

Meer behandeling, maar niet minder depressie; een ongemakkelijke paradox*

J. Ormel

- Achtergrond** Sinds de jaren tachtig zijn behandelingen voor depressie verbeterd en is de beschikbaarheid ervan aanzienlijk toegenomen. Toch is de prevalentie van depressie in de algemene bevolking niet afgenomen. Deze 'behandeling-prevalentieparadox' roept fundamentele vragen op over diagnose en behandeling van depressie.
- Doel** Verhelderen van de behandeling-prevalentieparadox.
- Methode** We bespreken zeven mogelijke verklaringen voor de paradox, op basis van een integrale narratieve review.
- Resultaten** Bij de eerste twee verklaringen gaat men ervan uit dat verbeterde en meer algemeen beschikbare behandelingen de prevalentie wel hebben verminderd, maar dat de vermindering is gemaskeerd door een toename van: 1. fout-positieve casussen (waarbij onwelbevinden ten onrechte is gediagnosticeerd als depressie) of 2. een daadwerkelijke toename van de incidentie van eerste episoden. Bij de overige vijf verklaringen gaat men ervan uit dat de prevalentie niet afnam, maar onderzoekt men of: 3. behandelingen in de acute fase en 4. terugvalpreventie minder effectief zijn dan gedacht; 5. RCT-werkzaamheid niet wordt gerealiseerd in de dagelijkse praktijk; 6. toegenomen beschikbaarheid van behandeling onvoldoende gericht op recidiverende en chronische depressies die de meeste prevalentie veroorzaken; en 7. behandelingen soms averechtse effecten hebben.
- Conclusie** Onze analyse geeft aan dat er weinig bewijs is dat fout-positieve casussen of eerste episoden zijn toegenomen, maar tamelijk sterk bewijs dat: a. de effectiviteit van de behandeling wordt overschat, b. RCT-werkzaamheid niet wordt gerealiseerd in de 'dagelijkse praktijk', en c. dat behandeling mogelijk onvoldoende is gericht op recidiverende en chronische gevallen. We bevelen verder onderzoek naar langetermijn- en functionele uitkomsten en mogelijk contraproductieve effecten sterk aan. Een substantiële reductie van de prevalentie is vermoedelijk alleen mogelijk met langdurige structureel gefinancierde preventie gericht op de belangrijkste (achtergrond)determinanten.

Gegevens over de prevalentie en behandeling van depressie onthullen een verontrustende paradox van meer behandeling, maar niet minder depressie.^{1,2} Zowel de uitgaven voor, als de behandelpercentages van depressie zijn doorgaans tussen ongeveer 1980 en 2015 sterk gestegen in westerse landen. Dit geldt zowel in de eerstelijns- als in de gespecialiseerde zorg.² De introductie van een nieuwe klasse antidepressiva, de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), heeft de toename sterk versneld.³ Daarnaast kwamen er in die periode diverse *evidence-based* psychologische behandelingen beschikbaar. In schril contrast hiermee zagen we in de grote epidemiologische studies in de algemene bevolking geen daling van de prevalentie, maar vooral stabiliteit en soms zelfs een toename, vooral in de jaren na 2010.^{4,5}

De verwachting dat hogere behandelpercentages (en uitgaven) tot lagere prevalenties zouden leiden, is niet onterecht, aangezien behandeling erop gericht is episoden te verkorten, verergering te voorkomen, functionele beperkingen te verminderen en het risico op terugval en

recidief te verkleinen. Een recente Australische simulatiestudie suggereert dat toegenomen behandelpercentages een licht positief effect op de prevalentie zouden hebben.⁶ In andere ziektegebieden heeft een toegenomen behandeling van biologische risicofactoren de prevalentie gedrukt. Zo heeft het toegenomen gebruik van statines geleid tot een verlaging van de cholesterolspiegel in de bevolking en de betere behandeling van hypertensie tot minder hart- en vaatziekten tot circa 75 jaar.⁷ Hoe moeten we deze depressieparadox begrijpen? Logischerwijs zijn er twee groepen verklarende scenario's. Bij de eerste groep gaat men ervan uit dat toegenomen behandeling de prevalentie *wel* heeft verminderd, maar dat de prevalentiedaling: 1. is gemaskeerd door diagnostische inflatie (toename van fout-positieve diagnoses) in recente prevalentiestudies, of 2. gecompenseerd wordt door een daadwerkelijke toename van de incidentie van een eerste depressie-episode (toename *lifetime*prevalentie).

Bij de tweede groep scenario's gaat men ervan uit dat de prevalentie *niet* is afgenomen, maar oppert in plaats

AUTEUR

J. (Hans) Ormel, emeritus hoogleraar Sociale psychiatrie en psychiatrische epidemiologie, Universitair Centrum Psychiatrie, Rijksuniversiteit Groningen en UMC Groningen, Netherlands Institute for Advanced Study KNAW, Amsterdam.

