

Antidepressiva: al decennia voorgeschreven én toch nog steeds bekritiseerd; een perspectief op oorzaken en oplossingen

J. ORMEL, H.G. RUHÉ, C.L.H. BOCKTING, W. NOLEN, A.H. SCHENE, J. SPIJKER, M. TEN DOESSCHATE, A.O.J. CRAMER, P. VERHAAK, P. SPINHOVEN

ACHTERGROND Voorschrijven van antidepressiva (AD) is sinds 1980 sterk toegenomen, vooral selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), en voor steeds langere tijd. Toch worden, vooral buiten de beroepsgroep, AD nog steeds bekritiseerd en betwijfelt men hun nut.

DOEL Verklaaren van toename en bieden van een perspectief op oorzaken en oplossingen van de controverse, aanzet tot debat.

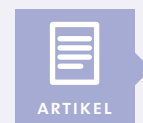
METHODE Essay met genuanceerde en kritische presentatie van feiten en argumenten van voor- en tegenstanders.

RESULTATEN Toename is het gevolg van 1. toegenomen veiligheid en gebruiksgemak, 2. toegenomen hulpvraag voor en herkenning van depressie in de huisartspraktijk, 3. uitbreiding indicatiecriteria, 4. effectieve marketingstrategieën, en 5. effectiviteit van AD in de acute fase en bij preventie van terugval/recidief in continuering- en onderhoudsfasen. Critici wijzen op: 1. beperkte meerwaarde van AD in acute fase t.o.v. placebo, 2. veel uitvallers en mensen zonder respons, 3. terugval/recidiefpreventie met AD in continuering- en onderhoudsfasen werkt alleen bij patiënten met goede respons op AD in acute fase, 4. terugval/recidief na discontinuering AD vaak onthoudingsverschijnselen, en 5. publicatiebias, selectieve rapportage, selectieve patiëntselectie en suboptimale blinding, leidend tot overschatting voordelen en onderschatting nadelen. Factoren die controverse onderhouden, zijn: 1. critici wijzen op de netto-effectiviteit en voorstanders op de bruto-effectiviteit (dus inclusief spontaan herstel en placebo-effect); 2. hardnekkigheid van beschadigd vertrouwen in industriegefinancierde RCT's; 3. gebrek aan RCT's met relevante langetermijntoekomstmetingen; 4. ideologische posities, versterkt door belangenconflicten en selectieve citaties; 5. maatschappelijk klimaat.

CONCLUSIE Hoewel het lastig zal zijn om deels ideologisch ingegeven posities tot elkaar te brengen, zien wij mogelijkheden. Drie factoren zijn daarbij van groot belang: polderen (welke data overtuigen de tegenpartij), responspredictie en RCT's met functionele uitkomstdata over de lange termijn.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)3, 213-222

TREFWOORDEN antidepressiva, effectiviteit, langetermijngebruik



ARTIKEL



Het voorschrijven van antidepressiva (AD) is sinds de jaren 80 toegenomen tot een niveau waarbij in de periode 2014-

2016 aan bijna 8% van de Nederlandse volwassen bevolking een antidepressivum werd voorgeschreven (Statline

2017; Stichting Farmaceutische Kengetallen 2017). Sinds 2007 is de stijging afgenomen, in 2013 het gebruik gestabiliseerd, en recent is er zelfs enige daling. Een deel van deze recepten wordt niet opgehaald of gebruikt (Vinkers & Vis 2017). Circa 50% van patiënten die via de huisarts AD kregen voorgeschreven, gebruikte 5 jaar later nog steeds AD (Wildeboer e.a. 2016).

Gegeven de omvang en duur van het gebruik is het verrassend dat er nog steeds herhaaldelijk serieuze twijfels over de effectiviteit van AD worden geuit, met name of deze wel voldoende surpluswaarde hebben ten opzichte van placebo (Antonuccio e.a. 1999; Fava 2003; Turner e.a. 2008; Andrews e.a. 2012; Gøtzsche 2014; Kirsch 2014; Moncrieff & Kirsch 2015; Whitaker 2015; Schoonen 2016; Moncrieff 2018).

In dit artikel willen wij vier vragen beantwoorden: Waarom is het voorschrijven van AD, met name selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), zo langdurig toegenomen? Waarop berust de kritiek dat ze meer nadelen dan voordelen hebben? Waarom komt deze kritiek steeds weer terug terwijl er binnen de beroepsgroep toenemende consensus is over belang en positionering van AD? En ten slotte, hoe kan de discussie worden beslecht?

We concentreren ons op AD in relatie tot depressie, maar veel observaties zijn ook relevant voor andere indicaties, waaronder angststoornissen. Evenzo is de analyse relevant ongeacht wie het antidepressivum voorschrijft, huisarts of psychiater. Wat betreft terminologie voor de uitkomsten van behandeling van depressie volgen we het algemeen geaccepteerde consensusschema van Frank e.a. (1991). Verder onderscheiden we, zoals gebruikelijk, drie fasen in het gebruik van AD: de acute fase van 6-8 weken, de continueringsfase tot circa 6 maanden en de onderhoudsfase daarna.

METHODE

Het is lastig om onze werkwijze scherp te definiëren. Hoewel we diverse literatuursearches hebben uitgevoerd, is dit artikel geen systematische review of meta-analyse vanwege het grote aantal aspecten dat aan de orde komt. Het is vooral een logisch-conceptuele en methodologische analyse waarin we een evenwicht hebben gezocht tussen enerzijds een strikt wetenschappelijke benadering van het probleem en anderzijds een discussie rond de 'antidepressivaparadox'.

