

Afgiftekantoor:
8500 Kortrijk 1, 2e Afd.

Bijlage aan de „Folia Pharmacotherapeutica”
Volume 35 - Nummer 4 - April 2008

CONSENSUS VERGADERING

31 mei 2007

**Het doelmatig gebruik
van antidepressiva
in de behandeling van
andere indicaties dan
stemmingsstoornissen**

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN INVALIDITEITSVERZEKERING
COMITE VOOR DE EVALUATIE VAN DE MEDISCHE PRAKTIJK INZAKE GENEESMIDDELEN**

Promotor:

Mevrouw L. ONKELINX, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-Voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS

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

Organisatiecomité:

Voorzitter: P. CHEVALIER

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundige: M. DEBAUCHE

Bibliografiegroep: D. BOUDRY, M. DE MEYERE, K. D'HOLLANDER EN G. PIETERS

Jury: J. DE LEPELEIRE

Leden: Ch. DE GALOCSY, H. PROESMANS, F. SUMKAY en J. VOISEY

RIZIV: A. DE SWAEF

Bibliografiegroep

Minerva vzw

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

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

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

CONSENSUSVERGADERING

**HET DOELMATIG GEBRUIK
VAN ANTIDEPRESSIVA
IN DE BEHANDELING
VAN ANDERE INDICATIES DAN
STEMMINGSSTOORNISSEN**

JURYRAPPORT

Brussel, 31 mei 2007

I. INLEIDING

Op donderdag 31 mei 2007 werd door het Belgisch Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusvergadering over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was “Het doelmatig gebruik van antidepressiva in de behandeling van andere indicaties dan stemmingsstoornissen”.

Het behoort tot de opdracht van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen om dergelijke consensusvergaderingen tweemaal per jaar te organiseren. De consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen. Deze consensusvergadering is de zeventiende van een reeks.

Het RIZIV organiseert die consensusvergaderingen volgens een bepaalde methodologie. Een multidisciplinaire jury stelt de richtlijnen op als antwoord op gestelde vragen. Hierbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht gemaakt door een onafhankelijke bibliografiegroep. Alle relevante systematische reviews en meta-analyses werden getoetst op methodologische kwaliteit in twee stappen. Minimale criteria, zoals systematische zoekstrategie, vermelding van bronnen en gebruik van gerandomiseerde studies, fungeerden als filter. De weerhouden studies werden gescoord op methodologische kwaliteit op basis van bestaande criteria.

Anderzijds was er een openbare voorstelling van rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvatte, gevolgd door een democratisch debat waarin elke deelnemer (jury en publiek) de gelegenheid had zijn standpunt samen te vatten.

Deze consensusvergadering volgt op de consensusvergadering over het gebruik van antidepressiva bij majeure depressie. De huidige consensusvergadering handelt over de andere officiële indicaties (deze die in de wetenschappelijke bijsluiter zijn vermeld) van alle of sommige antidepressiva: angststoornissen (posttraumatische stress-stoornis, obsessieve-compulsieve stoornis, paniekstoornis, sociale fobie en veralgemeende angststoornis), sommige perifere neuropathieën (diabetes, post-herpetische neuralgie),

enuresis nocturna, boulimia nervosa. Wij hebben er een thema aan toegevoegd, namelijk insomnie. Insomnie valt buiten de officiële indicatie van de antidepressiva, maar prescriptiegegevens wijzen erop dat bepaalde antidepressiva hiervoor regelmatig worden voorgeschreven. In deze consensusvergadering komen behandelingen bij kinderen niet aan bod, behalve waar het enuresis nocturna betreft.

Angststoornissen komen zeer frequent voor in ons land. Een terminologie die nauwkeuriger is dan het vroeger gebruikte “neurose”, omvat verschillende situaties van angst, min of meer intense, waardoor mensen lijden en hun levenskwaliteit wordt aangetast. Cijfers geven over de frequentie van deze verschillende angststoornissen is moeilijk, maar over het algemeen wordt aangenomen dat 25% van de bevolking in de loop van het leven een angststoornis doormaakt. Een recent onderzoek in de eerste lijn (Verenigde Staten van Amerika) toont aan dat 19,5% van de patiënten die op raadpleging komen, lijdt aan een angststoornis.

Voor diabetische neuropathie worden in de literatuur cijfers vermeld die variëren van 10,9% tot 15% van alle personen die aan diabetes type-2 lijden, met een incidentie die toeneemt met de duur van de diabetes.

De incidentie van post-herpetische neuralgie, een relatief frequente infectie, bedraagt volgens de auteurs 9 tot 14,3%.

