



De medicamenteuze behandeling van depressie

J.F.J. Lüers, apotheker

Dr. L. Timmerman, psychiater

Oktober 2013

www.fto.nl

Colofon & Inhoudsopgave

REDACTIERAAD

A.M. van Atten, huisarts
A.P.M. Coenen, openbaar apotheker
C.R.C. Huizinga-Arp, openbaar apotheker
F.A.C. van Opdorp, openbaar apotheker
E.C. Romijn, huisarts
A.R.W. Septer, openbaar apotheker
P.S. Verkerk, huisarts
L.A.A. Viruly, huisarts

FONDSREDACTEUR

B. Vos

UITGEVER

E-WISE Nederland b.v.
Janssoniuslaan 40
3528 AJ Utrecht

EDUCATIONAL GRANT

AstraZeneca BV

De inhoud is beoordeeld door de externe redactieraad.

ZIEKTEBEELD	2
DIAGNOSTIEK	4
BEHANDELING	6
CONCLUSIE	16
CASUÏSTIEK	17
LITERATUUR	19
ANTWOORDEN CASUÏSTIEK	20
PUBLICATIELIJST	22

Oktober 2013

www.fto.nl

Ziektebeeld

EPIDEMIOLOGIE

Stemmingsstoornissen vormen een van de belangrijkste problemen binnen de gezondheidszorg. Stemmingsstoornissen veroorzaken ernstig lijden voor het individu en zijn omgeving, en brengen aanzienlijke kosten voor de samenleving met zich mee. De World Health Organization (WHO) beschouwt depressie als een van de vier meest invaliderende ziekten in de wereld. Factoren die daaraan bijdragen zijn:

- de hoge prevalentie
- de grote recidiefkans
- chroniciteit
- de psychiatrische en somatische comorbiditeit

Tabel 1 Belasting qua jaren met ziekte en invaliditeit (DALY's).

2000	2020 (schatting)
1. luchtweginfecties	1. hart- en vaatziekten
2. perinatale ziekten/stoornissen	2. depressie, unipolair
3. depressie, unipolair	3. verkeersongevallen
4. gastro-intestinale stoornissen	4. COPD

Bron: <http://www.who.int>

Suicide

Depressie is een van de belangrijkste risicofactoren voor suicide. Tien procent van de patiënten die aan een unipolaire depressie lijden, suïcideert zich daadwerkelijk. Bij de bipolaire stoornis ligt dit percentage met vijftien procent nog hoger.

Prevalentie

In de algemene populatie rapporteren onderzoekers hoge percentages volwassenen met een depressieve episode: in het Nederlandse NEMESIS-onderzoek, waarbij getrainde leken een gestructureerd interview afnemen, meldt 14,4% van de mannen en 25,9% van de vrouwen dat zij gedurende het leven aan een stemmingsstoornis geleden hebben en 13,1% van de mannen respectievelijk 24,3% van de vrouwen meldt dat het een depressieve stoornis betrof. Ruim een half miljoen Nederlanders tussen de 18 en 64 jaar leed in het afgelopen jaar aan een depressieve stoornis. De laatste 15 jaar is er in Nederland geen wezenlijke verandering opgetreden in de prevalentie van stemmingsstoornissen. In de huisartsenpraktijk consulteert zo'n vijf procent van de ingeschreven patiënten de huisarts in verband met stemmingsklachten. Bij de helft van deze patiënten is vaak sprake van comorbiditeit met angststoornissen.

Indien duidelijk rekening gehouden wordt met klinische significantie van de klachten, vindt men de volgende prevalentiecijfers (zie tabel 2). De klinische significantie kan worden vastgesteld door:

- navraag naar de consultatie van artsen in verband met de psychische klachten,
- het gebruik van medicatie,
- de mate waarin de symptomen het dagelijks leven beïnvloeden.

Tabel 2 Eénjaarsprevalentie van stemmingsstoornissen, gecorrigeerd voor klinische significantie.

depressieve episode	5,2%
dysthyme stoornis	0,9%
bipolaire -stoornis	0,8%

Bron: Nemesis-2, 2010

ETIOLOGIE

In de etiologie van een depressieve stoornis spelen naast erfelijke aanleg, die vijftig procent van het risico op het ontwikkelen van depressie verklaart, ook de persoonlijkheidsstructuur, waaronder mate van neuroticisme (overmatige bezorgdheid, emotionaliteit en psychische kwetsbaarheid), somatische, sociale, culturele factoren en stresserende gebeurtenissen in iemands leven een rol.

Beloop

In het Collaborative Program of the Psychobiology of Depression van het National Institute of Mental Health, is een groep van vierhonderd psychiatrische patiënten die aan depressie lijdt vele jaren gevolgd. Hieruit kwam naar voren dat na vijftien jaar slechts één op de acht patiënten genas van depressie, en gezond bleef. Meer dan tachtig procent maakte minimaal één recidief door en zes procent bleef gedurende de hele periode van vijftien jaar, chronisch depressief. Een gemiddelde depressieve episode duurt zes maanden. Tien procent van de depressies vertoont een chronisch beloop van meer dan twee jaar. Na herstel is het terugvalpercentage binnen tien jaar zonder onderhoudsbehandeling bijna honderd procent. Onderhoudsbehandeling met antidepressiva, halveert het recidief risico. Ook psychotherapie (cognitieve gedragstherapie, Mindfulness training) vermindert het recidief risico.

In de eerstelijnszorg lijkt depressie een duidelijk gunstigere prognose te hebben: in de huisartsenpraktijk wordt een recidiefpercentage binnen tien jaar van 30 tot 40% gerapporteerd. Voor oudere patiënten ligt het recidiefpercentage bij unipolaire stemmingsstoornissen hoger. Mogelijk zijn de depressies die bij bejaarden voor het eerst optreden anders van aard dan die op jongere leeftijd beginnen. Deze grote verschillen in beloop geven aan dat depressie een heterogeen concept is. Dit maakt beoordelen van neurobiologische gegevens en behandelonderzoek lastiger. Een andere factor die het beloop van depressieve stoornissen beïnvloedt is comorbiditeit. Comorbiditeit tussen angststoornissen en depressie is eerder regel dan uitzondering en vormt een belangrijke negatieve factor in het beloop van affectieve stoornissen. Verslavingsproblematiek en persoonlijkheidsstoornissen beïnvloeden de behandelresultaten negatief. Aandacht voor de samenhang tussen angst- en stemmingsstoornissen met somatische ziekten neemt toe. Enerzijds kunnen emotionele stoornissen tot somatische klachten leiden, anderzijds kunnen somatische ziekten als hart- en vaatziekten, diabetes mellitus, ziekte van Parkinson en CVA, angst- en stemmingsstoornissen tot gevolg hebben.

Diagnostiek

ZELFDIAGNOSTIEK

Patiënten met depressieve klachten zoeken hiervoor in veel gevallen geen medische hulp. Vaak is dat ook niet nodig, omdat depressieve klachten of neerslachtigheid lang niet altijd tot de diagnose depressie leiden. Om onderscheid te kunnen maken tussen tijdelijke depressieve klachten en een mogelijk echte depressie, zijn op het internet diverse *depressie zelftests* beschikbaar. Deze zelf diagnostische testen zijn uitdrukkelijk niet bedoeld om een diagnose te stellen, maar geven slechts een indicatie, waarna de patiënt kan besluiten wel of geen hulp te zoeken. De meeste depressie zelftests worden aangeboden door behandelaren of instellingen. Voorbeelden van zelfdiagnostische tests zijn te vinden via www.depressie.nl (GGZ Groep), www.gripopjedip.nl (o.a. Trimbos Instituut) en www.psyq.nl (Psyq).

