groep geanalyseerd worden, vindt men zowel na minder dan 1 jaar, als na meer dan 1 jaar onderhoudstherapie met antidepressiva, minder herval van depressie, vergeleken met placebo, in patiënten die eerder al goed reageerden op een aanvangsbehandeling met een antidepressivum. De geïnccludeerde studies duren 6 maanden tot 2 jaar. Over de 'optimale behandelingsduur' is er geen evidentie.

7.1.6. Combinatie van behandelingen

Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden.

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

Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden.

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

De geïnccludeerde studies bevatten vooral gegevens van ambulante patiënten. Er werden geen gegevens gevonden om de aanpak in verschillende settings te vergelijken.

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

Voor deze vraag werd geen systematisch literatuur onderzoek verricht.

7.2. In vergelijking met andere behandelingen

7.2.1. Hervalpreventie bij volwassenen

- Data komen voornamelijk van ambulante patiënten, die in de acute fase van depressie in remissie bereikten met therapie (psychotherapie of antidepressiva). Het gaat hier dus om een sterk geselecteerde populatie.
- Er werden geen vergelijkingen gevonden tussen onderhoudsbehandeling met verschillende antidepressiva, behalve voor lithium: met lithium in monotherapie treedt meer herval op dan met antidepressiva alleen (1 RCT, 77 patiënten) (niveau 2). De combinatie van een antidepressivum en lithium geeft minder herval dan lithium alleen (1 RCT, 75 patiënten) (niveau 2) en dan een antidepressivum alleen (3 RCT's, 160 patiënten) (niveau 1).
- Er blijkt geen verschil tussen cognitieve gedragstherapie (CGT) en antidepressiva voor hervalpreventie. Bij psychotherapie is er eerder sprake van profylaxie en dat geneesmiddelen vooral "palliatief" gebruikt worden. Voor toevoegen van CGT aan antidepressiva of omgekeerd, is er geen evidentie. De beschikbare gegevens zijn echter beperkt (zie hieronder).
- Er blijkt geen verschil tussen interpersoonlijke psychotherapie en antidepressiva (1 RCT, 54 patiënten) (niveau 2). Voor het toevoegen van IPT aan antidepressiva, is er geen evidentie (3 RCT's, 131 patiënten) (niveau 1). Het toevoegen van antidepressiva aan IPT, is wel zinvol (2 RCT's, 106 patiënten) (niveau 1).

7.2.2. Bijzondere aspecten bij de behandeling van kinderen en adolescenten

Hierover werden geen studies gevonden van voldoende kwaliteit.

7.2.3. Bijzondere aspecten bij de behandeling van ouderen

- Een onderhoudsbehandeling gedurende 2 – 3 jaar met de combinatie van interpersoonlijke psychotherapie (IPT) + antidepressiva, is superieur aan interpersoonlijke psychotherapie (IPT) + placebo (2 RCT's, 108 patiënten) (niveau 1).
- Een onderhoudsbehandeling gedurende 2 jaar met paroxetine, is superieur aan IPT alleen (1 RCT, 58 patiënten) (niveau 2).

- Er is geen verschil tussen 3 jaar onderhoudstherapie met een combinatie van IPT + antidepressiva, en antidepressiva alleen (1 RCT, 53 patiënten) (niveau 2).

7.2.4. Vragen over de dosering

Hierover werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden.

7.2.5. Vragen over de behandelingsduur

De hierboven beschreven studies hadden een fase van onderhoudsbehandeling van 6 maanden tot 3 jaar, bij patiënten die eerder al remissie bereikten met een acute behandeling. Er is geen evidentie over de beste behandelingsduur.

7.2.6. Combinatie van behandelingen

Zie punt 7.2.1.

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

Hierover werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden.

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

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

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

Voor deze vraag werd geen systematisch literatuur onderzoek verricht.

8. Antidepressiva bij dysthymie

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

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

Hier wenst de jury op te merken dat er geen studies zijn van lange duur terwijl er pas wordt gesproken van dysthymie wanneer er een depressieve stemming is gedurende minstens 2 jaar. De hieronder aangehaalde studies moeten dan ook met de nodige reserves beschouwd worden. Het is dan ook niet mogelijk om een echte aanbeveling te doen wat betreft de behandeling van dysthymie.

8.1. In vergelijking met placebo

De referentiestudies (Boyer, 1999, Ravindran 1999 en 2000, Davanand 2000, Lima 2000) oordelen dat alle bestudeerde middelen van de TCA's, de SSRI's, de MAOI's en "andere" werkzaam zijn met inbegrip van remissie voor de drie eerste hierboven vermelde categorieën.

Het aantal ongewenste effecten is groter met de TCA's, sertraline (SSRI) en de "andere antidepressiva".

De gekende studies hebben meestal betrekking op een duur van 4 tot 12 weken, maar

- voor adolescenten: geen enkele studie gevonden
- voor ouderen: geen significante conclusie
- geen studies voor gevallen die niet reageren op de initiële behandeling van de dysthymie

8.1.1. Samenvatting

Tabel 10

Klasse	geneesmiddel	studieduur	Efficacy	Safety	Referenties
TCA	Desipramine (niet meer in de handel) en imipramine	4 tot 12 weken	Werkzaam, zowel voor respons (niveau 1) als remissie (niveau 1)	Meer ongewenste effecten (niveau 2) dan placebo	Lima 2000
SSRI	Fluoxetine en sertraline	4 tot 12 weken	Werkzaam, zowel voor respons (niveau 1) als remissie (niveau 1)	Niet meer dropouts dan placebo (niveau 1). 1 RCT vermeldt meer ongewenste effecten met sertraline	Lima 2000 Ravindran 99 Ravindran 00 Devanand 00
MAOI	fenelzine en moclobemide	4 tot 12 weken	Werkzaam, zowel voor respons (niveau 1) als remissie (niveau 2)	Niet meer dropouts dan placebo (niveau 1). Niet meer ongewenste effecten (niveau 2)	Lima 2000
« andere »	amisulpride, (amineptine, ritanserine niet op de Belgische markt)	4 tot 12 weken	Werkzaam voor respons (niveau 1)	Niet meer dropouts dan placebo (niveau 1). Wel meer ongewenste effecten (niveau 1)	Lima 2000 Boyer 1999

8.1.2. Aspecten bij de behandeling van kinderen en adolescenten

Er werden geen studies gevonden bij kinderen en adolescenten.