Enuresis nocturna komt voor bij 1 kind op 5, en bij minimum 1 jongen op 50 en 1 meisje op 100 op de leeftijd van 7 jaar; bij 15-16-jarigen komt het voor bij 0,8% van de meisjes en bij 1,6% van de jongens; 1% van de volwassenen zou ook aan enuresis nocturna lijden (gegevens uit het Verenigd Koninkrijk).

Wanneer we het geheel van de cijfers bekijken, dan gaat het voor deze aandoeningen over een totale populatie die zeer waarschijnlijk groter is dan het aantal personen met een stemmingsstoornis. Het eventuele gebruik van antidepressiva bij deze verschillende aandoeningen waarvoor een officiële indicatie bestaat (volledig of gedeeltelijk), zou dus hoger kunnen zijn dan bij stemmingsstoornissen.

We herinneren kort aan enkele gegevens uit de inleiding van de vorige consensusvergadering over antidepressiva: het aantal voorschriften voor antidepressiva is de laatste jaren gestadig hoger geworden; op acht jaar tijd (van 1997 tot 2004) is de kost van antidepressiva voor het RIZIV bijna verdubbeld, net zoals het aantal dagelijkse doses (Defined Daily Dose); in 2004 werden bijna 200 miljoen DDD van antidepressiva terugbetaald door het RIZIV. Op basis van de Farmanetgegevens weten we niet om welke reden antidepressiva worden voorgeschreven, zodat een aantal zaken in verband met het verbruik van antidepressiva niet in kaart kunnen worden gebracht.

In de huidige consensusvergadering zal kort aandacht worden besteed aan het verduidelijken van de diagnostiek van deze aandoeningen, maar vooral aan de vraag of en bij welke van deze aandoeningen antidepressiva een bewezen werkzaamheid hebben. Als in de literatuur geen betrouwbaar bewijs teruggevonden wordt, is het aan de

aanwezige experts om te verduidelijken waarop de huidige goede praktijkvoering zou kunnen steunen... met of zonder antidepressiva. Een evaluatie van de werkzaamheid van een dergelijke behandeling kan inderdaad alleen maar gebeuren in het kader van een totale beoordeling over de aanpak bij deze verschillende aandoeningen; een aanpak die zowel medicamenteuze als niet-medicamenteuze behandelingen kan omvatten. Een reflectie over de grenzen van de indicaties en het gebruik van antidepressiva buiten stemmingsstoornissen zal eveneens gelanceerd worden op deze consensusvergadering.

Als werkzaamheid en adequaatheid van de behandeling met antidepressiva zijn aangetoond, is er, net zoals bij elke medicamenteuze behandeling, ook het risico van ongewenste effecten. Om de voordelen en de risico's tegen elkaar te kunnen afwegen, zullen ook hierover enkele noodzakelijke gegevens gepresenteerd worden.

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of het Ministerie van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht en de teksten van de deskundigen kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (faxnr. (02) 739 77 11, e-mail consensus@riziv.fgov.be). De lange tekst kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: “Geneesmiddelen en andere...” – “wetenschappelijke informatie” – “consensusvergaderingen”).

II. LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

CGT	Cognitieve GedragsTherapie
DDD	Defined Daily Dose
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th Edition, Text Revision
MAOI	Mono Amine Oxidase Inhibitoren
NBK	Niveau van Bewijskracht
NNT	Number Needed to Treat
OCD	Obsessive Compulsive Disorder
PTSS	PostTraumatische Stress Stoornis
RCT	Randomised Controlled Trials
RIZIV	RijksInstituut voor Ziekte- en InvaliditeitsVerzekering
SNRI	Serotonine Noradrenaline Reuptake Inhibitoren
SSRI	Selectieve Serotonine Reuptake Inhibitoren
TCA	TriCyclische Antidepressiva

III. NIVEAUS VAN BEWIJSKRACHT EN GRADEN VAN AANBEVELING

Niveaus van bewijskracht (NBK)

(Levels of evidence - Bron: US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR))

- Ia** Bewijs gebaseerd op meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken.
- Ib** Bewijs gebaseerd op minstens één gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek.
- IIa** Bewijs gebaseerd op minstens één gecontroleerd niet-gerandomiseerd onderzoek van goede kwaliteit.
- IIb** Bewijs gebaseerd op minstens één ander type quasi-experimenteel onderzoek van goede kwaliteit.
- III** Bewijs gebaseerd op niet-experimentele beschrijvende onderzoeken van goede kwaliteit, zoals vergelijkende onderzoeken, correlatie onderzoeken en case-control onderzoeken.
- IV** Bewijs gebaseerd op rapporten van comités van deskundigen of opinies en/of klinische ervaring van gerespecteerde instanties.