KLINISCHE SYMPTOMEN EN ERNST

Wanneer sprake is van een sombere stemming, waar de patiënt hinder van ondervindt, maar waarbij niet wordt voldaan aan de DSM-V voor een depressie, spreken we van depressieve klachten. De diagnose wordt gesteld na psychiatrisch onderzoek. Voor het bepalen van het beleid dient de ernst van de depressie te worden ingeschat. Deze wordt bepaald aan de hand van het aantal DSM-V-symptomen, de lijdensdruk, het sociaal disfunctioneren en de eventuele psychische comorbiditeit. Voor ernst- en beloopmetingen bij depressie bestaan diverse (zelf-)rating-schalen. In de NHG-Standaard Depressie worden voor deze metingen de 4 DKL-, PHQ-9- en BDI-II-vragenlijsten aanbevolen. Op basis van de duur, ernst en het al dan niet recidiveren van de depressie, kan een indeling worden gemaakt in vier behandelalgoritmes:

- lichte depressieve episode, die korter dan drie maanden bestaat
- lichte depressieve episode, die langer dan drie maanden bestaat
- matige of ernstige depressieve episode, eerste episode
- matige of ernstige depressieve episode, recidiverend

Noodzakelijk voor de diagnose depressie is dat er minimaal gedurende twee weken sprake is van een sombere stemming en/of verlies van interesse en/of plezier in bijna alle activiteiten. Daarnaast dienen er nog andere symptomen aanwezig te zijn (zie tabel 3).

Tabel 3 Symptomen van een depressieve stoornis volgens DSM V.

1	depressieve stemming
2	verlies van interesse of plezier in bijna alle activiteiten
3	verandering van eetlust of gewicht
4	insomnia of hypersomnia
5	psychomotore remming of agitatie
6	moeheid of verlies van energie
7	gevoelens van waardeloosheid of onterechte/buitensporige schuldgevoelens
8	verminderd vermogen tot concentreren of besluiteloosheid
9	terugkerende gedachten aan de dood, suïcidaliteit

CLASSIFICATIE

De DSM-V-classificatie onderscheidt de volgende categorieën van stemmingsstoornissen:

Tabel 4 DSM-V-classificatie stemmingsstoornissen.

depressieve stoornis met of zonder psychotische kenmerken	stemmingsstoornis (depressie) door een somatische aandoening
met of zonder melancholische kenmerken	stemmingsstoornis (depressie) door een middel
eenmalig of recidiverend	bipolaire stoornis type I of II en cyclothyme stoornis
dysthyme stoornis	ontwrichtende stemmingsontregelingsstoornis
depressieve stoornis niet anderszins omschreven	premenstruele dysforische stoornis
aanpassingsstoornis met (angst en) depressieve stemming	

Er is vaak *comorbiditeit* met angststoornissen (vooral paniekstoornis, sociale fobie en obsessief-compulsieve stoornis), persoonlijkheidsstoornissen en middelenmisbruik (vooral alcoholmisbruik) die de diagnostiek kunnen bemoeilijken. De diagnostiek kan worden bemoeilijkt door een somatische klachtenpresentatie en somatische comorbiditeit, vooral bij ouderen en allochtone patiënten.

Bij psychotische depressies treden wanen en minder frequent ook hallucinaties op, die stemmingscongruent of stemmingsincongruent kunnen zijn. Bij een psychotische depressie is vaak sprake van schuldgevoelens, armoede-, nihilistische of zondewaan. De klachten leiden onder meer tot verminderde prestaties in werk en studie, relatieproblemen en interpersoonlijke problematiek. Psychotische kenmerken en/of manische fasen in de voorgeschiedenis kunnen ook duiden op een bipolaire stoornis. Een bipolaire stoornis of psychotische kenmerken zijn beide indicaties voor doorverwijzing naar de tweede lijn.

In de (huisartsen)praktijk is het stellen van de diagnose bipolaire depressie vaak lastig. Patiënten zoeken overwegend hulp tijdens een depressieve fase. In de manische fase voelen ze zich meer dan goed. Hierdoor kan het jaren duren voordat de diagnose wordt gesteld. Om zicht te krijgen op de stemmingswisselingen kan de behandelaar, wanneer daar aanleiding voor is, instrumenten als de retrospectieve *life chart* inzetten. Met deze *life chart* worden grote verstoringen van de stemming in het verleden in een grafiek gezet. Er wordt gemiddeld drie jaar teruggekeken in de tijd. Ook kan de *Mood Disorder Questionnaire* (MDQ) worden ingezet voor het onderscheid tussen een unipolaire en een bipolaire depressie. De voorwaarde voor het inzetten van deze diagnostische instrumenten blijft dat de behandelaar attent is op de mogelijke aanwezigheid van manische of psychotische kenmerken.

VERWIJZING

Indicaties voor een directe verwijzing naar de tweede lijn zijn: suïciderisico, bipolaire stoornis of een depressie met psychotische kenmerken, postpartumdepressie met psychotische kenmerken of onvoldoende verzorging van het kind en recidief depressie met ernstig sociaal disfunctioneren of grote lijdensdruk, of met ernstige psychische comorbiditeit.

Behandeling

Voor de behandeling van een depressie is de Multidisciplinaire Richtlijn Depressie (MDR, tweede herziening) uit 2012 leidend. Voor de huisarts is de NHG-Standaard Depressie (tweede herziening) uit 2012 van belang. Een belangrijk verschil tussen beide richtlijnen is dat in de NHG-Standaard uitsluitend de SSRI's en de tricyclische antidepressiva (TCA's) zijn opgenomen in het farmacotherapeutische stappenplan. In de MDR Depressie wordt hiermee ook gestart, maar bij onvoldoende effect zijn er meerdere farmacotherapeutische vervolgstappen gegeven.

Beide richtlijnen zijn terughoudend met het voorschrijven van geneesmiddelen. Bij een eerste episode van een lichte depressie is hiervoor geen plaats. Na drie maanden of bij een eerste episode van een (matig) ernstige depressie kan farmacotherapie in overleg met de patiënt worden overwogen.

DEPRESSIEVE KLACHTEN

De behandeling van depressieve klachten bestaat in eerste instantie uit het geven van voorlichting over de symptomen en de prognose. Bij verergering of voortbestaan van de klachten na vier weken wordt uitleg gegeven over dagstructurering en activiteitenplanning (NHG-Standaard Depressie).

Lichte depressieve episode die korter dan drie maanden bestaat

Farmacotherapie is hierbij niet geïndiceerd. De behandeling bestaat uit de basisinterventies waaraan in overleg met de patiënt naar keuze eerstestapinterventies worden toegevoegd.

Lichte depressieve episode die langer dan drie maanden bestaat

Naast basisinterventies en eerstestapinterventies kunnen Problem Solving Therapie of begeleide zelfhulp (door middel van e-health of groepstherapie) worden aangeboden. Bij onvoldoende effect kunnen andere vormen van psychotherapie deel uitmaken van de behandeling. Wanneer dit eveneens onvoldoende effect heeft, kan farmacotherapie worden overwogen.

Matige of ernstige depressieve episode, eerste episode

Bij de behandeling van een eerste (matig) ernstige depressieve episode is naast basisinterventies en eerstestapinterventies, ook behandeling met psychotherapie en/of farmacotherapie geïndiceerd.

Recidiverende matige of ernstige depressieve episode

Bij deze vorm van depressie is psychotherapie of een combinatie van psychotherapie en farmacotherapie geïndiceerd. Voor uitsluitend farmacotherapeutische behandeling is geen plaats.

