

# Zijn antidepressiva en benzodiazepines effectief voor de behandeling van mineure depressie?

**Duiding:** T. Declercq en T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

**Referentie:** Barbui C, Cipriani A, Patel V, et al. Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: a systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2011;198:11-6.

## Klinische vraag

Wat is bij volwassen patiënten met een mineure depressie het effect van antidepressiva of benzodiazepines in vergelijking met placebo op depressieve symptomen?

## Achtergrond

Een mineure, subsyndromale of subthreshold depressie is als entiteit minder duidelijk afgelijnd en omschreven dan een majeure depressie. Terluin et al. gebruikten in een overzichtartikel over de behandeling van overspanning ('surmenage') ook 'mineure depressie' als zoekterm en illustreerden hiermee de onduidelijkheid over de definitie van mineure depressie<sup>1</sup>. De DSM-IV hanteert voor de definitie van depressie negen symptomen naast enkele uitsluitingscriteria. Wanneer twee tot vier symptomen gedurende meer dan twee weken aanwezig zijn, spreekt men van een mineure depressie, vanaf vijf symptomen van een majeure depressie<sup>2</sup>. Patiënten met een mineure depressie worden frequent met antidepressiva of benzodiazepines behandeld<sup>3</sup>, maar tot op heden is er geen systematische review die de effectiviteit onderzocht van de behandeling van patiënten met mineure depressie door middel van benzodiazepines of antidepressiva.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, CINAHL, EMBASE, PsycInfo en Cochrane Controlled Trials Register tot mei 2009
- zoeken op internet naar klinische studies, ongepubliceerde studies, grijze literatuur, websites van de farmaceutische industrie, klinische studies of agentschappen voor medische controle
- geen taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studies, patiënten ouder dan 18 jaar met mineure depressie volgens DSM, ICD, Research Diagnostic Criteria, antidepressiva of benzodiazepines versus placebo
- exclusiecriteria: quasi-gerandomiseerde studies, majeure depressie niet uitgesloten, ernstige co-morbiditeit
- 719 artikels gevonden; slechts zes studies voldeden aan de inclusiecriteria (drie met paroxetine en telkens één met fluoxetine, amitriptyline en isocarboxazid versus placebo).

### Bestudeerde populatie

- volwassen patiënten met mineure depressie, twee studies bij patiënten >60 jaar, drie studies in de eerste lijn, aantal geïncludeerde patiënten per studie bedroeg <40 in drie studies en >80 maar <160 in drie studies.

### Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: gemiddeld verschil in eindscore of  $\Delta$  (einde versus begin)-score op verschillende depressieschalen (**Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)**, **Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS)** of **Clinical Global Impression rating scale (CGI)**) tussen antidepressiva of benzodiazepines en placebo, verschil tussen antidepressiva en placebo in het percentage patiënten zonder therapierespons of die evolueerden naar een majeure depressie of vroegtijdig uit de studie stapten
- **random effects model.**

### Resultaten

- geen RCT's met benzodiazepines versus placebo gevonden
- geen statistisch significant verschil in eindscore tussen antidepressiva en placebo (N=3 studies): gemiddeld verschil van -0,93 (95% BI van -2,27 tot 0,41)
- geen statistisch significant verschil tussen antidepressiva en placebo in percentage patiënten zonder therapierespons (N=6 studies): RR van 0,94 (95% BI van 0,81 tot 1,08) en in percentage studie-uitval (N=2 studies): RR van 1,06 (95% BI van 0,65 tot 1,73)
- geen gegevens over evolutie naar majeure depressie.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er waarschijnlijk geen klinisch belangrijk voordeel bestaat voor het gebruik van antidepressiva ten opzichte van placebo bij patiënten met een mineure depressie. Over de rol van benzodiazepines bij mineure depressie kan er geen uitspraak gedaan worden, gezien er geen evidentie beschikbaar is.

**Financiering van de studie:** het Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organisation (WHO)

**Belangenconflicten van de auteurs:** de vierde auteur ontving vergoedingen voor 'consultancy' van Lundbeck en fungeerde als expert voor Sanofi-Aventis. Over de andere auteurs is er niets vermeld.

## Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is methodologisch correct uitgevoerd. Twee reviewers zochten onafhankelijk van elkaar zowel naar gepubliceerde als naar niet-gepubliceerde studies. Een duidelijke definitie van mineure depressie is niet in de inclusiecriteria opgenomen. Slechts in drie studies gebruikte men de DSM-III- of IV-criteria om de diagnose van mineure depressie te stellen. De bestudeerde populatie van de meta-analyse betreft dus uiteindelijk een heterogene groep van patiënten met depressieve symptomen. Om de methodologische kwaliteit van de verschillende studies te evalueren maakten de reviewers gebruik van de Cochrane risk-of-bias tool. De globale kwaliteit van alle studies was eerder laag. Vooral het ontbreken van een duidelijke verwerking van ontbrekende gegevens valt hierbij op. In twee studies werden geen standaarddeviaties weergegeven. Voor twee studies die geen resultaat gaven voor het aantal patiënten dat verbeterde, zetten de reviewers de continue variabelen zelf om in dichotome variabelen. Ten slotte stratificeerden slechts twee van de vier studies met patiënten met mineure depressie én patiënten met majeure depressie of dysthymie, de studiepopulatie volgens diagnostisch subtype. Drie van de zes studies werden gefinancierd door de industrie.