Graden van aanbeveling

(Grades of recommendation - Bron: US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR))

- A** Vereist - minstens een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek als deel van het bewijsmateriaal uit de literatuur, van goede kwaliteit en coherent, die een specifieke aanbeveling behandelt (niveaus Ia, Ib).
- B** Vereist - beschikbaarheid van goed uitgevoerde klinische onderzoeken maar geen bewijzen van gerandomiseerd klinisch onderzoek voor de aanbeveling (niveaus IIa, IIb, III).
- C** Vereist - bewijzen verkregen uit rapporten van comités van deskundigen of bewijzen gebaseerd op een opinie en/of klinische ervaringen van erkende instanties (niveau IV).

IV. SAMENSTELLING VAN DE JURY

Vertegenwoordigers artsen

Chris Baeken (specialist)
Jan De Lepeleire (huisarts) Voorzitter
Philippe Hennaux (specialist) Vicevoorzitter
Pierre-Joël Schellens (huisarts)
Jan Snacken (specialist)
Bram Spinnewijn (huisarts)

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Frie Niesten
Katrien Thorré

Vertegenwoordigers apothekers

Nathalie Duquet
Chantal Leirs

Vertegenwoordigers paramedici

Jo Smet
Michel Ylief

Vertegenwoordiger publiek

Herwig Neefs

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

André De Swaef (RIZIV)
Joos Tielemans (RIZIV)

V. BESLUITEN

De jury is, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 31 mei 2007 en na beraadslaging, tot een aantal besluiten gekomen. Vooraf wenst de jury echter de volgende opmerking te maken.

De jury wenst bij het begin van deze consensustekst op te merken dat in alle commentaren bij onderzoeken of behandelingsvoorstellen zoals die zijn voorgelegd impliciet steeds ‘syndroom’-behandelend wordt geredeneerd. Daartegenover staat een meer psychotherapeutische benadering die symptomen ziet als de veruitwendigingen van een onderliggende problematiek (die als een “miskenning/bedreiging van de singulariteit” kan verstaan worden) en die men structureel moet proberen te bewerken. Dit maakt de ideologische eigenheid uit van de psychotherapeutische aanpak. Daarom stellen we ook als consensusgroep voor om multidisciplinair te werk te gaan zonder de patiënt te reduceren tot ‘syndroom’, wat opnieuw op een niet onderkennen van de singulariteit riskeert uit te draaien.

Een volgende opmerking verdient ook de nodige aandacht: veruit het grootste deel van het efficiëntieonderzoek in verband met geneesmiddelen gebeurt door de producent met alle risico’s van gemanipuleerde interpretatie van de resultaten vandien.

Wanneer in deze tekst naar een psychotherapeutische aanpak wordt verwezen (bijv. in vergelijkend outcome-onderzoek) wordt vaak verwezen naar onderzoek waarin (cognitieve) gedragstherapie (CGT) als psychotherapievorm werd gehanteerd. CGT is gericht op het syndroom en heeft een meer geprotocolleerde aanpak en leent zich daardoor gemakkelijker tot therapie-outcome-onderzoek. In die zin is het de psychotherapieaanpak die het meest aanleunt bij het medisch model en dus is het ook logisch de meest gehanteerde in vergelijkingsonderzoek. Maar dit wil niet zeggen dat CGT de enige (succesvolle) psychotherapievorm is. De af en toe ingebrachte vergelijking medicatie-efficiëntie versus efficiëntie psychotherapie is dus éézijdig en onvolledig. De commissieleden beschouwen dit rapport dus ook als een gedeeltelijke weergave van de ‘klinische realiteit’ en dit kan expliciet als een oproep van de commissie gezien worden naar de andere psychotherapieën om meer effectonderzoek bij deze aandoeningen uit te voeren.

1. NEUROPATHIEËN EN ANTIDEPRESSIVA

Neuropathische pijn is een frequent gegeven in de klinische praktijk.

De pathofysiologie van neuropathische pijn is uiterst complex. Centrale en perifere, pre- en postsynaptische mechanismen die verschillende neurotransmitters en bepaalde ionenkanalen in werking zetten, spelen hierbij een rol. De behandeling van neuropathische pijn is ook bijzonder complex, niet alleen door de ernst (intensiteit) van de gerapporteerde pijnklachten, maar ook door het uitermate chronisch karakter van de pijnlijke symptomen en hun (relatieve) resistentie tegen analgetica. Pijnlijke neuropathieën vertonen vaak een combinatie van positieve en negatieve neurologische (sensoriële) symptomen. Bovendien rapporteren patiënten vaak spontane (niet-uitgelokte) pijnklachten, als uitgelokte symptomen. Deze specifieke neurologische symptomen reageren vaak minder goed (of niet) op toediening van analgetica. Derhalve moet vaak gebruik worden gemaakt van adjuvantia, zoals anti-epileptica of antidepressiva. In deze laatste categorie van farmaca moet steeds een duidelijk onderscheid worden gemaakt tussen de (oude) antidepressiva met tricyclische structuur (TCA) en de nieuwe (selectieve) serotonine re-uptake inhibitoren (SSRI, SNRI).