INTERVENTIES

Basisinterventies

De basisinterventies psycho-educatie, actief volgen en dagstructurering worden aan alle patiënten aangeboden, onafhankelijk van de ernst van de aandoening of eventueel aanwezige comorbiditeit.

Eerstestapinterventies

Naast de basisinterventies kunnen patiënt en hulpverlener kiezen uit bibliotherapie, zelfhulp of zelfmanagement (al dan niet als e-health interventie), activerende begeleiding, fysieke inspanning/lichamelijke activiteit of running therapie, counseling of psychosociale interventies.

PSYCHOTHERAPIE

Onder psychologische en psychotherapeutische interventies worden verstaan Problem Solving Treatment (PST), kortdurende behandeling (KDB), cognitieve (gedrags)therapie (C(G)T), gedragstherapie (GT), interpersoonlijke therapie (IPT) en kortdurende psychodynamische therapie. Deze therapieën worden toegepast door eerstelijnspsychologen, of via GGZ-instellingen en soms door een sociaal psychiatrisch verpleegkundige (SPV), al dan niet werkzaam als praktijkondersteuner voor de huisarts (POH). Het is belangrijk dat de huisarts goed op de hoogte is van het behandelaanbod in de regio en de verwijzingsmogelijkheden naar een GGZ-instelling (met inbegrip van de wachttijden en de kosten).

Van de psychotherapeutische behandelmogelijkheden bij depressie is effectiviteit aangetoond van met name (cognitieve) gedragstherapieën en interpersonale psychotherapie. Bij cognitieve therapie staat het begrip 'schema' centraal. Schemata zijn cognitieve structuren die een mens gebruikt voor het coderen, evalueren en opslaan of koppelen van informatie aan de reeds aanwezige schema's. (Depressogene) schemata worden over het algemeen al vroeg in de ontwikkeling aangelegd en onder andere bepaald door belangrijke gebeurtenissen. Een daardoor ontstaan schema (bijvoorbeeld: 'ze laten mij toch in de steek') kan door latere, vergelijkbare, gebeurtenissen sterk worden geactiveerd.

Interpersonale therapie

Uitgangspunt van de interpersonale therapie is dat de precipiterende oorzaak van depressie meestal binnen een interpersoonlijke context plaatsvindt: het betreft vooral interpersoonlijk verlies, rolconflicten en overgangssituaties in het persoonlijk leven zoals pensionering, sociale isolatie of tekortkomingen in sociale vaardigheden.

Mindfulness

Een nieuwe vorm van psychotherapie bij stemmingsstoornissen is mindfulness. Bij mindfulness wordt gebruik gemaakt van meditatietechnieken, yoga en het ontwikkelen van bewuste, doelgerichte activiteiten. De effectiviteit van deze vorm van psychotherapie lijkt vergelijkbaar met andere vormen van psychotherapie.

Farmacotherapie

Ondanks de moeilijke diagnostiek en de veelgehoorde klacht dat antidepressiva te vaak worden voorgeschreven, blijkt uit een onderzoek van Piek en collega's (2011) dat overbehandeling met antidepressiva in Nederland in de eerste lijn niet veel voorkomt. Te lang doorgaan met de behandeling is de belangrijkste reden van overbehandeling, niet het onterecht starten van de medicamenteuze behandeling.

Medicamenteuze behandeling van depressie bestaat sinds het eind van de jaren vijftig van de vorige eeuw uit TCA's en niet-selectieve monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers). In de jaren zeventig en tachtig kwamen nieuwe antidepressiva op de markt waaronder het tetracyclische maprotiline. Maprotiline is toen wat betreft eigenschappen en bijwerkingenprofiel, ingedeeld bij de TCA's. In deze periode kwamen ook de niet-tricyclische antidepressiva op de markt. Deze geneesmiddelengroep kunnen we onderverdelen in serotonineheropnameremmers (SSRI's) en overige niet-tricyclische stoffen zoals mianserine, mirtazapine, venlafaxine, trazodon en de selectieve en reversibele MAO-A-remmer moclobemide.

TCA's

Uit de groep van tricyclische antidepressiva worden vanwege het kunnen doseren op geleide van bloedspiegels de volgende middelen aanbevolen:

- amitriptyline
- clomipramine
- imipramine
- nortriptyline

Bij de tricyclische antidepressiva onderscheidt men tertiaire aminen (amitriptyline, imipramine en clomipramine) en secundaire aminen (nortriptyline en desipramine). In het algemeen geldt dat de tertiaire aminen meer op het serotonerge systeem werken, en de secundaire aminen meer op het noradrenerge systeem. Tertiaire aminen hebben meer anticholinerge, antihistaminerge en sedatieve eigenschappen. Zij geven ook een verhoogde kans op orthostatische hypotensie ten opzichte van de secundaire aminen. Om deze reden hebben secundaire aminen vaak een voorkeurspositie bij de behandeling van bejaarde, depressieve patiënten wanneer de keuze uitgaat naar een tricyclisch antidepressivum. De belangrijkste bijwerkingen van tricyclische antidepressiva staan in tabel 5.

Tabel 5 Belangrijkste bijwerkingen van tricyclische antidepressiva.

1	anticholinerge effecten (droge mond, transpiratie, optomologische bijwerkingen, verstoorde maag-darmmotoriek (vooral obstipatie), urineretentie, tachycardie). Patiënten met nauwe-kamerhoekglaucoom en mannen met een vergrote prostaat vormen een risicogroep. Voorts kunnen bij bejaarde patiënten verwardheidsreacties optreden. Tevens kan er sprake zijn van cardiotoxiciteit. In het bijzonder is voorzichtigheid geboden bij patiënten met geleidingsstoornissen (verlenging PR-, QRS- en QT-intervallen: kans op AV-blok). Vermindering van seksuele functie (30%)
2	antiadrenerge effecten (hypotensie, duizeligheid)
3	antihistaminerge effecten (sufheid, sedatie)
4	adrenerge effecten (hartkloppingen, agitatie, tremor, nervositeit, zweten)

Bron: Farmacotherapeutisch Kompas

SSRI's

Binnen de serotonineheropnameremmers (SRI's) onderscheidt men de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en de niet-selectieve serotonineheropnameremmers. Citalopram, fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, sertraline en escitalopram behoren tot de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's).

De SSRI's geven als voornaamste, initiële bijwerkingen misselijkheid, hoofdpijn, nervositeit, slapeloosheid, zweten, tremor. Daarnaast kan een toename van angst en agitatie optreden. Deze bijwerkingen zijn soms aanleiding om kortdurend (maximaal twee weken) een benzodiazepine erbij te geven.

Op de langere termijn kunnen seksuele functiestoornissen (ejaculatio tarda; libidoverlies, erectiestoornissen, anorgasmie), toename van bloedingsneiging (met name gastro-intestinaal) en gewichtstoename belangrijke bijwerkingen zijn. Abrupt stoppen met de behandeling kan tot onttrekkingsverschijnselen leiden. Deze middelen dienen dan ook uitgesloten te worden door middel van stapsgewijze verlaging van de dosering. Om de dag slikken wordt afgeraden omdat dat juist tot onttrekkingsverschijnselen kan leiden.

Trazodon geeft een zeker risico op priapisme. Mannen die dit middel voorgeschreven krijgen, dienen hiervan op de hoogte te worden gesteld.

Keuze SSRI

In een recente meta-analyse blijken de SSRI's escitalopram en sertraline de beste balans tussen effectiviteit en bijwerkingenprofiel te hebben. Ook bij gebrek aan effect bij behandeling met een eerste SSRI geeft behandeling met een tweede SSRI bij 50% van de patiënten alsnog een positief resultaat. Deze kans is gelijk aan die na switchen van een SSRI naar een TCA.