We hebben gepoogd om evenwichtig feiten en argumenten van voor- en tegenstanders op tafel te leggen zodat de lezer zelf een mening kan vormen. Wellicht is dit artikel het beste te kenmerken als een essay, een *position paper* waarin we tal van systematische reviews en meta-analyses hebben gebruikt om de feiten vast te kunnen stellen en een

AUTEURS

JOHAN (HANS) ORMEL, em. hoogleraar Psychiatrische epidemiologie, Interdisciplinair Centrum voor Psychopathologie en Emotieregulatie, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen, Groningen.

ERIC H.G. RUHÉ, psychiater-epidemioloog, afd. Psychiatrie, Radboudumc, Nijmegen.

CLAUDI L.H. BOCKTING, hoogleraar Klinische psychologie, Academisch Medisch Centrum, afd. Psychiatrie, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam en Rijksuniversiteit Groningen.

WILLEM NOLEN, em. hoogleraar Psychiatrie van emotionele stoornissen, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen, Groningen.

AART SCHENE, hoogleraar Psychiatrie, hoofd afd. Psychiatrie, Radboudumc, Nijmegen.

JAN SPIJKER, hoogleraar Chronische depressie, Radboud Universiteit, Gelderse Roos/Pro Persona, Nijmegen.

MASCHA TEN DOESSCHATE, psychiater, directeur zorg Verslavingszorg Noord Nederland.

ANGÉLIQUE O.J. CRAMER, universitair hoofddocent, Departement Methoden en Technieken, Tilburg School of Social en Behavioral Sciences, Tilburg University, Tilburg.

PETER VERHAAK, bijzonder hoogleraar GGZ in de huisartspraktijk, UMCG huisartsgeneeskunde, Groningen, en Nederlands Instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (NIVEL), Utrecht.

PHILIP SPINHOVEN, hoogleraar Klinische psychologie, Instituut Psychologie, Universiteit Leiden en afd. Psychiatrie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

CORRESPONDENTIEADRES

Hans Ormel, Interdisciplinair Centrum voor Psychopathologie en Emotieregulatie, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen, Groningen.
E-mail: j.ormel@umcg.nl

Strijdige belangen: Nolen heeft in zijn carrière diverse geneesmiddelenstudies verricht/geleid, 'investigator initiated' en/of met 'unrestricted grants', die geheel of gedeeltelijk werden gefinancierd door Lundbeck, Duphar/Solvay, Ciba Geigy, Eli Lilly, Astra Zeneca en Wyeth. Voor deze studies bleek onafhankelijke subsidiëring (NWO of ZonMW) niet mogelijk.
Overige auteurs: geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 20-11-2019.

perspectief te ontwikkelen waar de antidepressivadiscussie naar toe zou moeten. We hopen dat dit artikel een discussie uitlokt.

Waarom is het voorschrijven van antidepressiva lange tijd toegenomen?

Vijf belangrijke redenen voor deze toename zijn: 1. toegenomen veiligheid en gebruiksgemak, 2. uitbreiding van het indicatiegebied, 3. toename van de presentatie en herkenning van depressieve symptomen, vooral in de huisartspraktijk, 4. effectieve marketingstrategieën van de farmaceutische industrie, en de 5. de effectiviteit van AD op korte en lange termijn.

TOEGENOMEN VEILIGHEID EN GEBRUIKSGEMAK

In vergelijking met de tricyclische antidepressiva (TCA's) zijn de nieuwere AD veiliger (overdoses zijn zelden fataal) en hebben ze minder ernstige bijwerkingen, waaronder cardiale en anticholinerge effecten (op hartritme en hartgeleiding, droge mond, wazig zien, obstipatie en sedatie). Bovendien zijn de beschikbaarheid en het gebruiksgemak van AD groot. In vergelijking met psychotherapie is het voorschrijven en begeleiden van AD eenvoudiger en kost minder tijd, hetgeen een voordeel kan zijn in de drukke (huisarts)praktijk. Meta-analyses laten overigens niet zien dat SSRIs effectiever zijn dan de oudere TCA's, maar wel dat de uitval en verminderde therapietrouw vanwege bijwerkingen lager is, hetgeen ook van invloed is op de daadwerkelijke behandeluitkomst (Cipriani e.a. 2018).

UITBREIDING VAN INDICATIEGEBIED

Het indicatiegebied is de laatste decennia inderdaad aanzienlijk uitgebreid, met name naar angst-, slaap- en pijnstoornissen. Terwijl in de jaren 70 en 80 antidepressiva vrijwel alleen werden voorgeschreven bij patiënten met een depressie, is dat volgens recente voorschrijfcijfers uit ruim 500 huisartspraktijken inmiddels voor minder dan 50% voor depressie; de rest gaat naar patiënten met een paniekstoornis, fobie, obsessieve-compulsieve stoornis (OCS), gegeneraliseerde angststoornis (GAD), eetstoornis, premenstrueel syndroom, pijnstoornissen en slaapstoornissen (Verhaak e.a. 2019).

TOENAME PRESENTATIE EN HERKENNING VAN DEPRESSIE BIJ HUISARTS

De geregistreerde prevalentie van depressie in de huisartspraktijk laat een sterke toename zien (Schellevis e.a. 2003; Bosman e.a. 2016; Magnée e.a. 2018) hoewel bevolkingsstudies, afgezien van wat schommelingen en mogelijk enige toename bij jongeren, geen duidelijke toename van de 12-maandsprevalentie gedurende de afgelopen 30 jaar laten zien (de Graaf e.a. 2012). Dit wijst op een toegenomen presentatie, herkenning en diagnostiek van depressie in de huisartspraktijk. Voor patiënten kan het benoemen van depressie als ziekte 'ontschuldigen' en een tegenwicht

bieden aan het stigma op een psychische stoornis of schaamte over eigen 'falen' (Leykin e.a. 2007).