De TCA hebben een pre- en postsynaptische breedspectrumwerking op verschillende neurotransmitters (serotonine, noradrenaline, acetylcholine) en op het calciumkanaal. De SSRI's en de SNRI's hebben voornamelijk een presynaptisch effect op de heropname (re-uptake) van serotonine (SSRI, SNRI), en ook van noradrenaline (SNRI).

1.1. Post-herpes-neuropathie

Vraag 1 ***In de therapeutische strategie: welke plaats hebben de antidepressiva ten opzichte van de analgetica of andere al dan niet medicamenteuze behandelingen?***

Er is een duidelijk bewezen effect van TCA (amitriptyline) op de pijnsymptomen (niveau van bewijskracht (NBK) Ia). Voor andere antidepressiva is dit niet het geval.

Er zijn echter onvoldoende gegevens beschikbaar over de veiligheid van de verschillende antidepressiva, met name op lange termijn, waardoor een onderbouwde 'benefit-harm' analyse voor het maken van een keuze in de praktijk niet mogelijk is.

Het is onmogelijk om voor alle antidepressiva op basis van de beschikbare studies het risico van minder frequente, soms ernstige, ongewenste effecten (inclusief zelfmoord) in te schatten. Op een verhoogd risico van zelfmoord is al gewezen. Er zijn zelfs aanwijzingen dat dit vooral verhoogd is bij gebruik van SSRI's bij patiënten zonder depressie, maar met andere aandoeningen.

TCA hebben een plaats in het geheel van de behandeling van de individuele patiënt.

De boodschap is: individueel doseren. Er is geen relatie dosis-effect en dus daarom ook geen algemene dosisrichtlijn. (NBK IV)

Vraag 2 ***In de therapeutische strategie: is in dat kader een gebruik in monotherapie of in polytherapie aan te raden?***

Er is geen evidentie noch voor noch tegen combinatietherapie.

Het gebruik van antidepressiva bij neuropathische aandoeningen werd in het beschikbare onderzoek enkel bestudeerd in monotherapie. In geval van polytherapie is voorzichtigheid geboden omwille van het gebrek aan gegevens over de bijwerkingen en de geneesmiddeleninteracties van de antidepressiva voor deze indicatie. (NBK IV)

Vraag 3 ***In de therapeutische strategie : wat is de plaats van de verschillende antidepressiva (officiële indicatie of niet)?***

Er is onderzoeksevidentie voor het nut van TCA. Binnen deze groep is amitriptyline het beste onderzocht. Meer onderzoek is nodig om een uitspraak te doen over de plaats van de andere TCA. (NBK IV)

Officiële registratie is er enkel voor amitriptyline.

Voorzichtigheid is geboden bij off-label gebruik¹

Vraag 4 ***In de therapeutische strategie: wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?***

De klinische studies die de werkzaamheid van de TCA onderzoeken zijn beperkt in grootte, matig van methodologische kwaliteit én maken gebruik van sterk uiteenlopende uitkomstparameters. Een reductie van de pijn lijkt klinisch relevant. (NBK IV)

Vraag 5 ***In de therapeutische strategie: wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?***

Er zijn weinig gegevens en geen studies over therapieduur. (NBK IV)

¹ Off-label gebruik: gebruik van een geneesmiddel bij indicaties en/of patiëntengroepen waarvoor het niet is geregistreerd of gebruik buiten de bepalingen van de bijsluiter

1.2. Diabetische neuropathie

Vraag 6 ***In de therapeutische strategie: welke plaats hebben de antidepressiva in verhouding tot de analgetica of andere al dan niet medicamenteuze behandelingen?***

De meeste beschikbare onderzoeken stellen de werkzaamheid vast van sommige antidepressiva in vergelijking met placebo.

Er zijn echter geen Randomised Controlled Trials (RCT's) die de antidepressiva vergelijken met de verschillende soorten analgetica, en met de niet-medicamenteuze behandelingen.

Vraag 7 ***In de therapeutische strategie: is in dat kader een gebruik in monotherapie of in polytherapie aan te raden?***

Er is geen evidentie noch voor noch tegen combinatietherapie.

Voorzichtigheid is geboden in geval van polytherapie omwille van het gebrek aan gegevens over de bijwerkingen en de geneesmiddeleninteracties van de antidepressiva voor deze indicatie.

Vraag 8 ***In de therapeutische strategie : wat is de plaats van de verschillende antidepressiva (officiële indicatie of niet)?***

Alle bestudeerde tricyclische antidepressiva hebben een sterkere analgetische werking dan placebo (NBK Ib).