De SSRI's verschillen onderling sterk in halfwaardetijd en metabolisering (cytochroom P450-enzymen), en daardoor in mate van interacties met andere geneesmiddelen. De relatief geringe kans op interactie bij gebruik van citalopram, escitalopram en sertraline maakt dat bij oudere patiënten en patiënten met somatische comorbiditeit vaak aan deze SSRI's de voorkeur wordt gegeven. Citalopram en escitalopram worden sinds kort in verband gebracht met een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval. Voor ouderen en patiënten met een verminderde leverfunctie is de dosering citalopram derhalve verlaagd tot 20 mg per dag. Voor andere patiënten is de maximale dagdosering 40 mg. Voor escitalopram is de maximale dagdosering voor patiënten boven de 65 jaar verlaagd tot 10 mg per dag en voor andere patiënten tot 20 mg per dag. Hypericumextract (gestandaardiseerd Sint Janskruid) wordt regelmatig als zelfmedicatie gebruikt door patiënten en kan door inductie van met name CYP3A4-enzymen gevaarlijke interacties geven met SSRI's.

Therapietrouw bij SSRI-gebruik

Op lange termijn zijn er soms hinderlijke en potentieel schadelijke bijwerkingen zoals gewichtstoename, seksuele functiestoornissen en concentratieproblemen. Deze bijwerkingen hebben vaak een negatieve invloed op de therapietrouw. Recent onderzoek bij Nederlandse patiënten geeft aan dat veertig procent van de gebruikers de behandeling voortijdig staakt.

SNRI's

Venlafaxine en duloxetine remmen de heropname van zowel serotonine als noradrenaline. Venlafaxine remt in lage doseringen al de heropname van serotonine en vooral in hoge(re) dosering ook de heropname van noradrenaline. Door het werkingsprofiel rekenen we venlafaxine in lage dosering vaak tot de SSRI's (tot en met 150 mg per dag), terwijl in hoge dosering (>150 mg per dag) tot de niet-specifieke serotonineheropnameremmers. Bij hogere doseringen venlafaxine kan naast de SSRI-bijwerkingen ook tensiestijging optreden. Bij een auto-intoxicatie met venlafaxine is het mortaliteitsrisico verhoogd vergeleken met SSRI's. Duloxetine is ook geregistreerd voor de behandeling van gegeneraliseerde angststoornissen en pijnklachten, waaronder neuropathische pijn.

Overige middelen

Mirtazapine

Mirtazapine is een adrenerge-antagonist en een 5-HT₂- en 5-HT₃-antagonist. Mirtazapine heeft als voornaamste bijwerking antihistaminerge effecten waarvan vooral sedatie als hinderlijk wordt ervaren. Daarnaast komt ongeveer bij twintig procent van de gebruikers gewichtstoename voor door toename van de eetlust. Mirtazapine wordt door het Centraal Bureau Rijvaardigheidsbewijzen gezien als een middel dat significant de rijvaardigheid negatief kan beïnvloeden.

De meest recente antidepressiva die in Nederland op de markt zijn gekomen zijn:

Bupropion

Bupropion hydrochloride is een remmer van heropname van noradrenaline en dopamine zonder significante effecten op muscarine, histamine, dopamine of alfa-adrenerge receptoren. Bupropion is daarnaast ook geregistreerd als hulpmiddel bij het stoppen van roken in combinatie met ondersteuning van de motivatie om te stoppen met roken.

Agomelatine

Agomelatine grijpt aan als agonist op melatoninereceptoren en als antagonist op serotonine-2C-receptoren. Onderzoek naar de bindingscapaciteit heeft aangetoond dat agomelatine geen effect heeft op de opname van monoamine en geen affiniteit heeft voor adrenerge, histaminerge, cholinerge, dopaminerge en benzodiazepinereceptoren. De ontwikkeling van dit middel is gestart vanuit de nieuwe hypothese dat depressie geassocieerd is met een verstoord circadiaan ritme van belangrijke lichaamsprocessen, waaronder stemming (Hickie, 2011). Agomelatine verbetert al binnen één week na start van de behandeling het slaapritme van de patiënten. Het middel heeft niet als bijwerking gewichtstoename. Bij abrupt staken van de behandeling komen onttrekkingsverschijnselen met agomelatine niet voor.

Vanwege het risico op leverfunctiestoornis moet de leverfunctie voorafgaand aan en gedurende de behandeling gecontroleerd worden.

Atypische antipsychotica

De additie, ook wel augmentatie genoemd, van atypische antipsychotica is een nieuwe ontwikkeling in de behandeling van depressie. De additie van olanzapine, aripiprazol en quetiapine XR bij patiënten die onvoldoende reageren op een SSRI, TCA of venlafaxine, is effectief gebleken.

Vanwege het effect op metabole parameters is het raadzaam bij de inzet van atypische antipsychotica regelmatig lichaamsgewicht, glucose en lipiden te monitoren.

Quetiapine XR is als enige antipsychoticum geregistreerd voor de aanvullende behandeling van depressieve episoden bij een unipolaire depressie met onvoldoende reactie op monotherapie met een antidepressivum.

Keuze farmacotherapie

Bij ambulant behandelde patiënten met een depressieve stoornis wordt onderscheid gemaakt tussen de eerste en de tweede lijn:

Voor de eerste lijn wordt een TCA of een SSRI aanbevolen afhankelijk van de aanwezigheid van (relatieve) contra-indicaties en comorbiditeit, potentiële bijwerkingen, eerdere ervaringen, prijs en voorkeur van de patiënt. Vanwege de wat lagere kans op bijwerkingen hebben de SSRI's een lichte voorkeur als eerste keuze middel.

Voor de tweede lijn bestaat geen uitgesproken voorkeur: een behandeling kan gestart worden met een TCA, een SSRI, SNRI, mirtazapine, agomelatine of bupropion.

Interacties

Het bijwerkingenprofiel op zowel korte als lange termijn en de interacties met andere geneesmiddelen kunnen sterk variëren per geneesmiddelengroep. De meest ernstige bijwerkingen ziet men bij de tricyclische antidepressiva en niet-selectieve MAO-remmers, vooral bij oudere patiënten en patiënten die aan ritmestoornissen lijden. Van deze laatste groep geneesmiddelen, waarvoor het volgen van een tyraminearm dieet noodzakelijk is, wordt in Nederland alleen tranylcypromine op een zogenoemde 'artsenverklaring' voorgeschreven. Het heeft de status van 'orphan drug'.

Toxiciteit

De toxiciteit van antidepressiva verschilt sterk indien men de tricyclische antidepressiva vergelijkt met SSRI's of met mirtazapine. Venlafaxine blijkt bij overdosering gevaarlijker dan de SSRI's. Bij auto-intoxicatie met tricyclische middelen bestaat er vooral gevaar voor hartritmestoornissen en respiratoire depressie. Een dosis van twee gram van deze middelen kan fataal zijn. Overdosering van SSRI's of interactie van SSRI's met andere serotonerg aangrijpende middelen zoals de MAO-remmers moclobemide en tranylcypromine, kan leiden tot het serotoninesyndroom. Kenmerkend voor het serotoninesyndroom zijn deze vier symptoomclusters: hyperthermie, motore symptomen (vooral extrapiramidaal), autonome functiestoornissen en bewustzijnsstoornissen. In ernstige gevallen kan het serotoninesyndroom tot verlaagd bewustzijn, coma en de dood leiden.