Correspondentie

Prof. dr. J. (Hans) Ormel (j.ormel@umcg.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-5-2023.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(8):484-490

daarvan dat: 3. behandelingen minder effectief zijn en/of 4. minder duurzaam dan behandelrichtlijnen en onderliggende RCT's en meta-analyses stellen; 5. de in RCT's gevonden werkzaamheid maar deels in de dagelijkse praktijk kan worden gerealiseerd; 6. de behandeling te veel gericht is geweest op relatief makkelijk te behandelen patiënten met een depressie en te weinig op patiënten met chronische-terugkerende depressie, terwijl de laatste groep het grootste aandeel in de prevalentie heeft; en 7. contraproductieve (iatrogene) effecten die de gemiddelde effectiviteit van behandeling verminderen. Indien geldig, zou de tweede groep scenario's impliceren dat behandeling weinig tot geen effect heeft op de populatieprevalentie en daarmee de paradox verklaren.

METHODE

Onze aanpak is het beste te karakteriseren als een integrale narratieve review, waarbij we gebruikmaken van recente meta-analyses, systematische reviews, *landmark* studies en logica. We presenteren geen formele overkoepelende (paraplu)meta-analyse die voldoet aan de PRISMA-richtlijnen. Het aantal vragen dat de kandidaat-verklaringen oproepen, is te talrijk en de diversiteit te groot om middels overkoepelende meta-analyses al het materiaal op een beknopte manier te integreren. Het alternatief zou minstens vijf overkoepelende meta-analyses of reviews zijn geweest. In plaats daarvan combineren we conceptuele analyse met de resultaten van grote epidemiologische studies en recente overkoepelende meta-analyses van gerandomiseerde klinische studies (RCT's). Dit stelt ons in staat om de verklaringen te evalueren in termen van beschikbaarheid van evidentie en tevens om de verklarende waarde ervan te begrijpen voor de depressieparadox. We beschrijven hoe de behandeling-prevalentieparadox (TPP) kan worden verklaard, gegeven de beschikbare informatie.

RESULTATEN

Diagnostische inflatie?

Zowel de geneigdheid de gezondheidszorg te raadplegen vanwege psychisch ongemak, als de medicalisering door zorgverleners is de afgelopen decennia waarschijnlijk toegenomen.⁸ Deze trends hebben ongetwijfeld bijgedragen aan de toegenomen geregistreerde depressie-morbiditeit in de eerste lijn.^{2,9} In combinatie met het ontbreken van fysiologische criteria, zoals een depressietest, zouden deze trends ook de 'caseness'-criteria in epidemiologische studies hebben kunnen verlagen, met als gevolg meer fout-positieve casussen en dus hogere prevalentiecijfers. In dat geval zouden stabiele prevalentiecijfers een echte, door behandeling veroorzaakte, prevalentiedaling maskeren.

Het is evenwel onwaarschijnlijk dat een dergelijke systematische afwijking in 'caseness' (casusdefinitie) in epidemiologisch onderzoek heeft plaatsgevonden, mits dit onderzoek is uitgevoerd door goed opgeleide interviewers met behulp van gestructureerde interviews (zoals het *Composite International Diagnostic Interview*; CIDI) en gestandaardiseerde procedures om diagnostische classificaties te genereren (bijv. DSM-III en -IV).¹⁰ Maar hoewel dit onwaarschijnlijk is, kunnen we niet uitsluiten dat de toegenomen behandelgraad wel enige daling in de prevalentie heeft veroorzaakt, maar dat deze is gemaskeerd door 'diagnostische inflatie'.

Is de incidentie toegenomen?

Een andere voor de hand liggende verklaring is dat een stijging van de eerste incidentie de verwachte prevalentiedaling heeft gecompenseerd. In combinatie met de afwezigheid van fysiologische criteria, onvolkomenheden in diagnostiek en veranderingen in diagnostische criteria, zou het mogelijk kunnen zijn dat deze trends de prevalentiecijfers in epidemiologische studies hebben opgeblazen.¹¹ Stabiele prevalentiecijfers zouden dan een echte door behandeling veroorzaakte prevalentiedaling maskeren.

Goede incidentiestudies zijn schaars als ze worden beperkt tot prospectieve follow-ups (≤ 3 jaar) van grote ($n \geq 1000$) steekproeven van risicopersonen (geen voorgeschiedenis van depressie) in de algemene bevolking, met gebruik van gestandaardiseerde psychiatrische interviews, afgenomen door goed opgeleide interviewers en operationeel gedefinieerde diagnostische classificatie (zie **tabel 1** online). Desalniettemin wijzen de zes onderzoeken naar de incidentie van depressie niet op een consistente stijging sinds de jaren tachtig. Sommige onderzoeken suggereren zelfs een afname tussen 1985 en 2011.