Het aantal patiënten dat deze studies verlaat omwille van verschillende bijwerkingen (dropout) is echter hoog (26 %).

Vraag 9 ***In de therapeutische strategie: wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?***

De werkzaamheid van de verschillende bestudeerde middelen in vergelijking met placebo werd aangetoond en blijkt klinisch relevant te zijn.

Tricyclische antidepressiva blijken een hogere klinische relevantie te hebben (Number Needed to Treat (NNT) is lager).

Vraag 10 ***In de therapeutische strategie: wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?***

Deze vraag kan niet beantwoord worden op basis van de beschikbare RCT's.

2. BULIMIA NERVOSA

In de geest van enkele opmerkingen die samengevat wordt in de inleiding tot dit juryrapport, lijkt het voor de jury aanbevolen het gebruik van antidepressiva in dit complex ziektebeeld als ondersteunend te zien en dus als aanvullend op andere (psycho-)therapeutische aanpakken.

Vraag 11 ***In de therapeutische strategie: welke plaats hebben de antidepressiva in de behandeling van bulimia nervosa?***

Op korte termijn lijkt cognitieve gedragstherapie (CGT) werkzamer dan alleen antidepressiva voor de remissie van symptomen van bulimia nervosa. (NBK Ia) Op langere termijn, na het stopzetten van de behandeling, is er geen verschil in werkzaamheid tussen de CGT en de antidepressiva. (NBK Ia).

De combinatie antidepressivum – CGT heeft geen bijkomend voordeel. (NBK Ia)

Twaalf weken na het beëindigen van de behandeling lijken de voedingsadviezen in monotherapie werkzamer te zijn voor de remissie van symptomen van bulimia nervosa. (NBK Ib).

Vraag 12 ***In de therapeutische strategie: wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?***

In het voorgaande (argumenten en antwoord op vraag 11) valt op dat verbetering van symptomen beperkt blijft. (NBK Ia)

Medicamenteuze behandeling met geregistreerde antidepressiva (fluoxetine) en niet geregistreerde antidepressiva (fluvoxamine, fenelzine, moclobemide, trazodone) geven t.o.v. placebo een hogere kans op remissie. (NBK Ib) (Graad van aanbeveling A)

CGT lijkt werkzamer dan antidepressiva alleen in de eerste maanden van de behandeling. (NBK Ia) (Graad van aanbeveling A)

In een later stadium van de behandeling zijn deze verschillen verdwenen. (NBK Ia) Combineren van CGT en antidepressiva heeft geen duidelijke meerwaarde. (NBK Ia) (Graad van aanbeveling A)

Antidepressiva combineren met andere ondersteunende therapievormen lijkt tevens geen meerwaarde te hebben. (NBK Ib) (Graad van aanbeveling A).

Vraag 13 ***In de therapeutische strategie: wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?***

Er zijn onvoldoende gegevens om hierover een uitspraak te doen.

3. PANIEKSTOORNIS

De paniekstoornis kan zowel een op zichzelfstaand syndroom zijn als onderdeel uitmaken van een andere psychiatrische stoornis. De studies zijn dus enkel relevant voor die patiënten waarbij de paniekstoornis geïsoleerd voorkomt.

Vraag 14 *In de therapeutische strategie: welke plaats hebben de antidepressiva in verhouding tot andere al dan niet medicamenteuze behandelingen?*

Er is evidentie dat de SSRI's als groep werkzaam zijn in de behandeling van paniekstoornissen. Tot de onderzochte producten behoren citalopram, paroxetine, sertraline en escitalopram, die voor deze indicatie zijn geregistreerd. Fluoxetine en fluvoxamine hebben deze registratie niet, nochtans zijn ook deze geneesmiddelen werkzaam gebleken bij paniekstoornissen. De studies met SSRI's geven alleen uitkomsten op korte termijn. (NBK Ia) (Graad van aanbeveling A)

Binnen de groep van de TCA is er enkel werkzaamheid aangetoond voor imipramine.

Er zijn geen studies van voldoende kwaliteit over het gebruik van antidepressiva bij kinderen en adolescenten met paniekstoornis gevonden.

Combinatie van antidepressiva en psychotherapie, voornamelijk gedragstherapie en cognitieve gedragstherapie, blijkt werkzamer dan antidepressiva alleen, zowel op korte als op lange termijn (tot 24 maanden). (NBK Ia) (Graad van aanbeveling A)

Combinatie van antidepressiva en psychotherapie blijkt werkzamer dan psychotherapie alleen op korte termijn. Op langere termijn is dit verschil niet meer waarneembaar. (NBK Ia) (Graad van aanbeveling A)

Vraag 15 *In de therapeutische strategie : wat is de plaats van de verschillende antidepressiva?*

Vergelijkende onderzoeken bij paniekstoornis tussen de antidepressiva onderling ontbreken.