MARKETINGSTRATEGIEËN

De marketingstrategieën van de farmaceutische industrie waren gericht op zowel huisartsen, psychiaters als op het publiek (direct-to-consumers marketing) (Rosenthal e.a. 2002; Whitaker 2015). De SSRIs werden door de industrie als een grote stap voorwaarts in de markt gezet. Bovendien stimuleerde de marketing het 'quick-fix-idee' dat depressie het gevolg is van een tekort aan een bepaalde stof in de hersenen, de neurotransmitter serotonine, dat door SSRIs zou worden opgeheven.

EFFECTIVITEIT

De effectiviteit van AD is aangetoond, zowel tijdens de acute fase als ter preventie van terugval en recidief gedurende de continuerings- en onderhoudsfase bij patiënten met een positieve respons op AD in acute fase, zoals gerapporteerd in diverse meta-analyses (Sim e.a. 2016; Cipriani e.a. 2018). Vooral het verschil in terugval en recidief tussen succesvol met AD behandelde patiënten die tijdens de continuerings- en onderhoudsfases gerandomiseerd werden naar geblindeerd doorbehandelen met AD versus overschakelen op placebo is indrukwekkend. Dit is namelijk ruim twee keer zo laag (Sim e.a. 2016).

De kritiek en de wetenschappelijke gegevens

Belangrijke vertegenwoordigers van degenen die het nut van AD betwijfelen of relativeren, zijn onder anderen Andrews, Bijl, Fava, Gøtzsche, Kirsch, Moncrieff en Turner (zie de referenties in de inleiding).

GERINGE MEERWAARDE

Waarop is hun twijfel en kritiek gebaseerd? Een grote rol spelen de in hun ogen geringe meerwaarde van AD ten opzichte van placebo en het hoge percentage patiënten zonder respons en uitvallers gedurende de acute fase, waardoor bij deze groep AD in continuerings- en onderhoudsfasen geen nut hebben. De meeste critici ontkennen niet dat AD in acute fase gemiddeld enige werkzaamheid hebben, maar zij vinden het verschil klinisch irrelevant en vrezen bovendien dat onvolledige blinding nog een deel van het kleine verschil heeft veroorzaakt.

Wat zijn de wetenschappelijke gegevens? In recente meta-analyses, waarin zowel gepubliceerde als ongepubliceerde RCT's zijn opgenomen, vindt men een effectiviteit (respons) van AD in acute fase met een Cohens *d* van 0,30 en een oddsratio (OR) van 1,7 (Jakobsen e.a. 2017; Cipriani e.a. 2018). Dit effect komt overeen met een *number-needed-to-treat* (NNT) van 8 en een gemiddeld voordeel van AD ten

opzichte van placebo van 2-3 punten op de *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD). Een dergelijk effect leent zich voor een interpretatie als 'AD werken beter dan placebo' maar evengoed voor een interpretatie als 'AD werken nauwelijks beter dan placebo'.

Critici vinden een verschil van 4-5 punten pas klinisch relevant (Turner e.a. 2008; Kirsch 2014; Moncrieff & Kirsch 2015; Jakobsen e.a. 2017). Verder wijzen zij erop dat het $NNT = 8$ de uitkomst respons betreft en niet de uitkomst volledig herstel. Dit is belangrijk omdat partieel herstel terugval of recidivering voorspelt.

Hier kan men tegenin brengen dat de werkzaamheid van AD niet veel verschilt van die van veel medicijnen voor somatische aandoeningen (Bijkersma-Pot 2016) en dat het verschil groter is als men alleen naar het symptoom depressieve stemming (Hieronymus e.a. 2016) of de zes prototypische stemmingsitems van de HRSD kijkt (Bech 2010).

Anderen wijzen verder op de 'hoge' placeborespons (rond 38%) en de 'lage' respons op AD in acute fase (nog geen 50%) (Rush e.a. 2006; Deshauer e.a. 2008; Pigott e.a. 2010). Voor verschillende psychotherapieën zijn overigens vergelijkbare percentages gevonden (Cuijpers e.a. 2014).

De hoge percentages terugval en recidivering zijn ook belangrijke kritiekpunten. In de grote Amerikaanse STAR-D studie viel 34 tot 50% bij voortgezet gebruik van AD terug in het jaar na remissie, waarbij het terugvalpercentage toenam met het aantal medicamenteuze behandelingsstappen dat noodzakelijk was geweest om remissie te bereiken (Rush e.a. 2006). Daarbij waren de terugvalpercentages van degenen die alleen respons hadden, maar geen remissie bereikten, nog aanzienlijk hoger (59-83%) (Pigott e.a. 2010). Ten gevolge van bijwerkingen zijn AD gemiddeld geassocieerd met een hogere uitval dan placebo, met OR's van 1,6-4,4 (Cipriani e.a. 2018).

TERUGVAL OF ONTTREKKING?

Een ander punt van kritiek betreft de verwarring of terugval en recidief gedurende de eerste maanden na afbouw van AD in de continuerings- en onderhoudsfases (al dan niet met substitutie door placebo) wel steeds als zodanig moet worden geëtiketteerd, of dat het hier eerder onttrekkingsverschijnselen betreft (Andrews e.a. 2011; Fava e.a. 2015). Hiermee komt volgens critici de indrukwekkende effectiviteit van AD in de continuerings- en onderhoudsfases (Sim e.a. 2016) in een ander daglicht te staan. Inderdaad doet de verhoogde terugval/recidief bij patiënten die blind zijn overgegaan op placebo zich vooral voor in de eerste maanden nadien en is het verschil pas 6 maanden later gestabiliseerd (El-Mallakh e.a. 1999; Kaymaz e.a. 2008; Borges e.a. 2014); volgens velen een veel te lange periode

voor onttrekkingsverschijnselen. Een meer geaccepteerde zienswijze is dan ook dat met de substitutie van AD door placebo in de continuerings- en onderhoudsfase de bescherming van AD verdwijnt en het terugval/recidiefrisico zich weer volop manifesteert. Het is ook mogelijk dat de patiënten die naar placebo zijn gerandomiseerd pas na enkele maanden beseffen dat ze een placebo gebruiken met eventuele negatieve psychologische gevolgen.