Aangezien de kwestie van verhoogde incidentie belangrijk is voor de paradox, hebben we ook onderzocht of bekende omgevings- en persoonlijkheidsrisicofactoren voor depressie zijn toegenomen.² Longitudinale studies rapporteren doorgaans een lichte toename van extravertie en consciëntieusheid, samen met een lichte afname van neuroticisme (hoewel het bewijs voor neuroticisme minder robuust is).^{16,17} In meta-analyses van veranderingen in individuele scores vindt men hooguit kleine persoonlijkheidsveranderingen.^{16,18}

Wat betreft omgevingsrisico's kunnen we op basis van de beschikbare informatie niet concluderen of deze zijn toe- of afgenomen.² Daarvoor zijn de verschillen tussen de belangrijkste gegevensbronnen te groot, te inconsistent en vaak zelfs tegenstrijdig. Daarnaast is er het probleem van bidirectionele causaliteit en laten veel parameters vooral fluctuaties zien (bijvoorbeeld werkloosheid). Ook de impact van technologische, economische en sociaal-culturele ontwikkelingen op proximale determinanten, zoals stressoren en sociale steun, is moeilijk te detecteren.

Kortom, er zijn weinig incidentiestudies, de informatie over trends in omgevingsrisico's is inconsistent, en de informatie over veranderingen in relevante persoonlijkheidskenmerken laat zien dat die veranderingen hooguit een bescheiden rol kunnen hebben gespeeld en bovendien eerder wijzen op een daling van de incidentie dan op een stijging. Dus de beschikbare evidentie suggereert geen toename van de incidentie tot 2015. De paradox blijft raadselachtig.

Is de op RCT's gebaseerde werkzaamheid overschat?

Behandelrichtlijnen stellen dat antidepressiva en diverse psychologische behandelingen (en hun combinatie) effectief zijn. Maar als de effectiviteit van behandeling bescheidener is dan doorgaans werd aangenomen, dan zou zelfs met meer mensen in behandeling elke daling van de prevalentie kleiner zijn dan verwacht. Dit zou de paradox ten minste deels kunnen verklaren. Er zijn drie aspecten gerelateerd aan de werkzaamheid van behandelingen:

1. de werkzaamheid gedurende de acute episode;
2. het behouden van de behandelwinst (voorkómen of uitstellen van terugval en recidief);

3. de vraag in hoeverre effectieve behandelingen daadwerkelijk adequaat worden geïmplementeerd in de dagelijkse praktijk (de overgang van werkzaamheid naar effectiviteit).

Werkzaamheid gedurende de acute episode

Recente meta-analyses laten zien dat de werkzaamheid van antidepressiva en psychotherapie kleiner wordt naarmate er meer voor vertekening wordt gecorrigeerd (zie **tabel 2** onlinesupplement). Zo halveert controle voor publicatiebias en wachtlijstcontrolegroepen (vanwege het nocebo-effect van wachtlijsten) de werkzaamheid van psychotherapie van $g = 0,70$ tot $g = 0,38$ (95%-BI: 0,24-0,38).¹⁹ Ook bij medicatietrials zien we een sterke daling van circa 30% in werkzaamheid bij correctie voor publicatiebias. In de recentste meta-analyse van 474 onderzoeken naar antidepressiva, gecorrigeerd voor publicatiebias en uitschieters, rapporteerden de auteurs een bescheiden gemiddelde werkzaamheid van 8 weken na randomisatie ten opzichte van pilplacebo ($g = 0,30$; 95%-BI: 0,26-0,34).²⁰ De werkzaamheid bedroeg 37% bij placebo versus 50% bij actieve medicatie ($g = 0,30$ correspondeert met een *number needed to treat* (NNT) = 8). Sterk recent bewijs voor overschatting van de werkzaamheid van antidepressiva en psychotherapie ten gevolge van diverse methodologische zwakheden vormen twee grote paraplureviews, gepubliceerd in respectievelijk 2014 en 2022. In de review uit 2014 rapporteerden men een gemiddelde totale effectgrootte (SMD = 0,50) voor psychotherapie en medicatie.²¹ In de review van 2022 daarentegen, waarbij men alleen RCT's met acceptabele controlegroepen includeerde, rekening hield met de methodologische kwaliteit, en recente meta-analyses had meegenomen, vond men een aanzienlijk kleinere effectgrootte van 0,34 voor psychotherapieën en 0,36 voor medicatie.²² In deze twee grote paraplureviews maakte men geen onderscheid tussen depressie en andere stoornissen, maar ook in specifiek op depressie gerichte reviews vindt men een duidelijke daling in werkzaamheid als men rekening houdt met de methodologische kwaliteit.^{19,23,24}