Vraag 16 *In de therapeutische strategie : is in dat kader een gebruik in monotherapie aan te raden of een gebruik in combinatie met andere behandelingen?*

Uit één meta-analyse blijkt dat de combinatie van antidepressiva en psychotherapie (voornamelijk gedragstherapie en cognitieve gedragstherapie) werkzamer is dan antidepressiva

alleen, zowel op korte als op lange termijn (tot 24 maanden). (NBK Ia) (Graad van aanbeveling A)

Vraag 17 ***In de therapeutische strategie : wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?***

Onderzochte eindpunten zijn ondermeer paniekaanvalfrequentie, het aandeel patiënten zonder paniekaanvallen en het aandeel patiënten met verbetering van de symptomen. Een statistisch significant verschil op deze eindpunten kan als klinisch relevant worden beschouwd.

Vraag 18 ***In de therapeutische strategie : wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?***

De beschikbare studies zijn te kort van duur om hierover een uitspraak te kunnen doen.

4. POSTTRAUMATISCHE STRESS

Post-traumatische stress stoornis (PTSS) is te verstaan als: een abnormale (in intensiteit en duur), soms “uitgestelde”, stressreactie op een buitengewoon intense stressvolle gebeurtenis. Bijv. grote brand, natuurrampen, oorlogen, verkrachting, fysisch geweld, ontplofing.

Er zijn verschillende symptomen clusters te beschrijven:

1. cluster herbelevingssymptomen
2. cluster vermijdingssymptomen
3. cluster hyperarousalsymptomen

Vraag 19 ***Welke plaats hebben de antidepressiva in verhouding tot andere al dan niet medicamenteuze behandelingen?***

Aan de hand van de beschikbare onderzoeken kunnen we ons niet uitspreken over de plaats van antidepressiva in vergelijking met andere al dan niet medicamenteuze behandelingen.

De opvang van slachtoffers na een trauma is zeer belangrijk. Preventie, psycho-educatie en ondersteunende maatregelen zijn belangrijk.

Indien de acute stressreactie overgaat in een PTSS, dan zijn er twee behandelopties die al dan niet in combinatie kunnen gebruikt worden: psychotherapie en farmacotherapie.

Vraag 20 *Wat is de plaats van de verschillende antidepressiva?*

Er werden geen antidepressiva geregistreerd voor gebruik bij post-traumatische stress, met uitzondering van paroxetine. De SSRI werden het meest bestudeerd.

Vraag 21 *Is in dat kader een gebruik in monotherapie aan te raden of een gebruik in combinatie met andere behandelingen?*

Geen onderzoeken beschikbaar. Zie vraag 19.

Vraag 22 *Wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?*

Uit de gecontroleerde studies blijkt dat de antidepressiva paroxetine, sertraline, verlafaxine en amitriptyline bij PTSS beperkt effectief zijn.

De symptomen van PTSS kunnen na verloop van tijd spontaan verbeteren. Er is een sterk placebo-effect.

Vraag 23 *Wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?*

Er zijn onvoldoende gegevens om over de duur een uitspraak te doen. Anderzijds blijkt dat het risico van herval vermindert wanneer het antidepressivum verder gegeven wordt na initieel succes. (Voor fluoxetine en sertraline (NBK Ia))

5. OBSESSIEVE-COMPULSIEVE STOORNIS (OCD)

Er verloopt over het algemeen veel tijd tussen de aanvang van een obsessief-compulsieve stoornis en de eerste hulpvraag, als een patiënt er al toe komt. Gemiddeld bedraagt die tien jaar. Tevens is er een grote comorbiditeit. Een zuivere OCD-vorm komt slechts beperkt voor (25 à 33%). Dit alles zorgt voor een groot ongemak en ernstig verstoren van het functioneren van de patiënt met een fluctuerend en chronisch verloop. Een behandelingseffect moet losgekoppeld worden van een opklaring van de eventuele samenvoorkomende depressie in 67% van de gevallen.

Vraag 24 *In de therapeutische strategie : welke plaats hebben de antidepressiva in verhouding tot andere al dan niet medicamenteuze behandelingen?*

Alle SSRI's (uitgezonderd escitalopram) zijn onderzocht én geregistreerd voor gebruik bij obsessieve-compulsieve stoornis, meestal bij patiënten zonder co-morbiditeit van

depressie. Uit de resultaten blijkt meestal dat SSRI's werkzamer zijn dan placebo. (NBK Ia) (Graad van aanbeveling A)

Clomipramine is het enige TCA geregistreerd voor gebruik bij obsessieve-compulsieve stoornis. (NBK Ia) (Graad van aanbeveling A)

Bij kinderen en adolescenten met obsessieve-compulsieve stoornis is er evidentie voor de werkzaamheid van SSRI's (fluoxetine, fluvoxamine, sertraline en paroxetine). SSRI's geven wel vaker aanleiding dan placebo tot het stopzetten van de behandeling wegens ongewenste effecten. (NBK Ia) (Graad van aanbeveling A) Sertraline is het enige antidepressivum dat geregistreerd is voor gebruik bij kinderen met obsessieve-compulsieve stoornis.