Dit kritiekpunt blijft lastig te wegen, omdat in de oudere trials onvoldoende kritisch naar de mogelijkheid van onttrekkingsverschijnselen is gekeken. Het is sowieso een lastig onderscheid (Fava e.a. 2015). Wat wel vaststaat, is dat de preventieve effectiviteit van AD in de continuerings- en onderhoudsfases beperkt is tot patiënten die herstellen op AD in acute fase.

VERDERE KRITIEKPUNTEN

Belangrijke punten van kritiek zijn verder publicatiebias en selectieve rapportage (o.a. door het gebruik van secundaire uitkomsten als de primaire uitkomstmaat het gewenste effect niet liet zien) (Turner e.a. 2008; De Vries e.a. 2018) en onrechtmatigheden (fraude?) in de rapportage van ernstige bijwerkingen (Whitaker 2015). Een berucht voorbeeld van het laatste punt is de studie naar de werkzaamheid van paroxetine bij kinderen en adolescenten van Keller e.a. (2001), waarin belangrijke informatie over suïcidaliteit niet werd vermeld. Negatieve studies werden in het verleden soms zelfs niet ter publicatie aangeboden, dan wel afgewezen op onderzoekstechnische gronden. Toch vindt men in de recentste meta-analyse van 522 trials met AD in de acute fase inclusief 86 ongepubliceerde studies geen significante publicatiebias (Cipriani e.a. 2018). Om misverstand te voorkomen: ook in psychotherapiestudies zijn publicatiebias en selectieve rapportage aanzienlijk (Driessen e.a. 2015).

Een laatste punt van kritiek is de relevantie van RCT-patiënten voor de dagelijkse klinische praktijk. Het is een feit dat deelnemers aan RCT's die zijn uitgevoerd door de farmaceutische industrie (registratiestudies) maar ten dele representatief zijn voor de dagelijkse praktijk. Patiënten met suïcidale klachten of comorbiditeit zoals verslavingsproblematiek worden bijna standaard uitgesloten (van der Lem e.a. 2012).

Alles bijeengenomen, zien critici zoveel problemen dat volgens hen overschatting van de werkzaamheid van AD en onderschatting van de bijwerkingen onvermijdelijk zijn (Moncrieff 2003; Kirsch 2014).

Waarom blijft de controverse oplaaien?

Wij zien vijf oorzaken voor het voortduren van deze controverse.

BEPERKTE MEERWAARDE

Patiënten en behandelaars zijn doorgaans geneigd herstel toe te schrijven aan de specifieke eigenschappen van de behandeling. Dat geldt voor zowel antidepressiva als psychotherapie, en in bredere zin voor iedere behandeling. Men realiseert zich vaak onvoldoende dat het herstel ook het gevolg kan zijn van het natuurlijke beloop (spontaan herstel) en niet-specifieke behandel-effecten. De bijdrage van niet-specifieke behandel-effecten wordt door Cuijpers e.a. (2012) geschat op 45%, die van specifieke behandel-effecten op 17%; de resterende 38% schrijven zij toe aan 'spontaan herstel' door vooral het natuurlijk beloop.

Ook een recente meta-analyse van 19 observationele studies in de eerste lijn naar het beloop van *onbehandelde* depressie wijst op aanzienlijk spontaan herstel: 23% herstelde binnen 3 maanden, 32% binnen 6 maanden, en 53% binnen 12 maanden (Sareen e.a. 2013; Whiteford e.a. 2013). Onze hypothese is dat critici vooral oog hebben voor de relatief geringe gemiddelde bijdrage van de specifieke behandeling (netto-effectiviteit van AD) terwijl voorstanders zich laten leiden door de forse gemiddelde bruto-effectiviteit, dus inclusief de niet-specifieke behandel-effecten en het spontaan herstel.

VERTROUWENSKRISIS

Door publicatiebias, selectieve rapportage, geraffineerde marketingstrategieën, niet altijd onthulde belangenconflicten van prominente AD-onderzoekers (waaronder *ghost writing*) en andere onrechtmatigheden is het vertrouwen in met name door de farmaceutische industrie gesponsorde trials beschadigd (Kirsch 2014; Ioannidis 2016). De situatie is inmiddels verbeterd dankzij trialregisters en analyseprotocollen die vooraf gepubliceerd worden, en openheid over eventuele belangenverstrengeling. Echter, vertrouwen komt te voet, maar gaat te paard. Daarbij komt de al genoemde beperkte representativiteit van RCT-deelnemers, wat het wantrouwen over de relevantie van trials voor de klinische praktijk heeft versterkt, ook al lijkt die selectiviteit de generaliseerbaarheid van trialuitkomsten niet veel te vertekenen (van der Lem e.a. 2012).