De genoemde reviews zijn gebaseerd op behandelrespons (50% symptoomreductie) en niet op de relevantere uitkomstmaat van remissie (score op *Hamilton Depression Rating Scale* < 7). Remissiepercentages zijn zoals verwacht kleiner en dat geldt nog sterker voor langdurige (*sustained*) remissie.^{25,26} In de enorme STAR*D-studie (4000 patiënten) ligt de 3-maandsremissie tussen een derde²⁷ en een kwart.²⁵ Wat betreft psychotherapie, in de compleetste recente meta-analyse van 228 trials (vooral cognitieve gedragstherapie) varieerde het remissiepercentage van een kwart tot een derde, afhankelijk van de aard van de controlegroep (NNT = 7,0; 95%-BI: 3,4-20,8).²⁸ In de controlegroep herstelde 15%. Het verschil tussen antidepressiva en psychotherapie is minimaal, maar het herstel na psychotherapie houdt gemiddeld genomen langer aan.²⁶ Het voordeel van psychotherapie en gecombineerde behandeling ten opzichte van medi-

catie en gebruikelijke zorg loopt op tot 12-16 procentpunten.²⁶

Wat betekenen zulke bescheiden gemiddelde werkzaamheidscijfers voor de paradox? Een eerste voorbehoud is dat het erg belangrijk is te beseffen dat het bij de paradox, dus vanuit populatieperspectief, gaat om de werkzaamheid *ten opzichte van géén behandeling* en dus niet ten opzichte van placebo of gebruikelijke zorg (*care-as-usual*). Deze twee controlecondities lijken gemiddeld genomen iets betere uitkomsten te hebben dan geen behandeling, maar hoeveel beter is onduidelijk, aangezien het onthouden van een behandeling aan patiënten als onethisch wordt beschouwd (afgezien van tijdelijk op een wachtlijst) en dus zelden als controleconditie is gebruikt. Hierdoor zou de werkzaamheid van medicatie en psychotherapie ten opzichte van geen behandeling iets beter kunnen zijn dan de trials aangeven.

Een tweede voorbehoud is dat correcties voor vertekening beperkt zijn gebleven tot publicatiebias en uitsluiting van RCT's met wachtlijstcontroles of *completeranalyses* (analyses met alleen patiënten die behandeling voltooid hebben, in plaats van de betere *intention-to-treat* analyse). Het cumulatieve effect van alle bronnen van vertekening is onbekend, maar het zou dus nog groter kunnen zijn en daarmee zou de werkzaamheid ten opzichte van geen behandeling weer bescheidener uitvallen.⁴⁸ Vooral blinding blijft gevoelig voor vertekening, maar dit is moeilijk te kwantificeren.

Wat het *nettoresultaat* is van deze twee tegengestelde effecten (grotere werkzaamheid ten opzichte van geen behandeling versus overschatting van de werkzaamheid door niet-gekwantificeerde vertekeningen) is niet bekend. Het is dus mogelijk dat de werkzaamheid, gecorrigeerd voor alle bronnen van vertekening, ten opzichte van geen behandeling te gering is om *op populatieniveau* van belang te zijn. Als dit klopt, zou het helpen om de paradox te verklaren.

Voorkomen of uitstellen van terugval en recidief

Veel patiënten houden de verbetering of het herstel van de acutefasebehandeling niet vast. Ongeveer een vijfde (psychotherapie²⁹) tot een derde (medicatie³⁰) valt binnen een jaar terug. Diverse meta-analyses hebben aangetoond dat voortzetting van de medicatie en preventieve psychotherapie het risico op terugval en recidief sterk verminderen ten opzichte van controlegroepen. Zo lijkt voortzetting van de medicatie versus blind overstappen op placebo het risico op terugval binnen een jaar te halveren (NNT = 4-5).^{30,31} Evenzo hebben preventieve psychotherapieën bij patiënten, die op zijn minst in gedeeltelijke remissie zijn ten tijde van de randomisatie, significant een beter effect in de daaropvolgende 12-24 maanden in vergelijking met de gebruikelijke klinische behandeling (NNT = ~5).³²

Er blijven echter methodologische zorgen bestaan die de interpretatie bemoeilijken, waaronder verkeerde classificatie van ontweningsverschijnselen van medicatie, deblinding, heterogeniteit van controlecondities en

problemen met therapietrouw in de psychotherapietrials. Bovendien kwam van de patiënten die niet genoeg verbeterden in de acutefasebehandeling ongeveer de helft niet in aanmerking voor de RCT's. Een derde probleem is de discrepantie in terugval in de blind voortgezette actieve medicatiearm van de RCT's, circa 22%, versus de STAR-D-studie, waarin gedurende het eerste behandeljaar na remissie 37% terugviel en 64% na verbetering. Dit roept vragen op over de representativiteit van de patiënten in de RCT's. Ten slotte, ook onder preventief behandelde patiënten komen terugval en recidief nog steeds frequent voor, al lopen de schattingen fors uiteen.²

Ondanks deze zorgen zouden interventies ter voorkoming van terugval en recidief invloed moeten hebben op populatieniveau, mits ze op grote schaal en adequaat worden toegepast in de praktijk.

Generaliseert RCT-werkzaamheid naar de dagelijkse praktijk?

RCT-werkzaamheid wordt mogelijk niet gerealiseerd in de dagelijkse praktijk. Volgens de meta-analyse van Van der Lem en collega's zijn de remissiepercentages in de dagelijkse praktijk inderdaad substantieel lager dan in meta-analyses, 32% vs. 40-74%.³³ Belangrijke oorzaak van het verschil is de gemiddeld slechtere prognose (vooral door comorbiditeit) van de doorsneepatiënt in de dagelijkse praktijk in vergelijking met zijn of haar RCT-tegenhanger.