Vraag 25 *In de therapeutische strategie : wat is de plaats van de verschillende antidepressiva?*

Er zijn te weinig vergelijkende studies om een definitieve uitspraak te doen over eventuele verschillen in werkzaamheid of ongewenste effecten tussen SSRI's onderling.

Vergelijkende studies tussen de verschillende TCA zijn er nauwelijks.

Bij kinderen en adolescenten met obsessieve-compulsieve stoornis zijn er geen studies die SSRI's onderling of met andere geneesmiddelen vergelijken.

Vraag 26 *In de therapeutische strategie : is in dat kader een gebruik in monotherapie aan te raden of een gebruik in combinatie met andere behandelingen?*

De gegevens over toevoeging van psychotherapie aan een antidepressivum alleen (clomipramine, fluvoxamine, paroxetine of venlafaxine) zijn niet eenduidig.

Vraag 27 *In de therapeutische strategie : wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?*

Behandeling met antidepressiva van obsessieve-compulsieve stoornis leidt tot een verbetering van de symptomen met duidelijke klinische relevantie voor de patiënt.

Vraag 28 *In de therapeutische strategie : wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?*

De beschikbare studies zijn te kort van duur om hierover een uitspraak te kunnen doen.

6. SOCIALE FOBIE

Sociale fobie kan zowel een op zichzelfstaand syndroom zijn als onderdeel uitmaken van een andere psychiatrische stoornis. De studies zijn dus voornamelijk relevant voor die patiënten waarbij de sociale fobie geïsoleerd voorkomt.

Vraag 29 *In de therapeutische strategie: welke plaats hebben de antidepressiva in verhouding tot andere al dan niet medicamenteuze behandelingen?*

Wat sociale fobie bij volwassenen betreft, werden verschillende antidepressiva geregistreerd voor de indicatie. Er bestaat slechts een beperkt aantal RCT's over de werkzaamheid op korte en lange termijn. (NBK Ia) (Graad van aanbeveling A) De RCT's maken geen onderscheid tussen de verschillende klinische vormen van sociale fobie (beperkt tot een of twee sociale situaties, veralgemeend, gericht op somatische symptomen, confrontatie, ontwijkende persoonlijkheidsstoornis). De behandeling met antidepressiva gedurende 6 maanden is werkzamer dan placebo, zonder significant verschil tussen de verschillende antidepressiva. (NBK Ia) (Graad van aanbeveling A) Gebruik van antidepressiva (SSRI en SNRI) bij de farmacologische behandeling heeft een zeker nut. Er is geen significant verschil tussen antidepressiva en psychotherapie (=Cognitieve gedragstherapie en exposure). (NBK Ia) (Graad van aanbeveling A)

CGT en antidepressiva zijn afzonderlijk vergelijkbaar effectief en een combinatie van beiden lijkt geen voordeel op te leveren. (NBK Ib) (Graad van aanbeveling A)

Exposuretherapie en antidepressiva met geregistreerde indicatie zijn afzonderlijk vergelijkbaar effectief en een combinatie van beiden lijkt geen voordeel op te leveren. (NBK Ib)

Geen enkel antidepressivum werd geregistreerd voor de indicatie sociale fobie bij kinderen en adolescenten.

Vraag 30 *In de therapeutische strategie: wat is de plaats van de verschillende antidepressiva?*

Indien men antidepressiva gebruikt, zijn de SSRI met geregistreerde indicaties (paroxetine, escitalopram, sertraline) de eerste keuze. (NBK Ia) (Graad van aanbeveling A)

Indien onvoldoende respons (na 6 à 8 weken of soms zelfs > 12), optimalisering van de dosering, therapietrouw analyseren, een ander eerstekeuze middel toedienen. Tweede keuze: de reversibele MAO remmer moclobemide. (NBK IV) (Graad van aanbeveling C).

Vraag 31 ***In de therapeutische strategie: is in dat kader een gebruik in monotherapie aan te raden of een gebruik in combinatie met andere behandelingen?***

Er zijn geen argumenten die wijzen op een hogere werkzaamheid van combinatiebehandelingen in vergelijking met monotherapieën.

Combinatiebehandeling wordt slechts aangeraden in ernstige gevallen, ondoeltreffendheid of insufficiëntie van een monotherapie.