8.1.3. Aspecten bij de behandeling van ouderen

Voor dysthymie bij ouderen werden enkel studies gevonden (2 RCT's) die een SSRI vergelijken met placebo. Het gebruik van SSRI's voor dysthymie in deze leeftijdsgroep is onvoldoende onderbouwd. Geen significant verschil voor bekomen respons tussen fluoxetine en placebo (niveau 2) 1 RCT signaleerde meer geeuwen bij behandeling fluoxetine in vergelijking met placebo.

8.1.4. Dosering

Er werden geen relevante RCT's gevonden i.v.m. deze vraag.

8.1.5. Behandelingsduur

De geïncludeerde studies hebben een behandelingsduur van 4 tot 12 weken. Het blijft frappant dat voor een ziekte die minimaal 2 jaar duurt, de studies die antidepressiva vergelijken met placebo, slechts 4 tot 12 weken duren. Over de optimale behandelingsduur is dus geen duidelijkheid.

8.1.6. Combinatie van behandelingen

Er werden geen relevante RCT's gevonden i.v.m. deze vraag.

8.1.7. Houding indien dysthymie niet reageert op de initiële behandeling

Er werden geen studies gevonden die deze situatie bestuderen in patiënten met dysthymie.

8.1.8. Verschillen in therapie rekening houdend met de verschillende lijnen

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

8.1.9. Klinisch belang van farmacologische verschillen (farmacokinetiek / dynamiek)

Niet gekend.

8.2. In vergelijking met andere behandelingen

Verwijzend naar Lima 2003 zouden de verschillende klassen van producten een vergelijkbare werkzaamheid hebben en ongewenste effecten die specifiek zijn voor elke categorie.

Er zijn slechts weinig studies geanalyseerd aangaande niet-medicamenteuze behandelingen, maar de medicamenteuze behandeling wordt als superieur beschouwd.

De uitgevoerde studie heeft echter nog niet alle mogelijke aspecten van de verschillende niet-medicamenteuze behandelingen onderzocht (cognitieve groepstherapie - problem solving therapie – interpersoonlijke psychotherapie – cognitieve interpersoonlijke groepstherapie), vooral wat betreft duur en misschien ook omwille van een gebrek aan financiële middelen.

Wat betreft adolescenten en ouderen: globaal gezien lijken de hierboven vermelde conclusies eveneens geldig.

Twee belangrijke punten komen naar voren:

- de niet-medicamenteuze behandeling bij adolescenten vermindert de zelfmoordneigingen
- de niet-medicamenteuze behandeling bij ouderen wordt onvoldoende gebruikt ondanks de aangevoerde werkzaamheid ervan.

8.2.1. In vergelijking met andere medicamenteuze behandelingen

A. Samenvatting

Enkel studies met studieduur 4 tot 12 weken.

Referentie : Lima 2003

Tabel 11

Klasse	Geneesmiddel	Efficacy	Safety
SSRI versus TCA	Sertraline versus Imipramine	Geen verschil voor respons (niveau 1) of voor remissie (niveau 1)	Minder dropouts met SSRI (niveau 2)
MAOI versus TCA	Fenelzine/ moclobemide versus Imipramine	Geen verschil voor respons (niveau 1) of voor remissie (niveau 2)	Geen verschil in dropouts (niveau 1). Geen verschil in ongewenste effecten (niveau 2)
« Andere » versus TCA	Tianeptine (niet in de handel in België)/ Minaprine (niet in de handel in België)/ ritanserine (niet in de handel in België) versus Imipramine/ amitriptyline	Geen verschil voor respons (niveau 1)	Geen verschil in dropouts (niveau 1). Geen verschil in ongewenste effecten (niveau 2)
« Andere » versus SSRI	Trazodon/ fluoxetine (+ bentazepam niet in de handel in België)/ Amisulpride versus Fluoxetine alleen	Geen verschil voor respons (niveau 1)	Geen verschil in dropouts (niveau 1). Geen verschil in ongewenste effecten (niveau 1)

Volgens Prodigy is er bij dysthymie geen verschil in werkzaamheid tussen de TCA's en de SSRI's, maar wordt er met de SSRI's minder uitval gezien dan met de TCA's

Zowel SSRI als TCA zijn evenwaardig maar er moet rekening gehouden worden met de verwachte neveneffecten bij het kiezen van een specialiteit.

B. Aspecten bij de behandeling van kinderen, adolescenten en ouderen

Er werden geen studies gevonden bij deze categorieën van personen.

C. Dosering

Geen studies gevonden.

D. Behandelingsduur

De geïnccludeerde studies die antidepressiva onderling vergelijken hebben een behandelingsduur van 4 tot 12 weken, wat erg kort is voor een ziekte die minstens 2 jaar duurt.