Daarnaast wijst onderzoek op substantiële behandelingstekorten (*gaps*) in de reguliere zorg.³⁴ In de grote *World Mental Health*-studie bedroeg de 12-maandsprevalentie van depressie (DSM-IV: *major depressive disorder*; MDD) in westerse landen 5,2% (2468 volwassenen), van wie 65% behoefte aan behandeling had.³⁴ Van degenen met een behandelingsbehoefte bezocht 78% ten minste eenmaal een hulpverlener. Toch kreeg slechts 44% van deze 78% een behandeling die aan de minimale normen voldeed. Bijgevolg ontving slechts 22% van de degenen met een depressie een minimaal adequate behandeling. Soortgelijke tekorten zijn ook in andere studies gemeld.^{35,36}

Een fraaie illustratie van het kwaliteitsprobleem is het Texas Medication Algorithm Project (TEMAP).³⁷ In TEMAP werden psychiaters gerandomiseerd naar algoritmegepaste optimale zorg versus hun gebruikelijke zorg. De patiënten uit de experimentele groep deden het gedurende het studiejaar aanzienlijk beter dan de patiënten in de gebruikelijkzorggroep, zowel volgens objectieve criteria als de patiënten zelf. Na afloop van het project vielen veel psychiaters weer terug in hun oude behandelpraktijk.

De conclusie ligt voor de hand: de literatuur overschat niet alleen de werkzaamheid van behandeling, maar ook de generaliseerbaarheid naar de dagelijkse praktijk. In die dagelijkse praktijk, gekenmerkt door moeilijker patiënten en een gemiddeld minder optimale behandeling dan in de RCT's, nemen de toch al bescheiden werk-

zaamheid van zowel medicatie als psychotherapie verder af. Deze gecombineerde verklaring is derhalve een serieuze kandidaat om de paradox deels te begrijpen.

Is de zorg vanuit volksgezondheidsperspectief optimaal gericht?

Een gerelateerd aspect van de kwaliteit van zorg is de vraag of de toegenomen behandelmogelijkheden vanuit epidemiologisch gezichtspunt optimaal gericht zijn. Zelfs nu betere behandelingen op grotere schaal beschikbaar zijn, hangt de impact ervan op populatieniveau sterk af van het effect van deze behandelingen op de prevalentie. Hierbij is vooral het onderscheid tussen de niet-recidiverende depressie (lifetime 1-2 episod) en de recidiverende of chronische depressie van groot belang.^{38,39} De reden is dat het totale aantal dagen dat patiënten met recidiverende-chronische depressie stoornis gedurende hun leven aan de diagnostische criteria voldoen, veel groter is dan bij patiënten die niet recidiveren. En het is juist het totale aantal dagen dat de kans bepaalt of patiënten in epidemiologisch bevolkingsonderzoek als casus worden geïdentificeerd, dat wil zeggen, of zij op dat moment of in de voorafgaande maand aan de diagnostische criteria voldoen. Het gaat hier in feite om het verschil tussen lifetimeprevalentie (ooit een episode gehad) versus de puntprevalentie (afgelopen maand).

Het onderscheid tussen wel en niet recidiverende depressies heeft ten minste drie, mogelijk belangrijke, implicaties. Ten eerste: als de op RCT gebaseerde werkzaamheid van de behandeling in de *acute fase* grotendeels is verkregen op episod) van niet-recidiverende depressies is de kans groot dat de werkzaamheid is overschat, aangezien de prognose van recidiverende-chronische gevallen slechter is.^{40,41} Als het tegendeel het geval is en vooral recidiverende-chronische depressies in de RCT's werden geïnccludeerd, zal de werkzaamheid zijn onderschat.

Ten tweede: als in de dagelijkse praktijk de in RCT's gebleken tamelijk effectieve preventieve behandelingen ter voorkoming of uitstel van terugval en recidief niet optimaal worden toegepast, zal het effect ervan op populatieniveau klein zijn. Het is onduidelijk in hoeverre dit het geval is (geweest). Weliswaar wordt onderhoudsmedicatie veel voorgeschreven, maar in hoeverre bij chronisch-recidiverende depressies in de reguliere zorg preventieve psychotherapieën worden toegepast, is onduidelijk.

Ten derde: het populatie-effect van meer en betere behandelingen is beperkt voor degenen met een niet-recidiverende depressie, ook al is hun lifetimeprevalentie veel hoger dan die van de chronisch-recidiverende depressie.^{38,39} Bij de niet-recidiverende depressie kan de behandeling alleen de duur van de episode verkorten, terwijl bij de chronisch-recidiverende depressie de behandeling ook terugval en recidieven kan verminderen, en daarmee de totale tijd dat een patiënt ziek is. Het blijft helaas onduidelijk in welke mate de betere en

grotere behandelingsmogelijkheden invloed hebben (gehad) op het levenslange beloop van de chronisch-recidiverende groep en of deze behandelingen daadwerkelijk aan hen worden verstrekt. Indien dit te weinig gebeurt, dan kan deze niet-optimaal gerichte zorg de paradox helpen verklaren.