Keuzecriteria

De criteria in tabel 6 zijn van belang bij het tot stand komen van een keuze voor een antidepressivum.

Tabel 6 Keuzecriteria antidepressiva.

1	klinische effectiviteit
2	snelheid van het intreden van de werking
3	het bijwerkingenprofiel van het geneesmiddel en eventuele interacties met andere geneesmiddelen zowel op korte als op lange termijn
4	toxiciteit bij overdosering
5	kosten van de behandeling

Bron: Multidisciplinaire Richtlijn Depressie, 2010

Ook andere *individuele patiëntfactoren, omgevingsfactoren en voorkeuren van de behandelaar kunnen* een rol spelen bij de keuze van een antidepressivum zoals:

- comorbiditeit
- eerdere positieve respons op een bepaald antidepressivum
- positieve respons van een eerstegraads familielid
- individuele verschillen in risico's op bijwerkingen
- mogelijke interacties
- wens van de patiënt
- vergoeding van het antidepressivum
- ervaring van de behandelaar met het antidepressivum

KEUZE PSYCHO- OF FARMACOTHERAPIE (OF COMBINATIE)

De keuze tussen psychotherapie of farmacotherapie of andere interventies, wordt altijd in overleg met de patiënt genomen. Eerdere behandelresultaten, andere beoogde effecten (bijv. op het slaappatroon), (verwachte) bijwerkingen, interacties of pragmatische overwegingen (zoals wachttijden) kunnen een rol spelen bij het maken van een keuze.

Comorbiditeit

Depressie gaat vaak gepaard met onaangename, lichamelijke belevingen zoals een zwaar gevoel op de borst, moeheid, obstipatie en een scala aan pijnklachten waaronder hoofdpijn, nekpijn en rugpijn. Neurale banen vanuit de cortex en het limbische systeem oefenen via release van serotonine en noradrenaline een inhiberende invloed uit op pijnsignalen. Bij adequate behandeling van depressie verdwijnen deze klachten meestal.

Bij de keuze van een antidepressivum spelen individuele patiëntfactoren, waaronder comorbiditeit, een rol. De MDR Depressie noemt o.a. de volgende factoren:

- comorbide psychische stoornissen: bijvoorbeeld serotonineheropnameremmers bij patiënten met ook een angststoornis, een obsessief-compulsieve stoornis of boulimia nervosa
- een eventueel ander beoogd effect: bijvoorbeeld extra beïnvloeding van het slaappatroon met trazodon of mirtazapine of de behandeling van comorbide neuropathische pijn met een TCA of duloxetine
- comorbide somatische aandoeningen, die kunnen gelden als eventuele contra-indicatie, zoals een doorgemaakt myocardinfarct of een verlengd QT-interval-syndroom
- mogelijke interacties, zoals bij SSRI's bij comedatie van NSAID's een verhoogd risico op maag-darmbloedingen en bij psychotrope comedatie op een serotoninesyndroom (in verband met interacties)

Duaal aangrijpende antidepressiva

Duaal aangrijpende antidepressiva waarbij zowel het noradrenerge als het serotonerge systeem worden beïnvloed zijn effectiever in de behandeling van pijn dan antidepressiva die slechts op één systeem aangrijpen. Duloxetine, een antidepressivum van de nieuwe generatie met een duaal werkingsmechanisme, blijkt effectief in de reductie van pijnklachten bij depressie en heeft een aparte registratie voor de behandeling van neuropathische pijn.

Patiënten met een depressie hebben vaak als comorbiditeit hart- en vaatziekten. Vooral na een beroerte, myocardinfarct en diabetes is de prevalentie van depressie hoger. Voor deze patiënten is het belangrijk dat hun medicatie geen nadelige cardiovasculaire effecten op bloeddruk en gewicht heeft.

Snelheid van effect

Alle antidepressiva lijken minimaal twee weken nodig te hebben alvorens een klinisch effect merkbaar is. Bijwerkingen, bijvoorbeeld misselijkheid en hoofdpijn, kunnen al een paar uur na inname optreden maar zijn meestal voorbijgaand van aard. Bij een depressie met ernstige agitatie, angst(stoornis) of slapeloosheid kan kortdurend een anxiolyticum of een hypnoticum worden toegevoegd aan de behandeling.

Effectiviteit

In wetenschappelijk onderzoek zijn vooralsnog geen significante verschillen gevonden in de effectiviteit van antidepressiva bij de behandeling van ambulante patiënten met depressie. Indien er comorbiditeit bestaat met paniekstoornis is behandeling met een serotonineheropnameremmer waarschijnlijk effectiever dan behandeling met een noradrenerg aangrijpend antidepressivum. Antidepressiva die ook op het serotonerge systeem aangrijpen zijn vaak ook effectief in de behandeling van angststoornissen, zoals sociale fobie, paniekstoornis, gegeneraliseerde angststoornis, posttraumatische stressstoornis en obsessief-compulsieve klachten.

Hamilton Rating Scale

Om de effectiviteit van de behandeling te meten worden vaak de volgende vragenlijsten gebruikt. Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), de Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) en de Beck Depression Inventory (BDI-II). Men kijkt dan vaak naar respons, namelijk als de patiënt 50% minder symptomen op een vragenlijst scoort dan bij het begin van de behandeling.

BEHANDELSTAPPEN

De effectiviteit van iedere behandelstap bij depressie is beperkt. De werkzaamheid van antidepressiva is in vele studies en meta-analyses onderzocht. Uit deze onderzoeken blijkt redelijk consistent dat 50 tot 55 procent van de patiënten een respons vertoont op antidepressiva, tegen 30 tot 35 procent op placebo. In de praktijk zijn dus bij veel patiënten verschillende behandelstappen noodzakelijk om een remissie van de depressie te krijgen tegen acceptabele bijwerkingen. Het is belangrijk om te weten of de volgorde van behandelstappen hierbij voor het resultaat verschil uitmaakt en welke dan het beste kan worden gekozen. Het meest bekende onderzoek op dit gebied, is de Star D-studie (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression). In deze studie kregen volwassen ambulante depressieve patiënten één (n=3.671) tot vier (n=123) opeenvolgende behandelstappen aangeboden. De effectiviteit van iedere behandelstap bij depressie, gemeten in remissiepercentage, blijkt beperkt waardoor zelfs na vier behandelstappen er nog een fors percentage patiënten niet in remissie is. Verder lijkt dat ondanks de intensieve begeleiding een hoog percentage uitviel bij iedere behandelstap en dat uit het onderzoek niet duidelijk is welke opeenvolging van behandelstappen voor de individuele patiënt de beste keuze is.

Stappen

1. Bij de keuze voor een antidepressivum bij ambulante patiënten in de eerste lijn gaat de voorkeur uit naar een SSRI of TCA
2. Bij onvoldoende effect van de eerste stap kan een ander SSRI of TCA worden voorgeschreven. Er is onvoldoende bewijs dat verhoging van de dosering van antidepressiva, met name van SSRI's, boven de standaarddosering zinvol is (Ruhé). Verlenging van de duur van de behandeling is te overwegen als er wel enige respons is op het antidepressivum tot 6 (maximaal 10) weken. Bij non-respons op een SSRI kan overstappen op een tweede antidepressivum worden overwogen. Een ander SSRI, een TCA, venlafaxine, mirtazapine en bupropion zijn goede keuzes. Bij non-responders op een TCA wordt overschakelen naar een ander TCA niet aanbevolen (Ruhé)
3. Als derde behandelstap kan gekozen worden voor de additie van lithium, mianserine, mirtazapine of een atypisch antipsychoticum
4. Niet-selectieve MAO-remmers (tranylcypromine)
5. Elektroconvulsieve therapie (ECT)

De additie, ook wel augmentatie genoemd, van atypische antipsychotica is een nieuwe ontwikkeling in de behandeling van depressie. De additie van olanzapine, aripiprazol en quetiapine XR bij patiënten die onvoldoende reageren op een SSRI, TCA of venlafaxine, is effectief gebleken. Quetiapine XR is als enige antipsychoticum geregistreerd voor de aanvullende behandeling van depressieve episoden bij een unipolaire depressie met onvoldoende reactie op monotherapie met een antidepressivum.