## Interpretatie van de resultaten

Het is niet mogelijk om op basis van deze systematische review conclusies te trekken voor de praktijk. De methodologische kwaliteit van de zes geïncludeerde studies was zwak (zie hoger). Slechts één studie rekruteerde meer dan 100 patiënten. De gemiddelde duur van de follow-up bedroeg tussen de zes en twaalf weken, wat kort is voor de opvolging van een patiënt met depressieve symptomatologie. De studies evalueerden paroxetine, fluoxetine en amitriptyline die als eerste keuze worden voorgesteld in de Belgische aanbeveling 'depressie', maar niet citalopram, fluvoxamine en sertraline<sup>4</sup>. Voor de Hamiltonscore vond men een niet-significant verschil van -0,93 punten ten voordele van de medicamenteuze groep. De ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval (-2,27 punten) is bovendien kleiner dan het verschil van drie punten die door NICE als klinisch relevante drempel wordt voorgesteld<sup>5</sup>. Ook de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval van de relatieve risicoreductie (19%) is minder dan de 25% reductie die volgens de GRADE working group als klinisch relevant kan beschouwd worden. Hoeveel patiënten aan het einde van de studie een majeure depressie ontwikkelden, wordt in geen enkele studie vermeld.

## Andere studies

De uitkomst van deze systematische review, hoe voorzichtig ook te interpreteren, versterkt de evidentie uit voorgaande belangrijke meta-analyses: Kirsch et al. toonden reeds in 2008 aan dat de effectiviteit van antidepressiva toeneemt met de initiële ernstgraad van de depressie en dat vooral bij ernstige depressies een medicamenteuze aanpak een belangrijk klinisch relevant effect heeft<sup>5</sup>. Turner et al. publiceerden in datzelfde jaar een meta-analyse waaruit blijkt dat ten gevolge van publicatiebias de tot dan toe veronderstelde effectiviteit van antidepressiva met ruim 30% overschat is<sup>6</sup>. Fournier et al. bevestigden in een meta-analyse van 2010 dat de meeste winst met antidepressiva te behalen is bij patiënten met (zeer) ernstige majeure depressies, terwijl de te verwachten winst van een behandeling met antidepressiva ten opzichte van placebo minimaal of klinisch niet pertinent is bij patiënten met milde of matige symptomen<sup>7</sup>. Cuijpers et al. bewezen dan weer dat een niet-medicamenteuze aanpak van patiënten

met mineure depressie effect heeft op korte termijn<sup>8</sup>.

Zo versterkt deze studie de nood aan een lang verwachte shift van medicamenteuze aanpak van veel voorkomende psychische problemen in de eerste lijn die niet voldoen aan de diagnose van majeure depressie, naar een niet-medicamenteuze, psychologische aanpak. Conform aan de WHO-aanbevelingen is er voor deze groep patiënten dringend nood aan verder investeren in human resource, training, supervisie en tijd voor gezondheidswerkers om deze niet-medicamenteuze alternatieven ook daadwerkelijk te kunnen aanbieden<sup>9</sup>.

## Besluit Minerva

Deze studie kan geen klinisch relevant voordeel aantonen van antidepressiva ten opzichte van placebo voor de aanpak van patiënten met een mineure depressie, waarvan de klinische entiteit in deze publicatie slecht gedefinieerd is. Over het gebruik van benzodiazepines bij mineure depressie kunnen we vooralsnog geen uitspraak doen, gezien geen enkel onderzoek beschikbaar is.

## Voor de praktijk

Alleen bij ernstige depressie worden in de eerste lijn antidepressiva aanbevolen, met name een TCA of een SSRI (niveau van bewijskracht 1). Bij lichte en matige depressie wordt niet-medicamenteus behandeld (niveau van bewijskracht 1). De niet-medicamenteuze aanpak door de huisarts bestaat minimaal uit het in kaart brengen van klachten en uitlokkende en beschermende factoren, het aanbieden van psycho-educatie en de activering van de patiënt (niveau van bewijskracht 2)<sup>4</sup>. Deze studie geeft geen heldere argumenten om aan te nemen dat bij mineure depressie antidepressiva werkzaam zijn. We staan dus als huisarts voor de opdracht om, samen met andere gezondheidswerkers zoals eerstelijnspsychologen, bij de grote groep van patiënten met depressieve symptomatologie die niet voldoet aan de criteria van majeure depressie, minder psychofarmaka voor te schrijven en verder te investeren in een niet-medicamenteuze aanpak.

## Referenties

1. Terluin B, Van Dijk DM, Van der Klink JJ, et al. De behandeling van overspanning. Een systematisch literatuuroverzicht. *Huisarts Wet* 2005;48:7-12.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic Statistical Manual of Mental Health*, 4th Edition, 2000.
3. Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, et al. Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD). *J Affect Disord* 2008;110:84-93.
4. Heyrman J, Declercq T, Rogiers R, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. *Huisarts Nu* 2008;37:284-317.
5. De Meyere M. Verband tussen ernst van depressie en werkzaamheid van nieuwere antidepressiva? *Minerva* 2008;7(8):118-9.
6. Turner EH, Matthews AM, Linardator E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.
7. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010;303:47-53.
8. Cuijpers P, Smit F, van Straten A. Psychological treatments of subthreshold depression: a meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:434-41.
9. WHO. Scaling up care for the mental, neurological, and substance use disorders. World Health Organization 2008.