E. Combinatie van behandelingen

Zie voorbeeld boven

F. Houding indien dysthymie niet reageert op de initiële behandeling

Geen studies gevonden

G. Verschillen in therapie rekening houdend met de verschillende lijnen

De beschikbare studies betreffen ambulante patiënten, gerekruteerd in eerste lijn.

H. Klinisch belang van farmacologische verschillen (farmacokinetiek / dynamiek)

Niet onderzocht.

8.2.2. In vergelijking met andere niet-medicamenteuze behandelingen

A. Bij volwassenen

Hoewel patiënten met dysthymie een belangrijke groep van patiënten vormen, is er opvallend weinig onderzoek naar de effectiviteit van niet-medicamenteuze behandeling.

De weinige bestaande studies hebben zich vooral gericht op de effecten van cognitieve gedragstherapie (CGT) en probleemoplossende behandeling (PST) in vergelijking met medicatie. Bestaande studies suggereren een licht sterker effect voor medicatie, terwijl er weinig evidentie is dat de combinatie van medicatie en psychotherapie tot betere resultaten leidt.

Een van de belangrijkste beperkingen van deze studies is dat uitsluitend kortdurende vormen van psychotherapie onderzocht zijn, terwijl er duidelijke aanwijzingen zijn dat een meer intensieve vorm van psychotherapie kan leiden tot grotere effecten. Meer onderzoek is ook hier nodig.

De zoektermen gebruikt door de literatuurgroep lijken ons beperkt met betrekking tot niet-medicamenteuze behandelingen waardoor de kans bestaat dat niet alle beschikbare studies in het literatuuroverzicht zijn opgenomen.

Bovendien bestaat er een grote kans dat de beschikbare wetenschappelijke literatuur over niet-medicamenteuze behandelingen beperkt blijven omwille van de financiering ervan.

Vier types van psychotherapie in de behandeling van dysthymie werden door de literatuurgroep bestudeerd. Dit zijn allen gestandaardiseerde, duidelijk beschreven en gevalideerde therapieën:

a. Cognitieve groepstherapie (Ravindran 1999). Dit is een van de meest onderzochte niet-medicamenteuze behandeling van depressie. Deze vorm van psychotherapie richt zich op de identificatie en verandering van zogenaamde dysfunctionele attitudes of schema's die het ontstaan en voortbestaan van depressie zouden verklaren.

Het toevoegen van cognitieve groepstherapie aan een behandeling met sertraline, lijkt niet beter dan medicamenteuze behandeling alleen (niveau 2). Ook ten opzichte van placebo is cognitieve groepstherapie alleen niet meer werkzaam (niveau 2). Studie duurde 12 weken. Er zijn geen gegevens op lange termijn

b. Probleemoplossende behandeling (Problem Solving Therapy, PST) (Williams 2000, Barrett 2001). Dit is een gestructureerde gespreksmethode binnen een behandeling van 4 à 6 sessies van elk maximaal een half uur. Tijdens de behandeling leert men de patiënt om op gestructureerde wijze (delen van) problemen op te lossen. De achterliggende gedachte is dat door greep te krijgen op problemen, psychische klachten afnemen en de kwaliteit van leven verbetert.

Probleemoplossende behandeling bij volwassenen en ouderen gedurende 11 weken blijkt even werkzaam als behandeling met paroxetine (niveau 2).

c. Interpersoonlijke psychotherapie (Fejo de Mello 2001, Browne 2002). Dit is een vorm van psychotherapie die zich vooral richt op de rol van interpersoonlijke en familiale factoren in het ontstaan van depressie, voornamelijk pathologische rouw, roltransities, rolconflicten en deficits in interpersoonlijk functioneren

In een eerste studie die 48 weken duurde, bleek er geen verschil te zijn tussen moclobemide en de combinatie moclobemide+interpersoonlijke psychotherapie (niveau 2). Het betrof voornamelijk patiënten met een « dubbele depressie » (dysthymie plus majeure depressie).

Een tweede studie volgde gedurende 6 maanden zowel patiënten met zuivere dysthymie als patiënten met “dubbele depressie”. Sertraline alleen, evenals de combinatie van interpersoonlijke psychotherapie en sertraline is doelmatiger dan psychotherapie alleen (niveau 2).

d. Cognitief-interpersoonlijke groepstherapie (Hellerstein 2001). Hier staat de relatie tussen de depressie en het sociaal functioneren centraal. Ook wordt er ingegaan op de relatie tussen denken en voelen.

De werking van deze vorm van groepstherapie werd onderzocht in een kleine RCT in de derde lijn. Er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van deze behandeling.

Volgens Prodigy zou bij dysthymie niet-medicamenteuze aanpak geen eerste keus zijn, vermits deze aanpak minder effectief blijkt dan de aanpak met antidepressiva.

NHG stelt in tegenstelling tot CBO en Prodigy dat een proefbehandeling met antidepressiva bij dysthymie slechts aan de orde is wanneer er onvoldoende effect blijkt van de niet-medicamenteuze aanpak.

B. Aspecten bij de behandeling van kinderen en adolescenten

Er werden geen studies gevonden bij kinderen en adolescenten specifiek voor dysthymie.

C. Aspecten bij de behandeling van ouderen

Zie PST: Probleemoplossende behandeling bij volwassenen en ouderen gedurende 11 weken blijkt even werkzaam als behandeling met paroxetine (niveau 2).

De hoger genoemde conclusies lijken globaal genomen ook op te gaan voor de niet-medicamenteuze behandeling van depressie en dysthymie bij adolescenten en ouderen. Belangrijke aandachtspunten hier zijn echter:

- (a) niet-medicamenteuze behandelingen zijn niet geassocieerd met verhoogde kans op zelfmoord bij adolescenten, maar lijken eerder te leiden tot een verlaging van zelfmoordneigingen
- (b) studies wijzen erop dat niet-medicamenteuze behandelingen bij ouderen, ondanks hun aangevoelde effectiviteit, te weinig gebruikt worden.