Kan behandeling soms contraproductief zijn?

Zowel medicatie als psychotherapie heeft niet alleen positieve effecten, maar kan in bepaalde omstandigheden of bij bepaalde patiënten ook contraproductieve (iatrogene) effecten hebben.^{42,43} Het is niet bekend hoe vaak dit het geval is, maar *in theorie* kunnen ze helpen de paradox deels te verklaren. Met name medicatie is in verband gebracht met paradoxale effecten en manifestaties van tolerantie (verlies van klinisch effect en ongevoeligheid).^{42,44} Twee contraproductieve gevolgen zijn het meest genoemd: vermindering van zelfhulpactiviteiten (waaronder zelfredzaamheid) en gedragstoxiciteit (*behavioral toxicity*).^{42,44} Hoewel ze *speculatief* zijn, verdienen beide gevolgen een korte toelichting vanwege hun *mogelijke* bijdrage aan de paradox.

Vermindering van zelfhulpactiviteiten en zelfredzaamheid – Farmacotherapie zonder gedragsmanagement en psycho-educatie (monomedicatie) kan contraproductief worden als deze zelfhulp en actieve coping vermindert.⁴⁵ Hetzelfde zou kunnen gelden voor slecht uitgevoerde (*low-fidelity-to-guideline*) psychotherapie.⁴⁶ De gedachte is dat deze vormen van niet-optimale behandeling de kans verkleinen dat mensen met een depressieve stoornis zinvolle acties ondernemen, zoals lichaamsbeweging, meer leuke activiteiten ondernemen, bronnen van stressvolle situaties verminderen, meditatie; kortom activiteiten die de veerkracht en zelfredzaamheid kunnen vergroten.

Gedragstoxiciteit - Gedragstoxiciteit verwijst naar de 'farmacologische werking van een geneesmiddel dat, binnen het dosisbereik waarin het klinisch nut heeft, veranderingen kan veroorzaken in stemming, perceptuele, cognitieve en psychomotorische functies, die het vermogen of welzijn van het individu beperken' (p. 130).⁴² Een belangrijke vorm van gedragstoxiciteit is 'oppositional perturbation', waarmee sommige onderzoekers de onbedoelde en ongewenste effecten van antidepressiva op het beloop van de depressie proberen te verklaren, zoals symptomen na het (abrupt) stoppen van medicatie en een progressief verlies van effectiviteit (tachyfylixie) bij herhaalde medicatietrials.^{42,44}

'Oppositional perturbation' zou, heel kort samengevat, ongeveer zo werken.^{42,44} Antidepressiva verhogen in eerste instantie het niveau van neurotransmitters in de synaps, waarop homeostatische regulatiemechanismen reageren door de presynaptische synthese van neurotransmitters en de postsynaptische gevoeligheid te verminderen. Dit 'herstelt' de homeostatische regulatie, maar op een 'verstoord' niveau, omdat de antidepressiva in zekere zin de homeostatische regulatiemechanismen van monoamine hebben gekaapt, waardoor een toestand

van neuroregulerende verstoring ontstaat die gedurende het antidepressivagebruik gehandhaafd blijft.

Wanneer de medicatie echter wordt gestopt, kan de door medicatie veroorzaakte verstoring terugveren en doorschieten tot ver boven de normale balans van monoamineopslag en -afgifte. Hierdoor neemt, volgens de hypothese, het risico op terugkeer van symptomen toe in vergelijking met patiënten die beter worden zonder medicatie. Bewijs ontbreekt, dus de hypothese is en blijft speculatief, maar er zijn enkele intrigerende indirecte aanwijzingen. Zo is er een sterke correlatie tussen de mate waarin het antidepressivum de onderliggende neurotransmittersystemen verstoort en het risico op terugval zodra de medicatie wordt gestopt.

Men kan zich afvragen waarom onderzoekers in RCT's (vrijwel) geen contraproductieve effecten hebben gemeld. Wellicht is de oorzaak dat in RCT's 'medicatiemonotherapie' en 'low-fidelitypsychotherapie' zeer zeldzaam zijn, dankzij de aanwezigheid van een controle op specifieke behandelprotocollen. Zelfs in antidepressivatrials wordt in de behandelprotocollen doorgaans aandacht besteed aan goed klinisch management, inclusief psycho-educatie. Ook is het mogelijk dat er weinig aandacht voor contraproductieve effecten was omdat deze niet in het belang waren van de onderzoekers of hun financiers. Ten slotte kan niet met zekerheid worden uitgesloten dat studies naar onderhoudsmedicatie versus placebosubstitutie de uiteindelijk betere uitkomsten hebben gemist vanwege verkeerd geïnterpreteerde ontwenningverschijnselen en te korte follow-upperiodes. Zo bleek bij de 7-jaarfollow-up van patiënten met schizofrenie dat het functionele herstel in de dosisverminderinggroep beter was dan in de onderhoudsgroep.⁴⁷

Al met al concluderen we: of contraproductieve effecten de paradox deels kunnen verklaren, blijft speculatief. Duidelijke gegevens vóór of tegen ontbreken. Echter, de indirecte aanwijzingen en het belang van mogelijke contraproductieve effecten voor de verklaring van de paradox maken onderzoek zeer gewenst.