GEBREK AAN RCT'S

Het ontbreekt aan (placebogecontroleerde) RCT's met 1. relevante uitkomsten wat betreft functioneren en kwaliteit van leven over 2. een termijn van ten minste 2 jaar. In vrijwel alle placebogecontroleerde trials met AD in de acute fase werden patiënten zelden langer dan 2-6 maanden gevolgd en langer durende trials hadden te lijden onder uitval van vervolgmetingen. Door gebrek aan langetermijnuitkomsten blijft het lastig te bepalen bij wie AD wel werken en bij wie niet, en wat op de lange termijn de

voor- en nadelen ervan zijn. Sommige auteurs sluiten - onder bepaalde omstandigheden - zelfs iatrogene effecten niet uit (Andrews e.a. 2012; Meadows e.a. 2019).

IDEOLOGISCHE POSITIES

Ideologische posities en de daarbij horende selectieve handelwijzen zijn aan te wijzen bij zowel voor- als tegenstanders van AD. Uitspraken hebben vaak een stevige ideologische component met uitgesproken meningen en verschillende interpretaties van dezelfde data. Het lijkt dus meer te gaan over overtuigingen dan over de 'harde' data. De discussie in *The Lancet Psychiatry* tussen Gøtzsche (2014) en Nutt e.a. (2014) biedt een voorbeeld van selectief citeren en nauwelijks ingaan op de argumenten van de andere partij.

Dit betekent overigens niet dat er helemaal geen gebalanceerde beschouwingen in de literatuur te vinden zijn. Een voorbeeld is een artikel van Quitkin e.a. (2000) die concludeerden: *'The issue of bias or allegiance effects for both antidepressant and psychotherapy research is real. Investigators of all orientations must guard against potential bias. However, studies cited as supporting the questionable validity of antidepressant trials fail upon closer examination to support assertions that these trials are invalid.'* (Quitkin e.a. 2000).

MAATSCHAPPELIJK KLIMAAT

Ten slotte kan men zich afvragen of het maatschappelijke klimaat een rol speelt bij het voortduren van de AD-controverse. Hierbij denken wij aan opvattingen dat psychiatrische aandoeningen zoals ADHD en depressie teveel gemedicaliseerd zouden worden, waardoor ook de gangbaarste behandelingen voor deze problemen vraagtekens oproepen.

Oplossingen

Het lijkt wellicht alsof we al veel weten over de voor- en nadelen van AD en dat het probleem vooral zit in de vraag bij wie werken AD wel en bij wie niet. Dat laatste is op zich geen grote verrassing, gezien de heterogeniteit binnen de diagnose depressie, maar wel lastig, omdat het toont dat we onvoldoende weten van het werkingsmechanisme van AD. Hierdoor blijft het bijvoorbeeld onzeker of langdurig gebruik toch niet schadelijk is bij sommige depressies of patiënten.

Wij zijn van mening dat er nog steeds belangrijke informatie over AD ontbreekt, vooral ten opzichte van niet-farmacologische behandelingen, waaronder placebo. Daarbij gaat het om informatie die een belangrijke rol kan spelen in de controverse, ondanks het ideologische gehalte. Onze stelling is dat *het ideologische gehalte kan blijven bestaan bij de gratie van afwezige cruciale data en methodologische beper-*

kingen; beperkingen die op hun beurt verschillend worden gewogen, waardoor er ruimte blijft bestaan voor tegengestelde opvattingen op basis van de wel beschikbare data. Wellicht is er nationaal een ‘polderfase’ nodig waarin voor- en tegenstanders overleggen, totdat er consensus is bereikt welke data noodzakelijk zijn om geschilpunten te slechten. Op internationaal niveau zou dit iets kunnen zijn voor workshop/netwerkbijeenkomst(en) van het European College of Neuropsychopharmacology.

ONBEANTWOORDE VRAGEN

Wat zijn de belangrijkste onbeantwoorde vragen? Bovenaan ons rijtje staat het *langetermijnnut* van AD ten opzichte van placebo en niet-farmacologische behandelingen in termen van relevante uitkomsten en bijwerkingen. Gevolgd door de vraag: in hoeverre betreft terugval/recidief na afbouw van AD of vervanging door placebo kort of langer durende onttrekkingsverschijnselen? Een lastiger vraag: waarom leidt AD bij sommige patiënten wel tot een duidelijke verbetering, maar bij anderen niet? En tot slot: onderdrukken AD symptomen of brengen ze ook genezing? Drie elkaar aanvullende benaderingen kunnen bijdragen aan voortschrijdend inzicht in het langetermijnnut van AD: 1. inventieve analyse van observationele databases, 2. placebogecontroleerde RCT's met relevante langetermijnuitskomsten, en 3. cohortstudies met meting van effectpredictoren en -moderatoren.

INVENTIEVE ANALYSE VAN OBSERVATIONELE DATABASES

Het onovertroffen voordeel van randomisatie is dat groepen goed overeenkomen (afgezien van toevallige verschillen), waardoor verschillen in uitkomsten tussen de groepen eenduidig aan verschillen in behandeling kunnen worden toegeschreven. Observatieel, niet-gerandomiseerd onderzoek kan nooit met zekerheid uitsluiten dat de te vergelijken groepen in kenmerken verschillen, wat van invloed kan zijn op zowel wie welke behandeling krijgt als de uitkomst van de behandeling. Notoire *confounders* zijn ernst en voorgeschiedenis, die meebepalen niet alleen of en hoe de patiënt wordt behandeld, maar ook de uitkomst van de behandeling.

De afgelopen decennia zijn er twee methoden ontwikkeld waardoor men onder bepaalde voorwaarden op basis van data over het beloop van behandelde patiënten met enige zekerheid causale uitspraken over behandel-effecten kan doen, ook als de patiënten niet gerandomiseerd zijn en niet alle potentiële vertekende factoren zijn gemeten. De twee methoden zijn instrumentele-variabeleanalyse en *propensity-score*-analyse. Deze kunnen de nadelen van observationele, niet-gerandomiseerde data deels ‘neutraliseren’.