D. Dosering

Geen studies gevonden. Meer onderzoek nodig naar meer intensieve psychotherapie.

E. Behandelingsduur

Variabel, afhankelijk van soort psychotherapie. Over de optimale duur van de behandeling bestaan nauwelijks gegevens, ofschoon het logisch lijkt deze langere tijd voort te zetten, rekening houdend met het chronisch karakter van de stoornis.

F. Combinatie van behandelingen

In een eerste studie die 48 weken duurde, bleek er geen verschil te zijn tussen moclobemide en de combinatie moclobemide+interpersoonlijke psychotherapie (niveau 2). Het betrof voornamelijk patiënten met een « dubbele depressie » (dysthymie plus majeure depressie).

Een tweede studie volgde gedurende 6 maanden zowel patiënten met zuivere dysthymie als patiënten met “dubbele depressie”. Sertraline alleen, evenals de combinatie van interpersoonlijke psychotherapie en sertraline is doelmatiger dan psychotherapie alleen (niveau 2).

G. Houding indien depressie niet reageert op de initiële behandeling

Geen studies gevonden

H. Verschillen in therapie rekening houdend met de verschillende lijnen

PST en interpersoonlijke psychotherapie werden bestudeerd in eerste lijn, cognitief-interpersoonlijke groepstherapie in derde lijn.

I. Klinisch belang van farmacologische verschillen (farmacokinetiek / dynamiek)

Niet van toepassing.

Algemeen besluit

De behandeling van een depressie blijft een complex probleem.

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

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

In de toekomst moeten er dus meer langdurige onderzoeken gebeuren en er moet ook meer onderzoek gedaan worden naar de niet-medicamenteuze aanpak van depressie.

De jury wenst hier ook nog enkele opmerkingen te maken over de niet-medicamenteuze behandeling:

- deze wordt niet vergoed waardoor de kost voor de patiënt aanzienlijk is
- de beschikbaarheid van deze behandeling is beperkt en er bestaan lange wachttijden Een korte opleiding van huisartsen in cognitieve gedragstherapie zou kunnen bijdragen tot het oplossen van deze problematiek.
- de titel van psychotherapeut is momenteel nog niet beschermd waardoor het voor de verwijzende arts zeer moeilijk is om te weten naar welke zorgverlener de patiënt moet verwezen worden voor een welbepaalde niet-medicamenteuze behandeling
- Electroconvulsietherapie en een aantal nieuwere behandelingstechnieken (nervus vagus stimulatie, transcraniële magnetische stimulatie,...) zijn tijdens de consensusvergadering bijna niet aan bod gekomen.

De jury stelt zich vragen bij het feit dat er in 2004 170.000 patiënten slechts één verpakking gekregen hebben. Het is voor de jury niet mogelijk uit te maken voor welke indicaties actueel allemaal antidepressiva worden voorgeschreven. Dit vraagt verdere verklaring.

Bibliografie

Bibliografiegroep - Projekt farmaka – Minerva: Systematisch onderzoek naar de gegevens in de wetenschappelijke literatuur. Volledig rapport. Consensusvergadering “het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie” RIZIV 11 05 2006

Bouvard M., J. Cottraux : Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie. Masson, 185- 188

Bruffaerts R. : De epidemiologie van depressie in België – Stand van zaken en toekomstperspectieven. Tekst voor de consensu vergadering “het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie” RIZIV 11 05 2006

Cochrane database of systematic reviews volume (1), 2006 (most recent update 28 08 2005)

Declercq T., Habraken H. : De aanpak van depressie in de eerste lijn : bespreking van de richtlijnen. Tekst voor de consensu vergadering “het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie” RIZIV 11 05 2006

D'haenen H. : Behandeling van depressie en van dysthymie met antidepressiva. Tekst voor de consensu vergadering “het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie” RIZIV 11 05 2006

Dumont P., A. Andreoli, S. Borgacci et coll. : Détection rapide de la dépression : un problème important Revue Médicale Suisse, 2005, Fév.2, n° 3005

EBM Guidelines Duodecim Finland

Furlanetto L.M., M.V. Mendlowicz, J.R. Bueno: The validity of the Beck depression inventory-short form as a screening and diagnostic instrument for moderate and severe depression in medical inpatients. Journal of Affective Disorders, 2005, 86, 87-91

Gilbody, S; House, AO; Sheldon, TA; Cochrane Depression, anxiety and neurosis group. Screening and case finding instruments for depression: Recognition/ management/ outcome

Khan, Amy E. Brodhead and Russell L. Kolts: Relative sensibility of the Montgomery-Asberg depression rating scale, the Hamilton depression rating scale and the clinical global impressions rating scale in antidepressant clinical trial: a replication analysis. International Clinical Psychopharmacology, 2004, 19, 157-160

Khan, S.R. Khan, E.B. Shankles and al.: Relative sensitivity of the Montgomery-Asberg depression rating scale, the Hamilton depression rating scale and the clinical global impressions rating scale in antidepressant clinical trials. International Clinical Psychopharmacology, 2002, 17, 281-285

Klinkman, M. S. Competing Demands in Psychosocial Care. A Model for the Identification and Treatment of Depressive Disorders in Primary Care. Gen Hosp.Psychiatry 1997;19(2):98-111

Lamberts, H. and Hofmans, Okkes, I. [Psychological and Social Problems in Family Practice: a Matter of Competence and Autonomy in Physicians and Patients]
Psychische En Sociale Problemen in De Huisartspraktijk: Een Kwestie Van Competentie En Autonomie Bij Artsen En Patienten. Ned.Tijdschr.Geneeskd. 15-1-1994;138(3):118-22.