Niet-selectieve MAO-remmers behoren vanwege mogelijke bijwerkingen en vooral de kans op interacties alleen door psychiaters met ervaring met deze middelen te worden voorgeschreven. Deze middelen kunnen alleen met een zogenoemde bewustzijnsverklaring worden voorgeschreven.

Het geneesmiddelenarsenaal voor de huisarts beperkt zich volgens de NHG-Standaard Depressie tot het voorschrijven van de middelen uit stap 1 en 2. In de tweede lijn kan naast de behandelstappen 3 t/m 5 ook psychotherapie worden aangeboden. Voor de meeste vormen van psychotherapie kan de patiënt echter ook naar een (eerstelijns) psycholoog worden verwezen.

BEHANDELDUUR BIJ DEPRESSIE

De laatste jaren is veel prospectief onderzoek verricht naar het beloop van depressies. Uit de uitkomsten komt naar voren dat er een aanzienlijke kans bestaat op terugval ('relapse') en op recidief. Dertig tot veertig procent van de patiënten met een depressie valt binnen vier maanden na het staken met antidepressieve medicatie terug in een depressie.

De NHG adviseert bij voldoende respons de behandeling gedurende minimaal zes maanden voort te zetten. Daarna is het van belang om in gemiddeld vier weken de medicatie uit te sluiten om onttrekkingsverschijnselen te voorkomen.

Bij een recidiverende of chronische depressie kan, bij onvoldoende effect van niet-medicamenteuze behandelingen, een onderhoudsbehandeling gedurende één tot vijf jaar met antidepressiva worden overwogen. Stel een onderhoudsbehandeling met antidepressiva in wanneer er sprake is van:

- drie eerdere episodes van depressie of
- twee eerdere episodes van een depressie binnen de laatste vijf jaar of
- twee eerdere perioden van een ernstige depressie of
- twee eerdere perioden bij ouderen met een depressie. Hierbij dient de dosis van het antidepressivum gelijk te blijven aan de dosering waarmee de patiënt herstelde.

Tabel 7 Behandelduur antidepressiva.

initieel: minimaal gedurende zes maanden
recidiverende depressie: onderhoudsbehandeling

Bron: Multidisciplinaire Richtlijn Depressie, 2010

COMMUNICATIE HUISARTS EN TWEDELIJNS GGZ

Gezien de effectiviteit van de behandelstappen bij depressie en het beperkte arsenaal behandelstappen dat door de huisarts zal worden ingezet, zal een deel van de patiënten met een depressie worden doorgestuurd naar de 2^e lijn. Andere indicaties voor doorverwijzing naar een tweedelijns GGZ-instelling of psychiater naast onvoldoende herstel op psychotherapie en/of antidepressiva zijn:

- bipolaire stoornis of psychotische kenmerken
- postpartumdepressie met psychotische kenmerken of inadequate verzorging van het kind
- suïciderisico
- recidief depressie met ernstig sociaal disfunctioneren of grote lijdensdruk of met ernstige psychische comorbiditeit
- bepalen van de plaats van antidepressiva in zwangerschap of tijdens lactatie;
- behandeling van winterdepressie met lichttherapie
- ernstig sociaal disfunctioneren, ondanks begeleiding en ingestelde behandeling

In veel gevallen zal de patiënt op termijn weer worden terugverwezen naar de eerste lijn of de patiënt zal zich voor andere klachten bij de huisarts melden. Het is daarom van groot belang dat er een goede communicatie over de behandeling van de depressie plaatsvindt tussen huisarts en tweedelijns GGZ. Om te voorzien in goede afspraken is de NHG-Richtlijn Informatieuitwisseling huisarts - tweedelijns GGZ (2011) ontwikkeld.

THERAPIETROUW

Voor het succes van een behandeling is het belangrijk dat de patiënt voldoende therapietrouw is. Een therapietrouwe patiënt wordt over het algemeen gedefinieerd als iemand met een therapietrouwratio van minimaal 80%, waarbij de therapietrouwratio de afgeleverde hoeveelheid van het geneesmiddel, uitgedrukt in 'afgedekte dagen', gerelateerd aan het aantal gebruiksdagen in een kalenderjaar is. Volgens onderzoek van het Nivel, gepubliceerd in de therapietrouwmonitor (www.therapietrouwmonitor.nl) is het percentage patiënten dat als therapietrouw kan worden bestempeld ongeveer 80%. Dit percentage is hoger dan bij COPD patiënten, maar ruim lager dan bij patiënten die diabetesmedicatie of geneesmiddelen bij hart-en vaatziekten gebruiken. Het percentage nieuwe gebruikers van antidepressiva dat met het gebruik stopt, is met 18% hoger dan alle andere onderzochte middelen.

Om de therapietrouw van met name nieuwe gebruikers te bevorderen en te voorkomen dat patiënten vroegtijdig stoppen, is het belangrijk dat de patiënt bij aanvang van het gebruik adequate informatie krijgt over de te verwachten bijwerkingen, wanneer effect kan worden verwacht en het belang van het voldoende lang voortzetten van de therapie. Aanbevolen wordt te benadrukken dat de patiënt niet zonder overleg met de huisarts of apotheker stopt met de medicatie, ook niet als de patiënt zich inmiddels beter voelt. Tussen huisarts en apotheker kunnen afspraken worden gemaakt om de voorlichting aan de patiënt op elkaar af te stemmen. Daarnaast kunnen afspraken worden gemaakt op welke manier en door wie de therapietrouw wordt gemonitord.

Conclusie

Voor de farmacotherapie van depressie wordt frequent gebruik gemaakt van een behandelprotocol waarin achtereenvolgens een aantal antidepressiva wordt toegepast en waarbij de laatste stap in de behandeling vaak elektroconvulsieve therapie is. Het blijkt zelfs in klinische onderzoekssituaties zeer lastig om een – soms zeer langdurige – protocolaire depressiebehandeling uit te voeren. De *compliance* van de patiënt speelt daarbij vaak een rol. Het behandelprotocol bestaat volgens de nieuwe multidisciplinaire richtlijn voor depressiebehandeling meestal uit het volgende:

1. Behandeling met een modern antidepressivum gedurende vier tot zes weken
2. Veranderen van het antidepressivum, bijvoorbeeld binnen dezelfde groep of naar een ander nieuwe generatie antidepressivum of een tricyclisch middel. Bij non-responders op een tricyclisch middel doseren op geleide van bloedspiegelbepaling

Stap 3, 4 en 5: lijken voorbehouden aan de tweede lijn

3. Augmentatie- en combinatiestrategie, bijvoorbeeld lithium of schildklierhormoon aan het antidepressivum toevoegen; combinaties van twee antidepressiva of van een antidepressivum met een atypisch antipsychoticum
4. Niet-selectieve MAO-remmers
5. Elektroconvulsieve therapie (ECT). Inmiddels wordt in de tweede lijn in toenemende mate gebruik gemaakt van combinatiestrategieën met twee antidepressiva of een antidepressivum met een atypisch antipsychoticum.