Potentiële databronnen zijn *routine outcome measurement* (ROM)-data, cohortdata zoals NESDA, en longitudinale populatiestudies zoals NEMESIS en TRAILS. Belangrijk is voldoende representativiteit te waarborgen, hetgeen kan worden bereikt door lage non-respons bij de aanvangsmeting en geringe uitval gedurende het vervolg.

PLACEBOGECONTROLEERDE TRIALS MET RELEVANTE LANGETERMIJNUITKOMSTEN

Logistiek gezien zijn gerandomiseerde placebogecontroleerde langetermijnuitskomststudies van AD en psychotherapie uiterst lastig, maar wel noodzakelijk. Indien uitgevoerd bij AD-vrije patiënten met een depressie (HRSD > 16 of 18) en gestratificeerd naar eerder AD-gebruik, kunnen alleen op deze manier met zekerheid valide gegevens worden verkregen over de balans van voor- en nadelen van behandelingen ten opzichte van elkaar en placebo gedurende een relevante periode.

Het is daarbij van groot belang dat representatieve patiënten worden geselecteerd (dus inclusief comorbiditeit) en dat de blinding wordt gecontroleerd. Participanten die na 2-3 maanden niet of nauwelijks zijn verbeterd, krijgen alsnog hun voorkeursbehandeling aangeboden, maar blijven wel meedoen aan de vervolgmetingen. In combinatie met stopregels op patiëntniveau, bijvoorbeeld bij het optreden van suicidaliteit, lijkt een placebofase van enkele maanden ook acceptabel, omdat de meerwaarde van AD en psychotherapie ten opzichte van placebo op de korte termijn hooguit 15% is. Deze bescheiden gemiddelde meerwaarde van AD en psychotherapie vermindert tevens het risico van onbalans tussen de armen, al is het waarschijnlijk dat in de placeboarm meer mensen aanvullende behandelingen zullen ontvangen. Hiervoor kan statistisch worden gecontroleerd.

Vervolgstudies kunnen de toegevoegde waarde van gecombineerde behandelingen bepalen, zowel simultaan als sequentieel. Een belangrijke studie naar het langetermijnbeloop van behandeling met AD en de mogelijkheid om AD af te bouwen wordt momenteel uitgezet (www.opera-project.nl).

COHORTSTUDIES MET GEMETEN EFFECTMODERATOREN

Voorspellen wie baat heeft bij welke behandeling is lastig. Hierdoor is bij depressie gepersonaliseerde behandeling (*precision medicine*) nog niet goed mogelijk. Meer inzicht in de variabelen die het effect van een behandelmodaliteit beïnvloeden, kan gepersonaliseerde behandeling dichterbij brengen. Cohortstudies van patiënten met dezelfde diagnose kunnen dit inzicht verschaffen wanneer men bij de aanvangsmeting ook potentiële effectmoderatoren vastlegt. Met meer gepersonaliseerde behandeling zal de relevantie van de controverser afnemen.

Relatief gemakkelijk te meten potentiële effectmoderatoren zijn persoonlijkheid en sociale steun, en daarnaast uit lichaamsvloeistoffen te bepalen biomarkers, waaronder genetische kenmerken. Hieruit voortkomende predictoren moeten vervolgens wel weer in een RCT worden onderzocht op hun daadwerkelijke meerwaarde.

Conclusies en slotopmerkingen

De gestage groei in het voorschrijven van AD is veroorzaakt door elkaar versterkende ontwikkelingen en kenmerken van de nieuwere AD, met name de SSR's, waaronder toegenomen veiligheid en gebruiksgemak, de uitbreiding van indicatiecriteria, toegenomen presentatie en diagnostiek in de huisartspraktijk (mede als gevolg van medicalisering) en effectieve marketingstrategieën.

Factoren die de controverse onderhouden, zijn, naast ideologische, met name de bescheiden, gemiddelde nettovoordelen van AD ten opzichte van placebo, verschillen in de mate waarin men belang hecht aan spontaan herstel en non-specifieke behandel-effecten, beschadigd vertrouwen in de resultaten van trials door *allegiance*-effecten (loyaliteitseffecten), publicatiebias, selectieve rapportage en imperfecte blindering, en - heel belangrijk - onzekerheid over de langetermijneffecten op relevante uitkomsten. Ook speelt een rol dat we de pathofysiologie van depressies onvoldoende kennen en evenmin voldoende begrijpen hoe AD precies tot een stemmingsverbetering leiden. Veel theorie en weinig substraat laat veel ruimte voor meningsverschillen.

Ondanks talloze RCT's naar de kortetermijneffectiviteit van AD, missen we goed inzicht in de voor- en nadelen van AD ten opzichte van placebo op lange termijn. Observationale cohortstudies van patiënten uit de eerste en tweede lijn laten zien dat het beloop op de lange termijn vaak chronisch is: *'residual symptoms are the rule and full recovery is the exception'* (Ormel e.a. 1993; Verduijn e.a. 2017).

Hierbij moeten we wel aantekenen dat beloop en uitkomst sterk afhangen van de onderzochte 'uitgangspopulatie': incidente of prevalentie gevallen. Verreweg de meeste cohortstudies volgen 'prevalente' gevallen, d.w.z. patiënten die vaak al een tijd in behandeling zijn of al eerder een episode hebben meegemaakt. Bij 'incidente' gevallen gaat het om de allereerste depressie-episode. Ongeveer 80-90% van de betreffende patiënten herstelt en 40-45% heeft in de volgende 15 jaar geen terugval of recidief (Eaton e.a. 2008), hetgeen aanmerkelijk gunstiger is dan de 85% van de patiënten in de prevalentie groep die wel terugvalt of recidiveert (Keller & Boland 1998).