Lowe B., Robert L. Spitzer, K. Gräfe and al.: Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians diagnosis. Journal of Affective Disorders, 2004, 78, 131-140

Luyten P. : Niet medicamenteuze behandeling. Tekst voor de consensusvergadering “het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie” RIZIV 11 05 2006

Maes J.M. en Vanderkelen P. : Diagnostic de la dépression : instruments de mesure. Tekst voor de consensusvergadering “het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie” RIZIV 11 05 2006

Minerva. <http://www.minerva-ebm.be>

Normes NHG

Pignone M.P., MD, MPH; B.N. Gaynes, MD, MPH; J.L. Rushton, MD, MPH and al.: Screening for depression in adults: a summary of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Annals of Internal Medicine*, 2002, vol. 136, 765-776

VAN PRAAG H.M., ASNIS G.M., KAHN R.S., BROWN S.L., KORN M., HARKAVY- FRIEDMAN J.H., WETZLER.S. Nosological tunnel vision in biological psychiatry. A plea for a functional pathology. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 600: 501-510, 1990.

Van Praag H.M. : Onvrede met de diagnostiek van depressie. Tekst voor de consensusvergadering “het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie” RIZIV 11 05 2006

VAN PRAAG H.M. Over the mainstream: diagnostic requirements for biological psychiatric research. *Psychiat. Res.* 72: 201-212, 1997.

Van Weel-Baumgarten, E. M., Schers, H. J., van den Bosch, W. J., van den Hoogen, H. J., and Zitman, F. G. Long-Term Follow-Up of Depression Among Patients in the Community and in Family Practice Settings - A Systematic Review. *Journal of Family Practice* 2000;49(12):1113-20.

Van Weel – Baumgarten : Depressie in de huisartsenpraktijk. Tekst voor de consensusvergadering “het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie” RIZIV 11 05 2006

Watson, Lea en Pignone M. Screening accuracy for late-life depression in primary care: a systematic review (*journal of family practice*.52 (12): 956-964, December 2003

Bijlagen

Bijlage 1. De criteria van Wilson & Jungner (WHO, 1968)

1. **Relevant:** de op te sporen ziekte moet tot de belangrijke gezondheidsproblemen behoren.
2. **Behandelbaar:** de ziekte moet behandelbaar zijn met een algemeen aanvaarde behandelingsmethode.
3. **Voorzieningen:** er moeten voldoende voorzieningen voorhanden zijn om de diagnose te stellen.
4. **Herkenbaar:** er moet een herkenbaar latent stadium bestaan wil opsporing de moeite lonen.
5. **Natuurlijk verloop:** het natuurlijk verloop van de op te sporen ziekte moet bekend zijn.
6. **Wie is ziek?** Er moet overeenstemming bestaan over wie als ziek moet worden beschouwd.
7. **Opsporingsmethode:** er moet een bruikbare opsporingsmethode bestaan.
8. **Aanvaardbaarheid:** de opsporingstest moet aanvaardbaar zijn voor de bevolking.
9. **Kosten-baten:** de kosten dienen evenredig te zijn met de baten.
10. **Continuïteit:** het proces van opsporing dient continu te zijn.

Bijlage 2. Diagnostische criteria van DSM-IV van een majeure depressieve episode

- A. Minstens 5 van de volgende symptomen zijn aanwezig binnen dezelfde periode van minstens twee weken en wijzen op een verandering ten opzichte van het eerdere functioneren. Ten minste een van de symptomen is ofwel (1) depressieve stemming, ofwel (2) verlies van interesse of plezier.
1. **Depressieve stemming** gedurende het grootste deel van de dag, bijna elke dag, zoals blijkt uit subjectieve mededelingen (bijvoorbeeld voelt zich verdrietig of leeg) ofwel observatie door anderen (bijvoorbeeld, weent). N.B. : kan bij kinderen of adolescenten ook prikkelbare stemming zijn.
 2. **Duidelijke vermindering van interesse of plezier** in alle of bijna alle activiteiten gedurende het grootste deel van de dag, bijna elke dag (zoals blijkt uit subjectieve mededelingen of uit observatie door anderen).
 3. **Duidelijke gewichtsvermindering of -toename** zonder dat dieet gehouden wordt (bijvoorbeeld meer dan vijf procent van het lichaamsgewicht in één maand), of bijna elke dag afgenomen of toegenomen eetlust.
 4. **Insomnia (slapeloosheid) of hypersomnia (overmatige slaap en slaperigheid)** bijna elke dag.
 5. **Psychomotorische agitatie of remming**, bijna elke dag (waarneembaar door anderen en niet alleen maar een subjectief gevoel van rusteloosheid of vertraagdheid)
 6. **Moeheid of verlies van energie**, bijna elke dag.
 7. **Gevoelens van waardeloosheid of buitensporige of onterechte schuldgevoelens** (die waanachtig kunnen zijn) bijna elke dag.
 8. **Verminderd vermogen tot nadenken of concentratie of besluiteloosheid**, bijna elke dag.
 9. **Terugkerende gedachten aan de dood** (niet alleen de vrees dood te gaan), **terugkerende zelfmoord-gedachten** zonder dat er specifieke plannen gemaakt zijn, of een zelfmoordpoging of een specifiek plan om zelfmoord te plegen.
- B. De symptomen voldoen niet aan de criteria voor een gemengde episode.
- C. De symptomen veroorzaken in klinisch significante mate lijden of beperkingen in het sociaal of beroepsmatig functioneren of het functioneren op andere belangrijke terreinen.
- D. De symptomen zijn niet het gevolg van de directe fysiologische effecten van een middel of een somatische aandoening.
- E. De symptomen zijn niet eerder toe te schrijven aan een normaal rouwproces.