Casuïstiek

CASUS I

Mevrouw De Jonge, 47 jaar oud, en moeder van twee kinderen, is drie maanden geleden gescheiden. Na haar scheiding heeft ze last gekregen van slapeloosheid en komt er niets meer uit haar handen. Op haar werk kan ze zich niet meer concentreren. Ze voelt zich al een paar weken moe en uitgeblust maar wil haar kinderen en haar collega's niet belasten met haar sombere stemming.

Wat wilt u nog meer weten? Welk lichamelijk onderzoek doet u?

Wat is uw diagnose?

Komt mevrouw de Jonge in aanmerking voor medicamenteuze therapie? Waarom (niet)?

CASUS II

De heer De Boer, 37 jaar oud, ongehuwd en werkloos, is onder behandeling in verband met matig ernstige depressie sinds een half jaar. Gesprekken met de eerstelijns psycholoog en een zelfhulpcursus via internet hebben tot op heden weinig verbetering gegeven. Hij geeft aan het helemaal niet meer te zien zitten.

Wat is uw beleid?

Welke medicamenteuze therapie stelt u voor?

CASUS III

Mevrouw Van der Wal, 61 jaar oud, komt bij u op het spreekuur. Bij het afnemen van de anamnese blijkt de patiënte fors depressief. Ze loopt niet rond met suïcidegedachten. U stelt de diagnose 'ernstige depressie'. Mevrouw Van der Wal wil graag een behandeling voor haar depressie en in overleg met haar besluit u een behandeling voor te schrijven van fluvoxamine 100 mg per dag. Daarnaast verwijst u haar door naar een maatschappelijk werker voor begeleidende gesprekken.

Na vier weken komt mevrouw Van der Wal weer op uw spreekuur. Ze slikt fluvoxamine inmiddels vier weken maar merkt er niet veel van. Ze vraagt u of u niet een ander, beter middel voor haar heeft. Haar buurvrouw gebruikt met veel succes amitriptyline, vertelt zij.

Is het zinvol om na vier weken over te stappen van een SSRI naar een TCA?

Mevrouw Van der Wal gebruikt vier weken amitriptyline met gereguleerde afgifte 75 mg eenmaal daags. Ook hiervan knapt ze niet echt op. Vanwege haar leeftijd en orthostatische hypotensie klachten wilt u de dosering niet verder verhogen.

Welke verdere behandelopties heeft u?

Verwijst u patiënte door naar de tweede lijn of blijft u zelf behandelen?

CASUS IV

Mevrouw Wolters, 32 jaar oud, lijdt sinds de geboorte van haar eerste kind (nu tien maanden oud) aan depressieve klachten. De klachten zijn licht van aard. Zij kan genieten van de baby, maar is bovenmatig aan het piekeren over de gezondheid van de kleine. Zij twijfelt voortdurend aan zichzelf en piekert of zij wel de adequate verzorging kan geven. Mevrouw Wolters slaapt slecht, zij heeft voornamelijk last van inslaapproblemen.

Wat is uw advies?

Na drie maanden behandeling blijkt mevrouw Wolters toch niet op te knappen.

Wat adviseert u nu?

Wat adviseert u wanneer de tweede interventie ook onvoldoende effect heeft?

Literatuur

- <http://www.lifechart.nl/LifeChart.pdf>.
- <http://www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl/issues/449/articles/9310>.
- American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Washington DC. American Psychiatric Association.
- Bauer M, Bschor T, Whybrow PC. WFSBP Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care The World Journal of biological Psychiatry, 2007;8(2):67-104.
- Bauer M, El-Khalili N, et al. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. J Affect Disord 2010;127:19-30.
- Belmaker RH, Agam G. Major Depressive Disorder. N Engl J MED 2008; 358;1 55-68.
- Berman RM, Fava M, Thase ME, Trivedi MH, Swanink R, McQuade RD, et al. Aripiprazole Augmentation in Major Depressive Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Patients with Inadequate Response to Antidepressants. CNS Spectr 2009;14(4):197-206.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new- generation antidepressants: a multiple- treatments meta analysis www.thelancet.com; 29-1-2009.
- Gelderen G. van, Londen L van et al., NHG-Richtlijn Informatieuitwisseling huisarts - tweedelijns GGZ, NHG, Utrecht.
- Graaf R. de, Have M. ten, et al. Prevalentie van psychische aandoeningen en trends van 1996 tot 2009; resultaten van nemesis-2, Tijdschr voor psychiatrie 2012;54(1):27-38.
- Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WJ, Montejó AL, Smeraldi E, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. J Clin Psychiatry, 2010, 71(2):109-20.
- Mace C. Mindfulness in psychotherapy: an introduction. Advances in Psychiatric Treatment 2007;13:147-54.
- Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, Hennicken D, Fava M, Simon JS, et al. The Efficacy and Safety of Aripiprazole as Adjunctive Therapy in Major Depressive Disorder. J Clin Psychopharm 2008;28:156-65.
- Moleman P, et al. Praktische psychofarmacologie. Bohn Stafleu, v. Lochum, Houten 2005, vierde herziene druk.
- Narrow W.E., Rae D.S., Robins L.N. Revised prevalences estimates of mental disorders in the united states. Arch. Gen. Psychiatry 2002;59,115-23.
- <http://www.nemesis-2.nl/publicaties>.
- Piek E, van der Meer K, Hoogendijk WJ, Penninx BW, Nolen WA. Most antidepressant use in primary care is justified; results of the Netherlands study of depression and anxiety, PLoS ONE 2011 6(3):e14784.
- Postma DH, Schulte PF. De stemmingsstoornisvragenlijst (MDQ-NL), eenhulpmiddel voor betere herkenning van een bipolaire stoornis. Ned Tijdschr Geneesk 2008;152:1865-70.
- Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. J Clin Psychiatry 2006;67:1836-55.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. 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.
- Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, et al. A Novel Augmentation Strategy for Treating Resistant Major Depression. Am J Psychiat 2001;158:131-34.
- Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA, Sanger TM, Van Campen LE, Case M, et al. Olanzapine/Fluoxetine Combination for Treatment-Resistant Depression: A Controlled Study of SSRI and Nortriptyline Resistance. J Clin Psychiat 2005;66:1289-97.
- Terluin B. 4-Dimensionele klachten lijst (4DKL), Huisarts en Wetenschap 1998;41:219-28.
- Thase ME, Corya SA, Osuntokun O, Case M, Henley DB, Sanger TM, et al. A Randomised, Double-Blind Comparison of Olanzapine/Fluoxetine Combination, Olanzapine, and Fluoxetine in Treatment-Resistant Major Depressive Disorder. J Clin Psychiat 2007;68:224-36.
- Timmerman L, Zitman F. In: Unipolaire stemmingsstoornissen. Handboek Neurobiologische psychiatrie, de Tijdstroom, Utrecht, 2004:239-53.
- Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective Publication of Antidepressant Trial and its Influence on Apparent Efficacy. N Engl J MED 2008;358;3:252-60.
- Weel-Baumgarten EM van, Gelderen MG van, et al. NHG-Standaard Depressie (tweede herziening). Huisarts Wet 2012;55(6):252-59.
- Ziekenfondsraad. Uitgave van de Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie van de Ziekenfondsraad, Amstelveen. Farmacotherapeutisch Kompas 2008.

Antwoorden casuïstiek

ANTWOORD CASUS I

Wat wilt u nog meer weten? Welk lichamelijk onderzoek doet u?

Van belang om te weten is of mevrouw De Jonge eerdere depressieve episoden heeft doorgemaakt. Lichamelijk onderzoek is meestal niet aangewezen, behalve bij verdenking op een achterliggende somatische oorzaak van de depressie.