BESPREKING

Sinds de jaren zeventig zijn de uitgaven voor de ggz en de behandelingsgraad van depressie in de westerse wereld aanzienlijk toegenomen, waarbij we moeten aantekenen dat in sommige landen, vooral in de VS, deze uitbreiding voor het overgrote deel bestond uit medicatie. De uitbreiding is evenwel niet gepaard gegaan met een verminderde prevalentie: de 'behandeling-prevalentieparadox'.

Onze analyse suggereert dat het onwaarschijnlijk is - maar niet onmogelijk - dat een sterke toename van fout-positieve casussen of incidentie van eerste episoden een echte door de zorguitbreiding veroorzaakte prevalentiereductie heeft gemaskeerd. In plaats daarvan lijkt de paradox deels toe te schrijven aan een lagere werkzaamheid van standaardbehandelingen dan de oudere

meta-analyses suggereren en aan (kwaliteits)hiaten in de dagelijkse zorg. Een ander deel zou veroorzaakt kunnen worden door onvoldoende aandacht voor recidiverende en chronische depressies, die verantwoordelijk zijn voor de meeste ziekte-tijd en daarmee het leeuwendeel van de prevalentie voor hun rekening nemen. Maar bewijs dat niet-recidiverende depressies de aandacht wegtrekken van recidiverende-chronische depressies ontbreekt, hetgeen ook het geval is voor de speculatieve hypothese dat 'medicatiemonotherapie' en 'low-fidelity'-psychotherapie contraproductieve effecten veroorzaken.

De te optimistische kijk op de werkzaamheid van behandelingen in de dagelijkse praktijk is overigens niet alleen toe te schrijven aan vertekeningen in RCT's en hun meta-analyses, maar ook aan publicatie-, uitkomstrapportage-, spin- en citatiebias.⁴⁸ We weten inmiddels veel over de kortetermijnuitkomst van behandeling, maar veel minder over de resultaten op lange termijn, en in termen van kwaliteit van leven en functioneren.

Beperkingen

Ten slotte, zoals elke analyse heeft ook onze integrale narratieve review beperkingen. Hoewel we gebruikmaken van recente meta-analyses, systematische reviews en landmarkstudies, presenteren we geen formele overkoepelende (umbrella)meta-analyse.

CONCLUSIE

Vanuit een volksgezondheidsperspectief zijn werkzaamere en beter geïmplementeerde behandelingen nodig. Daarnaast is het verstandig om na te gaan of er voldoende aandacht is voor de behandeling van recidiverende-chronische depressie en terugval- en recidiefpreventie die verantwoordelijk zijn voor het leeuwendeel van de prevalentie. Maar ook dan zal zonder effectieve preventie de prevalentie niet dalen, gezien de beperkte impact van behandeling op populatieniveau. Helaas heeft preventie tot op heden de prevalentie ook niet weten te drukken.⁴⁹

Elders hebben wij laten zien dat preventie op populatieniveau alleen succesvol kan zijn als deze aan een aantal basisvoorwaarden voldoet: ruimhartig structureel gefinancierd, sociaal ingebed, aangrijpend op belangrijke determinanten, beginnend op jonge leeftijd, en gericht op kind, ouderschap en school. Het zou een combinatie moeten zijn van universele gezondheidsbevordering en geïndiceerde/selectieve preventie en bovenal een hele lange adem moeten hebben.⁴⁹⁻⁵¹ Om de prevalentie sterk te reduceren, zal de samenleving een generatie lang in preventie moeten investeren. Kortom, we hebben een paradigmaverschuiving nodig in zowel behandeling als preventie om de prevalentie van depressie te verminderen.^{51,52}

NOOT

* Dit artikel is een aangepaste en ingekorte bewerking van J. Ormel, S.D. Hollon, R.C. Kessler, P. Cuijpers, S.M. Monroe. 'More treatment but no less depression: The treatment-prevalence paradox' (Clin Psychol Rev 2022; 91: 102111). Tabellen en referenties zijn online te vinden.