Bijlage 3. Overzicht van de beschikbare meetinstrumenten

Inleiding

De vraag naar valide en betrouwbare instrumenten in beide landstalen om bij kinderen, volwassen en adolescenten de diagnose van depressie, de ernst en de evolutie te meten kan niet voldoende beantwoord worden op grond van de bijdragen van de experts. De lezing van Maes en Bastan geven enkel een aantal **Franstalige instrumenten** voor **volwassenen**. Als het RIZIV in de toekomst tot een consensus wil komen over de behandeling van psychische en psychiatrische stoornissen of van aandoeningen waarin het functioneren van mensen op gedragsmatig, emotioneel of cognitief vlak geëvalueerd moet worden raden we sterk aan een expert uit het domein van de klinische psychodiagnostiek aan te spreken. De taak van deze psycholoog zal er dan in bestaan een overzicht te maken van de bestaande psychodiagnostische instrumenten in beide (of in de drie) landstalen, voor de gekozen leeftijdsgroep en met vermelding van de psychometrische eigenschappen.

Ontbrekende gegevens kunnen desgewenst aangevuld worden met informatie uit de volgende bronnen:

Voor de Franstalige instrumenten:

- Bouvard, M., & Cottraux, J. (2002). Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie. Paris: Masson.
- L'évaluation standardisée en psychiatrie
- Catalogus van het 'Centre de Psychologie appliquée'

Voor de Nederlandstalige instrumenten:

- Catalogi van Swets en Zeitlinger en Acco

De **validiteit** betreft de mate waarin het instrument meet wat het zegt te meten. Deze wordt vastgesteld door vergelijking met andere instrumenten om de problematiek te meten, met name klinische beoordeling en andere bestaande tests. De **betrouwbaarheid** geeft de mate aan waarin de testresultaten vrij zijn van de invloed van de persoon van de beoordelaar (interbeoordelaarsbetrouwbaarheid) of het moment van de beoordeling (test-hertest betrouwbaarheid). De **normering** geeft aan wat de gemiddelden en standaardafwijkingen zijn binnen de onderzochte groep en op basis daarvan ook de cut-of scores voor het stellen van de diagnose en /of het vaststellen van de graden van ernst.

Psychodiagnostische instrumenten omtrent Depressie en depressieve symptomen ontwikkeld: kinderen

	Origineel instrument	Beschrijving	Doel	Franstalige versie	Psychometrische gegevens fr. versie*	Publicatie of Besteladres	Ndl versie	Psychometrische gegevens ndl. versie	Publicatie of besteladres
Kiddie-SADS 6-18	Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-lifetime version) Puig-Antich et Chambers (1978)	Semi-gestructureerd interview	Psychopathologie globale (ook emotionele problemen waaronder depressie)	Evaluation des Troubles affectifs et de la Schizophrénie pour enfants d'âge scolaire Mouren-Siméoni, 1993	V : NV B : NV Normes : NV	Mouren-Siméoni, 1993	KID-SCID	V : NV B : NV Normes : NV	
CBCL 4-18	(Child behavior Check List, Achenbach, 1991)	Hetero-evaluatie door ouder ; 118 items	Psychopathologie globale (ook emotionele problemen waaronder depressie)	LCE (Liste des comportements d'enfants) Fombonne, 1988, 1989, 1991, 1992, 1994)	V : O.K. B : O.K. Normes : O.K. (Fombonne, 1989, 1991, 1992, 1994)	Bouvard et Cottraux, 2002	CBCL (Vermeersch,	V : O.K., B : O.K. N : O.K. (Vermeersch,	
CDRS-R 6-12	Children's depression rating Scale ; Poznanski, Cook & Carroll, 1979; Poznanski,, Grossman & Buchsbaum, 1984 ; Poznansky, Freeman & Moknos, 1985))	Hetero-evaluatie ; 17 items	Depressie, diagnose, evaluatie van de ernst en evolutie	CDRS-R (Moor, Mack, 1982)	V : O.K. B : O.K. Normes : O.K.	- Bouvard et Cottraux, 2002 ; - Dugas et Bouvard, 1997c			
CDI, 8-17	le <i>Children depression inventory</i>)Kovacs et Beck, 1977, Kovacs 1981)	Auto-evaluatie, 27 items	Depressie, diagnose, evaluatie van de ernst en evolutie	Inventaire de dépression chez l'enfant Mack et Moor (1982a).	V : NV B : NV Normes : NV (Dugas, Mouren & Halfon, 1985)	Dugas et Bouvard, 1997b			

BDI 13-18	Beck Depression Inventory, (Beck, Ward & Mendelson, 1961)		Depressie, diagnose, evaluatie van de ernst en evolutie	IDB (Inventaire de dépression de Beck) Bourque, Baeau-dette, D., 1982 ; Baron, 1984, 1988, 1993 ; Byrne & Baron, 1994)	V : O.K. B : O.K. Normes : O.K.			V : O.K. B : O.K. Normes : O.K.	
MDI-C 8-17	<i>Multiscore depression inventory for children</i> (MDI-C-Berndt & Kaiser, 1996),	Auto-evaluatie, 79 items	Depressie, diagnose, evaluatie van de ernst en evolutie	L'échelle composite de dépression pour enfants (Berndt & Kaiser, 1999)	V : O.K. B : O.K. Normes : O.K.	(Berndt & Kaiser, 1999)			