Wat is uw diagnose?

Het aantal symptomen bij mevrouw De Jonge, de aard en het beloop wijzen op een lichte depressie. Bij de mevrouw De Jonge zijn de volgende depressiesymptomen aanwezig:

- depressieve stemming
- duidelijke vermindering van interesse of plezier
- slapeloosheid
- moeheid
- concentratieproblemen

Dit zijn voldoende symptomen om de diagnose depressie te kunnen stellen. De arts kan de diagnose depressie stellen als vijf van de negen symptomen voor depressie aanwezig zijn, waaronder ten minste een van de kernsymptomen.

Komt mevrouw De Jonge in aanmerking voor medicamenteuze therapie? Waarom (niet)?

Medicamenteuze therapie komt hierbij niet in aanmerking. Farmacotherapie komt pas in aanmerking bij een matige/ernstige depressie.

ANTWOORDEN CASUS II

Wat is uw beleid?

Bij een matige/ernstige depressie kan naast de basisinterventies en de eerstestapinterventies worden gekozen voor farmacotherapie.

Welke medicamenteuze therapie stelt u voor?

Volgens de MDR en de NHG-standaard dient gestart te worden met een TCA of een SSRI, afhankelijk van de aanwezigheid van (relatieve) contra-indicaties en comorbiditeit, potentiële bijwerkingen, eerdere ervaringen, prijs en voorkeur van de patiënt. Vanwege de wat lagere kans op bijwerkingen hebben de SSRI's een lichte voorkeur als eerstekeuzemiddel.

ANTWOORD CASUS III

Is het zinvol om na vier weken over te stappen van een SSRI naar een TCA?

Indien er na vier weken onvoldoende respons is, beveelt de richtlijn aan over te stappen op een ander middel. Wanneer er wel sprake is van enige respons, kan de behandeling met het eerste middel worden verlengd tot zes (maximaal tien) weken. Bij non-responders op een SSRI beveelt de multidisciplinaire richtlijn *Depressie*

(2009) aan, indien patiënten in de eerste stap na vier weken niet reageren op behandeling met een SSRI, te switchen naar een ander antidepressivum. Keuzes zijn een ander SSRI, een TCA, venlafaxine, mirtazapine of bupropion. Overstappen op amitriptyline heeft in dit geval dus zin, ook omdat mevrouw positieve ervaringen met het middel in haar omgeving ziet.

Welke verdere behandelopties heeft u?

Wanneer patiënten niet reageren op een tweede antidepressivum, beveelt de multidisciplinaire richtlijn *Depressie* (2009) aan:

- toevoeging van lithium als beste additie-optie
- eventueel toevoeging van mirtazapine of mianserine
- eventueel toevoegen van een atypisch antipsychoticum

Verwijst u patiënte door naar de 2e lijn of blijft u zelf behandelen?

De NHG-Standaard beveelt aan om door te verwijzen naar de tweede lijn wanneer patiënten niet reageren op twee antidepressiva. Of dit in de praktijk gebeurt hangt af van onder meer toegang tot de tweede lijn door wachtlijstproblematiek en ervaring van de huisarts met het voorschrijven van geneesmiddelen die later in het stappenplan beschreven staan.

ANTWOORD CASUS IV

Wat is uw advies?

Allereerst moet worden vastgesteld of mevrouw Wolters depressieve klachten of een depressie heeft. De behandeling van depressieve klachten bestaat in eerste instantie uit het geven van voorlichting over de symptomen en de prognose. Bij verergering of voortbestaan van de klachten na vier weken wordt uitleg gegeven over dagstructurering en activiteitenplanning. Bij een lichte depressieve episode, die langer dan drie maanden bestaat kunnen naast basisinterventies en eerstestapinterventies Problem Solving Therapie of begeleide zelfhulp (e-health of groepstherapie) worden aangeboden. Een postpartumdepressie met psychotische kenmerken of onvoldoende verzorging van het kind is een indicatie voor directe verwijzing naar de tweede lijn.

Wat adviseert u nu?

Bij onvoldoende effect kunnen andere vormen van psychotherapie worden aangeboden.

Wat adviseert u wanneer de tweede interventie ook onvoldoende effect heeft?

Wanneer dit eveneens onvoldoende effect heeft, kan farmacotherapie worden overwogen. Hierbij dient wel rekening gehouden te worden met eventuele borstvoeding. Sommige antidepressiva komen in significante hoeveelheden in de borstvoeding. Controleer of dit het geval is bij het middel van uw keuze.

Publicatielijst

ACTUELE UITGAVEN

- ADHD
- Allergische luchtwegaandoeningen
- Allergische rhinitis
- Angststoornissen
- Anticonceptie
- Antistolling bij atriumfibrilleren
- Artrose en pijn
- Aspecifieke lagerugklachten
- Astma bij kinderen
- Astma bij volwassenen
- Axiale SpA
- Bedplassen
- Chronische pijnen
- Conjunctivitis
- COPD
- CVRM bij DM
- Depressie
- Diabetes - Orale middelen
- Diabetes - Subcutane therapie
- Diabetische nierziekte
- Dislipidemie
- DM2 - Oraal uitbehandeld
- DM type 2 en orale bloedglucoseverlagende middelen
- Eczeem
- Erectiestoornissen
- Fractuurpreventie en behandeling van osteoporose
- Gewrichtspijn
- Hartfalen
- Herseninfarct-TIA
- HPV-vaccinatie
- Hypertensie
- Labwaarden in de praktijk
- Mictieklachten (LUTS) bij mannen
- Migraine
- Neuropathische pijn
- Obesitas
- Obstipatie
- Pijn bij kanker
- Polyfarmacie
- Probiotica bij acute diarree

- Psoriasis
- Reizigersziekten
- Rosacea
- Schildklierstoornissen
- Soa
- Stabiele angina pectoris
- Tabaksverslaving
- Therapietrouw
- Urine-incontinentie
- Wondbehandeling (Ulcus cruris)

VERWACHTE UITGAVEN

- Angststoornissen (herziening)
- Antitrombotische behandeling bij AF (herziening)
- Medicamenteuze behandeling van Migraine (herziening)
- Reumatoïde artritis
- Schildklierstoornissen (herziening)
- SOA (herziening)
- Zoönosen in de huisartsenpraktijk
- Ziekte van Lyme

Geïnteresseerd in deze onderwerpen, ga naar www.fto.nl

COPYRIGHT

Niets uit deze uitgave mag op enigerlei wijze worden overgenomen zonder voorafgaande, schriftelijke toestemming van de uitgever. Hieronder valt niet het gebruik van de werkboeken tijdens Farmacotherapie-overleg (FTO) door abonnees van FTO-Online® (huisartsen en apothekers).

OVER FTO-ONLINE®

FTO-Online® is een complete en actuele informatiebron voor de voorbereiding van uw FTO gericht op de eerste lijn. De informatie op FTO-Online wordt voortdurend geactualiseerd, waardoor het een goed overzicht geeft van de laatste stand van zaken. Zo'n 6.700 abonnees en een meerderheid van de FTO-groepen in Nederland maken gebruik van FTO-Online bij de voorbereidingen van een FTO.

Huisartsen, apothekers en andere medisch professionals kunnen zich kosteloos aanmelden via www.fto.nl. Abonnees krijgen toegang tot alle informatie op de website en ontvangen de e-nieuwsbrief. Hiernaast worden als extra service voor de voorbereiding van het FTO en voor educatieve doeleinden werkboeken en usb-sticks met PowerPoint-presentaties uitgegeven.