De door ons bepleite aanpak zal data opleveren die de controverse kunnen beslechten. Van groot belang is een 'polderfase' met voorstanders en critici van AD om consensus te bereiken over welke data noodzakelijk zijn. Gezien de aanzienlijke prevalentie van depressie en AD-gebruikers en de beschikbaarheid van alternatieve psychologische behandelingen, is inzicht in de voor- en nadelen op de lange termijn noodzakelijk en cruciaal om in de klinische praktijk verantwoorde adviezen te geven.

 Prof. dr. R. Schoevers gaf commentaar op een eerdere versie.

LITERATUUR

- Andrews PW, Thomson JA Jr., Amstadter A, Neale MC. Primum non nocere: an evolutionary analysis of whether antidepressants do more harm than good. *Front Psychol* 2012; 3: 117.
- Andrews PW, Kornstein SG, Halberstadt LJ, Gardner CO, Neale MC. Blue again: perturbational effects of antidepressants suggest monoaminergic homeostasis in major depression. *Front Psychol* 2011; 2: 159.
- Antonuccio D, Danton W, DeNelsky G, Greenberg R, Gordon J. Raising questions about antidepressants. *Psychother Psychosom* 1999; 68: 3-14.
- Bech P. Is the antidepressive effect of second-generation antidepressants a myth? *Psychol Med* 2010; 40: 181-6.
- Bijkersma-Pot LM. Vergelijking van effectiviteit van psychiatrische behandelingen met die van somatische behandelingen. *Tijdschr Psychiatr* 2016; 58: 751-8.
- Borges S, Chen Y, Laughren TP, Temple R, Patel HD, David PA, e.a. Review of maintenance trials for major depressive disorder: a 25-year perspective from the US Food and Drug Administration. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 205-14.
- Bosman RC, Huijbregts KM, Verhaak PFM, Ruhé HG, van Marwijk HWJ, van Balkom AJLM, e.a. Long-term antidepressant use: a qualitative study on perspectives of patients and GPs in primary care. *Br J Gen Pract* 2016; 66: E708-19.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, e.a. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1357-66.
- Cuijpers P, Karyotaki E, Weitz E, Andersson G, Hollon SD, van Straten A. The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2014; 159: 118-26.

- Cuijpers P, Reynolds CF 3rd, Donker T, Li J, Andersson G, Beekman A. Personalized treatment of adult depression: medication, psychotherapy, or both? A systematic review. *Depress Anxiety* 2012; 29: 855-64.
- de Graaf R, ten Have M, van Gool C, van Dorsselaer S. Prevalence of mental disorders and trends from 1996 to 2009. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012; 47: 203-13.
- De Vries Y, Roest A, de Jonge P, Cuijpers P, Munafo M, Bastiaansen J. The cumulative effect of reporting and citation biases on the apparent efficacy of treatments: the case of depression. *Psychol Med* 2018; 48: 2453-5.
- Deshauer D, Moher D, Fergusson D, Moher E, Sampson M, Grimshaw J. Selective serotonin reuptake inhibitors for unipolar depression: a systematic review of classic long-term randomized controlled trials. *Can Med Assoc J* 2008; 178: 1293-301.
- Driessen E, Hollon SD, Bockting CLH, Cuijpers P, Turner EH. Does publication bias inflate the apparent efficacy of psychological treatment for major depressive disorder? A systematic review and meta-analysis of US National Institutes of Health-funded trials. *Plos One* 2015; 10: e0137864.
- Eaton WW, Shao H, Nestadt G, Lee BH, Bienvenu OJ, Zandi P. Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 513-20.
- El-Mallakh RS, Waltrip C, Peters C. Can long-term antidepressant use be depressogenic? *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 263-4.
- Fava GA. Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression? *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 123-33.
- Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: A systematic review. *Psychother Psychosom* 2015; 84: 72-81.
- Gøtzsche PC. Why I think antidepressants cause more harm than good. *Lancet Psychiatry* 2014; 1: 104-6.
- Hieronymus F, Emilsson JF, Nilsson S, Eriksson E. Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 523-30.
- Ioannidis JPA. The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses. *Milbank Q* 2016; 94: 485-514.
- Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, Hellmuth SG, Stallknecht SE, Leth-Moller K, e.a. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry* 2017; 17: 58.
- Kaymaz N, van Os J, Loonen AJM, Nolen WA. Evidence that patients with single versus recurrent depressive episodes are differentially sensitive to treatment discontinuation: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1423-36.
- Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B, e.a. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 762-72.
- Keller MB, Boland RJ. Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 348-60.
- Kirsch I. Antidepressants and the placebo effect. *Z Psychol* 2014; 222: 128-34.
- Leykin Y, DeRubeis RJ, Shelton RC, Amsterdam JD. Changes in patients' beliefs about the causes of their depression following successful treatment. *Cognit Ther Res* 2007; 31: 437-49.
- Magnée T, de Beurs D, Schellevis F, Verhaak P. Steeds belangrijker rol huisartsenpraktijk bij psychische problemen. *Huisarts en Wetenschap* 2018; 61: 14-7.
- Meadows GN, Prodan A, Patten S, Shawyer F, Francis S, Enticott J, e.a. Resolving the paradox of increased mental health expenditure and stable prevalence. *Aust N Z J Psychiatry* 2019; 53: 844-85.
- Moncrieff J. What does the latest meta-analysis really tell us about antidepressants? *Epidemiol Psychiatr Sci* 2018; 27: 430-2.
- Moncrieff J. A comparison of antidepressant trials using active and inert placebos. *Int J Methods Psychiatr Res* 2003; 12: 117-27.
- Moncrieff J, Kirsch I. Empirically derived criteria cast doubt on the clinical significance of antidepressant-placebo differences. *Cont Clin Trials* 2015; 43: 60-2.
- Nutt DJ, Goodwin GM, Bhugra D, Fazel S, Lawrie S. Attacks on antidepressants: signs of deep-seated stigma? *Lancet Psychiatry* 2014; 1: 102-4.
- Ormel J, Kessler RC, Schoevers R. Depression: more treatment but no drop in prevalence: how effective is treatment? And can we do better? *Curr Opin Psychiatry* 2019; 32: 348-54.
- Ormel J, Oldehinkel AJ, Brilman EI, van den Brink W. Outcome of depression and anxiety in primary care: a three-wave 3-year study of psychopathology and disability. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 759-66.
- Pigott HE, Leventhal AM, Alter GS, Boren JJ. Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychother Psychosom* 2010; 79: 267-79.
- Quitkin FM, Rabkin JG, Gerald J, Davis JM, Klein DF. Validity of clinical trials of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 327-37.
- Rosenthal MB, Berndt ER, Donohue JM, Frank RG, Epstein AM. Promotion of prescription drugs to consumers. *N Engl J Med* 2002; 346: 498-505.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, e.a. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905-17.