Validiteit : NV : niet vastgesteld ; O.K., onderzocht en goed bevonden

Betrouwbaarheid : NV : niet vastgesteld ; O.K. onderzocht en goed bevonden

Normering : NV : niet vastgesteld ; O.K. beschikbaar

Psychodiagnostische instrumenten voor het evalueren van depressie en depressieve symptomen: volwassenen

Naam	Origineel instrument	beschrijving	Franstalige versie	Psychometrische gegevens fr. versie	Publicatie of besteladres	Ndl versie	Psychometrische gegevens ndl. versie	Publicatie of besteladres
SCID	Structured clinical interview	Semi-gestructureerd interview (gebaseerd op DSM-IV-TR criteria voor screening op mentale stoornissen)						
3 questions (Lowe, Spitzer, Gräfe and al., 2004)		3 gesloten vragen omtrent de 3 belangrijkste criteria : stemming, activiteitsverlies, veranderingswens	3 questions (Lowe, Spitzer, Gräfe and al., 2004)					
QSP9			QSP-9 ; questionnaire de santé des patients (Dumont, Andreoli, Borgacci et al., 2005)					
HMRS	Hamilton Rating Scale (Hamilton, 1967)	Hetero-evaluatie vragenlijst 17 items	Echelle d'hétéro-évaluation de dépression de Hamilton (6,7)	V : O.K. B : O.K. Normes : O.K. Bagby, Ryder, Schuller, and al (2004)	Bouvard et Cottraux, 2002			
MADRS (Khan, Brodhead, & Kolts , 2004)	Montgomery and Asberg depression Rating Scale	Hetero-evaluatie vragenlijst 10 items	Echelle d'hétéro-évaluation de dépression de Montgomery et Asberg	V : O.K. B : O.K. Normes : O.K.	Bouvard et Cottraux, 2002			

BDI & BDI-II	Beck Depression Inventory	Auto-evaluatie vragenlijst 21 et 13 items	Inventaire de la dépression de Beck et Inventaire de la dépression de Beck abrégé	V : O.K. B : O.K. Normes : O.K.	Centre de psychologie appliquée	Beck Depressie Vragenlijst	...	
-----------------	------------------------------	---	---	---------------------------------------	---------------------------------------	-------------------------------	-----	--

Psychodiagnostische instrumenten voor het meten van depressie en depressieve symptomen: ouderen

Naam	Origineel instrument	beschrijving	Franstalige versie	Psychometrische gegevens fr. versie	Publicatie/ bestelling	Ndl versie	Psychometrische gegevens ndl. versie	
GDS Yesavage et Brinck, 1983)	Geriatric depression scale	Auto-evaluatie, 30 items (ja/nee)	Echelle de dépression gériatrique Bourque et Blanchard, 1990)	V : O.K. B : O.K. Normes : O.K.	Bouvard et Cottraux, 2002 Bourque et Blanchard, 1990)			
BDI & BDI-II	Beck Depression Inventory	Auto-evaluatie van genlijkt 21 et 13 items	Inventaire de la dépression de Beck et Inventaire de la dépression de Beck abrégé	V : O.K. B : O.K. Normes : O.K.	Centre de psychologie appliquée	Beck Depressie Vragenlijst	...	
EAGP Labo Sandoz (modif. Du SCAG, Sandoz clinical assesment geriatric)	Echelle d'appréciation gériatrique en psychiatrie George et al, 1977)	Hetero-evaluation van psychopathologie van de oudere persoon 17 items	Echelle d'appréciation gériatrique en psychiatrie	V : O.K. B : O.K. Normes : NB	Bouvard et Cottraux, 2002			
CSDD Alexopoulos GS et al	Cornell Scale for Depression in Dementia (1)							
MMSE Folstein M, Folstein S, McHugh P	Mini-Mental Status Examination)							
ADL Katz S et al.	Activities of Daily Living							

Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960 Feb;23:56-62

Montgomery SA and Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry. 1979 Apr;134:382-9

Bijlage 4. Patient Health Questionnaire. (PHQ)

This questionnaire is an important part of providing you with the best health care possible. Your answers will help in understanding problems that you may have. Please answer every question to the best of your ability unless you are requested to skip over a question.

Name _____ Age _____ Sex: Female Male Today's date _____

1. During the last 4 weeks, how much have you been bothered by any of the following problems?

Not bothered Bothered a little Bothered a lot

- a. Stomach pain
- b. Back pain
- c. Pain in your arms, legs, or joints (knees, hips, etc)
- d. Menstrual cramps or other problems with your periods
- e. Pain or problems during sexual intercourse
- f. Headaches
- g. Chest pain
- h. Dizziness
- i. Fainting spells
- j. Feeling your heart pound or race
- k. Shortness of breath
- l. Constipation, loose bowels, or diarrhoea
- m. Nausea, gas, or indigestion

2. Over the last 2 weeks, how often have you been bothered by any of the following problems?

Not at all Several days More than half the days Nearly every day

- a. Little interest or pleasure in doing things
- b. Feeling down, depressed, or hopeless
- c. Trouble falling or staying asleep, or sleeping too much
- d. Feeling tired or having little energy
- e. Poor appetite or overeating
- f. Feeling bad about yourself, or that you are a failure, or have let yourself or your family down
- g. Trouble concentrating on things, such as reading the newspaper or watching television
- h. Moving or speaking so slowly that other people could have noticed? Or the opposite being so fidgety or restless that you have been moving around a lot more than usual
- i. Thoughts that you would be better off dead or of hurting yourself in some way

FOR OFFICE CODING: Som Dis if at least three of #1a-m are .a lot. and lack an adequate biol explanation. Maj Dep Syn if answers to #2a or b and five or more of #2a-i are at least .More than half the days. (count #2i if present at all). Other Dep Syn if #2a or b and two, three, or four of #2a-i are at least .More than half the days. (count #2i if present at all).