LITERATUUR

- Jorm AF, Patten SB, Brugha TS, e.a. Has increased provision of treatment reduced the prevalence of common mental disorders? review of the evidence from four countries. *World Psychiatry* 2017; 16: 90-9.
- Ormel J, Hollon SD, Kessler RC, Cuijpers P, Monroe SM. More treatment but no less depression: The treatment-prevalence paradox. *Clin Psychol Rev* 2022; 91: 102111.
- Donohue JM, Cevasco M, Rosenthal MB. A decade of direct-to-consumer advertising of prescription drugs. *N Engl J Med* 2007; 357: 673-81.
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1789-858.
- Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, e.a. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: A systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med* 2013; 43: 471-81.
- Skinner A, Occhipinti J, Song YJC, e.a. Population mental health improves with increasing access to treatment: Evidence from a dynamic modelling analysis. *BMC Psychiatry* 2022; 22: 1-11.
- Ezzati, M, e.a. Contributions of risk factors and medical care to cardiovascular mortality trends. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 508-30.
- Schomerus G, Schwahn C, Holzinger A, e.a. Evolution of public attitudes about mental illness: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125: 440-52.
- Nuijen J, van Bon-Martens M, de Graaf R, e.a. Zicht op depressie: De aanpak, preventie en zorg. Themarapportage van de staat van volksgezondheid en zorg. Utrecht: Trimbos-instituut; 2017.
- Haro JM, Rbabzadeh-Bouchez S, Brugha TS, e.a. Concordance of the Composite International Diagnostic Interview version 3.0 (CIDI 3.0) with standardized clinical assessments in the WHO World Mental Health Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res* 2006 12; 15: 167-80.
- Haslam N. Concept creep: Psychology's expanding concepts of harm and pathology. *Psychol Inq* 2016; 27: 1-17.
- Roberts BW, Luo J, Briley DA, e.a. A systematic review of personality trait change through intervention. *Psychol Bull* 2017; 143: 117-22.
- Jeronimus BF, Ormel J, Aleman A, e.a. Negative and positive life events are associated with small but lasting change in neuroticism. *Psychol Med* 2013; 43: 2403-15.
- Malouff JM, Thorsteinsson EB, Schutte NS. The relationship between the five-factor model of personality and symptoms of clinical disorders: A meta-analysis. *J Psychopathol Behav Assess* 2005; 27:101-14.
- Jeronimus BF, Kotov R, Riese H, e.a. Neuroticism's prospective association with mental disorders halves after adjustment for baseline symptoms and psychiatric history, but the adjusted association hardly decays with time: A meta-analysis on 59 longitudinal/prospective studies with 443 313 participants. *Psychol Med* 2016; 46: 2883-906.
- Trzesniewski KH, Donnellan MB. Rethinking 'generation me': A study of cohort effects from 1976-2006. *Perspect Psychol Sci* 2010; 5: 58-75.
- Mroczek D, Spiro A. Modeling intraindividual change in personality traits: Findings from the normative aging study. *J Gerontol B-Psychol* 2003; 58: 153-65.
- Terracciano A, McCrae RR, Costa PT Jr. Intra-individual change in personality stability and age. *J Res Pers* 2010; 44: 31-7.
- Cuijpers P, Karyotaki E, Reijnders M, e.a. Was Eysenck right after all? A reassessment of the effects of psychotherapy for adult depression. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019; 28: 21-30.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, 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.
- Huhn M, Tardy M, Spinelli LM, e.a. Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: A systematic overview of meta-analyses. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 706-15.
- Leichsenring F, Steinert C, Rabung S, e.a. The efficacy of psychotherapies and pharmacotherapies for mental disorders in adults: An umbrella review and meta-analytic evaluation of recent meta-analyses. *World Psychiatry* 2022; 21: 133-45.
- Cuijpers P. The challenges of improving treatments for depression. *JAMA* 2018; 320: 2529-30.
- Carpenter JK, Andrews LA, Witcraft SM, e.a. Cognitive behavioral therapy for anxiety and related disorders: A meta analysis of randomized placebo-controlled trials. *Depress Anxiety* 2018; 35: 502-14.
- Pigott HE, Leventhal AM, Alter GS, e.a. Efficacy and effectiveness of antidepressants: Current status of research. *Psychother Psychosom* 2010; 79: 267-79.
- Furukawa TA, Shinohara K, Sahker E, e.a. Initial treatment choices to achieve sustained response in major depression: A systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry* 2021; 20: 387-96.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, 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.
- Cuijpers P, Karyotaki E, Ciharova M, e.a. The effects of psychotherapies for depression on response, remission, reliable change, and deterioration: A meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2021; 144: 288-99.
- Bockting CL, Hollon SD, Jarrett RB, e.a. A lifetime approach to major depressive disorder: The contributions of psychological interventions in preventing relapse and recurrence. *Clin Psychol Rev* 2015; 41: 16-26.
- Sim K, Lau WK, Sim J, e.a. Prevention of relapse and recurrence in adults with major depressive disorder: Systematic review and meta-analyses of controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015; 19: pyv076.
- Zimmerman M, Posternak MA, Ruggero CJ. Impact of study design on the results of continuation studies of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 177-81.
- Biesheuvel-Leliefeld KEM, Kok GD, Bockting CLH, e.a. Effectiveness of psychological interventions in preventing recurrence of depressive disorder: Meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord* 2015; 174: 400-10.
- van der Lem R, van der Wee NJA, van Veen T, e.a. 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.
- Wang PS, Gruber MJ, Powers RE, e.a. Mental health service use among hurricane katrina survivors in the eight months after the disaster. *Psychiatr Serv* 2007; 58: 1403-11.
- Alonso J, Lepine JP. Overview of key data from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD). *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 3-9.

De overige literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.