- Sareen J, Henriksen CA, Stein MB, Afifi TO, Lix LM, Enns MW. Common mental disorder diagnosis and need for treatment are not the same: findings from a population-based longitudinal survey. *Psychol Med* 2013; 43: 1941-51.
- Schellevis F, Westert G, de Bakker D, Groenewegen P, Van der Zee J, Bensing J. De tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartsenpraktijk: aanleiding en methoden. *Huisarts en Wetenschap* 2003; 46: 956-62.
- Schoonen W. Antidepressiva zijn nutteloos en schadelijk. *Trouw* 17 december 2016.
- Sim K, Lau WK, Sim J, Sum MY, Baldessarini RJ. Prevention of relapse and recurrence in adults with major depressive disorder: systematic review and meta-analyses of controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19.
- Statline C. Statline - Health and health care statistics. 2017.
- Stichting Farmaceutische Kengetallen. Data en feiten 2017: Het jaar 2016 in cijfers. 2017.
- Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358: 252-60.
- van der Lem R, van der Wee NJA, van Veen T, Zitman FG. Efficacy versus effectiveness: a direct comparison of the outcome of treatment for mild to moderate depression in randomized controlled trials and daily practice. *Psychother Psychosom* 2012; 81: 226-34.
- Verduijn J, Verhoeven JE, Milaneschi Y, Schoevers RA, van Hemert AM, Beekman ATF, et al. Reconsidering the prognosis of major depressive disorder across diagnostic boundaries: full recovery is the exception rather than the rule. *Bmc Medicine* 2017; 15: 215.
- Verhaak PF, de Beurs D, Spreeuwenberg P. What proportion of initially prescribed antidepressants is still being prescribed chronically after 5 years in general practice? A longitudinal cohort analysis. *BMJ Open* 2019; 9: e024051.
- Vinkers C, Vis R. Even slikken: de zin en onzin van antidepressiva. Amsterdam: Prometheus; 2017.
- Whitaker R. Anatomy of an epidemic. New York: Broadway Books; 2015.
- Whiteford HA, Harris MG, McKeon G, Baxter A, Pennell C, Barendregt JJ, e.a. Estimating remission from untreated major depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2013; 43: 1569-85.
- Wildeboer RM, van der Hoek L, Verhaak PFM. Use of general practice services 5 years after an episode of mental illness: case-control study using electronic records. *Br J Gen Pract* 2016; 66: E347-53.

SUMMARY

Antidepressants are frequently prescribed but still criticized; a perspective on causes and solutions

J. ORMEL, H.G. RUHÉ, C.L.H. BOCKTING, W. NOLEN, A.H. SCHENE, J. SPIJKER, M. TEN DOESSCHATE, A.O.J. CRAMER, P. VERHAAK, P. SPINHOVEN

BACKGROUND From around 1980, antidepressants (AD) have increasingly been prescribed, for longer periods of time, especially selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). Paradoxically, their effectiveness is still doubted, especially outside the psychiatric profession.

AIM To explain increase and offer a perspective on causes and solutions, and to indicate how to reach consensus.

METHOD Position paper with critical analysis and synthesis of relevant literature.

RESULTS The rise in AD prescriptions results from: 1. increased safety and ease of prescribing, 2. increased presentation and recognition of depression in primary care, 3. extension of indication criteria, 4. effective marketing strategies, and 5. effectiveness in acute phase (aAD) and of relapse/recurrence prevention in continuation/maintenance phases (coAD).

Critics point to: 1. low added value of aAD relative to placebo, 2. many drop-outs and non-responders, 3. relapse/recurrence prevention with coAD works only for responders to aAD, 4. relapse/recurrence after AD discontinuation often involves withdrawal symptoms, and 5. publication bias, selective reporting, selective patient selection, and suboptimal blinding, resulting in overestimated effectiveness and underestimated disadvantages.

Factors that keep fueling the controversy are: 1. critics stress the net effectiveness of AD whereas proponents point at gross effectiveness which includes spontaneous recovery and placebo effect; 2. persistence of distrust in industry-funded RCTs; 3. ideological positions, reinforced by conflicts of interest and selective citations; 4. lack of RCTs with relevant long-term outcome measurements.

CONCLUSION Although consensus is difficult to achieve given the ideological component, there are options. Three factors are critically important: confer to establish which data convince the opposition, response prediction (what works for whom), and RCTs with long-term functional outcomes.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)3, 213-222

KEY WORDS antidepressant medication, effectiveness, long-term outcome