3. Questions about anxiety.

a. In the last 4 weeks, have you had an anxiety attack . suddenly feeling fear or panic?

If you checked .NO., go to question #5.

NO

YES

- b. Has this ever happened before?
- c. Do some of these attacks come suddenly out of the blue that is, in situations where you dont expect to be nervous or uncomfortable?
- d. Do these attacks bother you a lot or are you worried about having another attack?

4. Think about your last bad anxiety attack. NO YES

- a. Were you short of breath?
- b. Did your heart race, pound, or skip?
- c. Did you have chest pain or pressure?
- d. Did you sweat?
- e. Did you feel as if you were choking?
- f. Did you have hot flashes or chills?
- g. Did you have nausea or an upset stomach, or the feeling that you were going to have diarrhea?
- h. Did you feel dizzy, unsteady, or faint?
- i. Did you have tingling or numbness in parts of your body?
- j. Did you tremble or shake?
- k. Were you afraid you were dying?

5. Over the last 4 weeks, how often have you been bothered by any of the following problems?

Not at all Several days More than half the days

- a. Feeling nervous, anxious, on edge, or worrying a lot about different things

If you checked .Not at all., go to question #6.

- b. Feeling restless so that it is hard to sit still
- c. Getting tired very easily
- d. Muscle tension, aches, or soreness
- e. Trouble falling asleep or staying asleep
- f. Trouble concentrating on things, such as reading a book or watching TV
- g. Becoming easily annoyed or irritable

FOR OFFICE CODING: Pan Syn if all of #3a-d are .YES. and four or more of #4a-k are .YES.. Other Anx Syn if #5a and answers to three or more of #5b-g are .More than half the days..

6. Questions about eating.

- a. Do you often feel that you can't control what or how much you eat?

NO

YES

- b. Do you often eat, within any 2-hour period, what most people would regard as an unusually large amount of food?

If you checked .NO. to either #a or #b, go to question #9.

- c. Has this been as often, on average, as twice a week for the last 3 months?

7. In the last 3 months have you often done any of the following in order to avoid gaining weight ?

NO

YES

- a. Made yourself vomit?
- b. Took more than twice the recommended dose of laxatives?
- c. Fasted . not eaten anything at all for at least 24 hours?
- c. Exercised for more than an hour specifically to avoid gaining weight after binge eating?

8. If you checked .YES. to any of these ways of avoiding gaining weight, were any as often, on average, as twice a week?

NO

YES

9. Do you ever drink alcohol (including beer or wine)?

If you checked .NO. go to question #11.

NO

YES

10. Have any of the following happened to you more than once in the last 6 months?

NO

YES

- a. You drank alcohol even though a doctor suggested that you stop drinking because of a problem with your health
- b. You drank alcohol, were high from alcohol, or hung over while you were working, going to school, or taking care of children or other responsibilities
- c. You missed or were late for work, school, or other activities because you were drinking or hung over
- d. You had a problem getting along with other people while you were drinking
- e. You drove a car after having several drinks or after drinking too much

11. If you checked off any problems on this questionnaire, how difficult have these prob for you to do your work, take care of things at home, or get along with other people

Not difficult at all Somewhat difficult Very difficult Extremely difficult

FOR OFFICE CODING: Bul Ner if #6a,b, and-c and #8 are all .YES.; Bin Eat Dis the same but #8 either .NO. or left blank. Alc Abu if any of #10a-e is .YES..

12. In the last 4 weeks, how much have you been bothered by any of the following problems?

Not bothered Bothered a little Bothered a lot

- a. Worrying about your health
- b. Your weight or how you look
- c. Little or no sexual desire or pleasure during sex
- d. Difficulties with husband/wife, partner/lover or boyfriend/girlfriend
- e. The stress of taking care of children, parents, or other family members
- f. Stress at work outside of the home or at school
- g. Financial problems or worries
- h. Having no one to turn to when you have a problem
- i. Something bad that happened recently
- j. Thinking or dreaming about something terrible that happened to you in the past - like your house being destroyed, a severe accident, being hit or assaulted, or being forced to commit a sexual act

13. In the last year, have you been hit, slapped, kicked or otherwise physically hurt by someone, or has anyone forced you to have an unwanted sexual act?

NO

YES

14. What is the most stressful thing in your life right now?

15. Are you taking any medicine for anxiety, depression or stress?

NO

YES

16. FOR WOMEN ONLY: Questions about menstruation, pregnancy and childbirth.

a. Which best describes your menstrual periods?

Periods are unchanged

No periods because pregnant or recently gave birth

Periods have become irregular or changed in frequency, duration or amount

No periods for at least a year

Having periods because taking hormone replacement (estrogen) therapy or oral contraceptive

b. During the week before your period starts, do you have a serious problem with your mood - like depression, anxiety, irritability, anger or mood swings?

**NO
(or does not apply)**

YES

If YES: Do these problems go away by the end of your period?

Have you given birth within the last 6 months?

Have you had a miscarriage within the last 6 months?

Are you having difficulty getting pregnant?

Developed by Drs. Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke and colleagues, with an educational grant from Pfizer Inc. For research information, contact Dr. Spitzer at rls8@columbia.edu. The names PRIME-MD® and PRIME-MD TODAY® are trademarks of Pfizer Inc. TX221Y99A © 1999, Pfizer Inc