De keuze van de eerstelijnsbehandeling gebeurt in functie van de voorkeur en motivatie van de patiënt, de bijwerkingen, de relatieve kostprijs en de beschikbaarheid van een gespecialiseerde therapeut.

Vraag 32 ***In de therapeutische strategie: wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?***

Respons op de behandeling (wijziging op niveau van de doelsymptomen) wordt onvoldoende geëvalueerd. Respons van 30 à 40 % voor placebo. (NBK Ia) (Graad van aanbeveling A) Respons van 40 à 60 % voor medicamenteuze behandeling. (NBK Ia) (Graad van aanbeveling A)

Het lijkt ook raadzaam om de veranderingen op gebied van kwaliteit van leven, de handicap veroorzaakt door de stoornis, het functioneren op beroepsgebied, sociale relaties, te evalueren.

De therapeutische strategie wordt bepaald door andere elementen dan de vastgestelde verschillen (bijv. comorbiditeit).

Vraag 33 ***In de therapeutische strategie : wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?***

Er zijn geen empirische gegevens beschikbaar betreffende de optimale dosering en de optimale duur van de behandeling. (NBK IV) (Graad van aanbeveling C)

Indien de farmacologische behandeling doeltreffend was, wordt aanbevolen ze met 6 maanden te verlengen om recidief te voorkomen. (NBK Ia) (Graad van aanbeveling A)

7. ALGEMENE ANGSTSTOORNIS

Het stellen van de diagnose is moeilijk vooral door de aanwezigheid van comorbiditeit en het vaak grote tijdsverschil tussen het begin van de stoornis en de medische consultatie. Het is belangrijk om bij de behandeling rekening te houden met het chronische karakter van de stoornis en de belangrijke functionele incapaciteit.

Vraag 34 *In de therapeutische strategie: welke plaats hebben de antidepressiva in verhouding tot andere al dan niet medicamenteuze behandelingen?*

Er zijn geen studies die vergelijkingen maken met niet-medicamenteuze behandeling. Bij kinderen eveneens alleen vergelijking met placebo. Zie hiervoor ook het antwoord op vraag 38.

Vraag 35 *In de therapeutische strategie: wat is de plaats van de verschillende antidepressiva?*

Er is evidentie voor SSRI (escitalopram (NBK Ia en Ib); paroxetine (NBK Ia); sertraline (NBK Ia en Ib)), SNRI (venlafaxine (NBK Ia)) en TCA (imipramine (NBK Ib)). Er zijn zeer weinig vergelijkingen van SSRI met TCA.

De studies duurden 8 à 12 weken. Vaak was er een hoge placeborespons (1 op 3 patiënten tot zelfs 2 op 3) en de geïncludeerde patiënten vertoonden zelden een comorbiditeit.

Voor de meeste geneesmiddelen wordt een daling in de score op een angstschaal vastgesteld maar indien men een klinisch relevante uitkomstmaat hanteert, is er vaak geen eenduidig resultaat.

Vergelijkingen tussen SSRI's onderling tonen geen verschil aan.

Vraag 36 *In de therapeutische strategie: is in dat kader een gebruik in monotherapie aan te raden of een gebruik in combinatie met andere behandelingen?*

Geen studies. Zie ook vraag 38.

Vraag 37 *In de therapeutische strategie: wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?*

In studies bij angststoornissen is de klinische relevantie van de geobserveerde verschillen op de angstschalen niet altijd duidelijk.

Zie vraag 38.

Vraag 38 *In de therapeutische strategie: wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?*

Geen gegevens.²

Bij een veralgemeende angststoornis die lang aansleept is een diepgaandere psychiatrische oppuntstelling aangewezen.

8. ENURESIS NOCTURNA

Enuresis nocturna wordt klassiek beschouwd als een benigne aandoening, met spontane regressie. De realiteit is echter dat 1% van de volwassenen, of 10% van de kinderen die op 7 jaar nog een plasprobleem hebben, nooit continent worden. Recent epidemiologisch onderzoek toont aan dat in de groep kinderen met ernstige enuresis nocturna (7/7 dagen nat) en/of geassocieerde diurne klachten, de kans op persisteren van de klachten tot op volwassen leeftijd > 1/3 is. Dat een dergelijke aandoening belangrijke psychologische weerslag heeft, is dus niet te verwonderen. De discussie over welke therapeutische aanpak moet zich dus situeren tegen de achtergrond van een ernstig klinisch beeld dat zonder behandeling wel eens niet spontaan kan overgaan, zodat we niet graag therapeutische opties zien verloren gaan.

Er is ook meer inzicht in de pathofysiologie van het bedwateren. Het is duidelijk dat bedwateren multifactorieel bepaald is. Naast de nachtelijke blaascapaciteit zijn ook de nachtelijke diurese en de slaap belangrijk in het ontstaan van enuresis nocturna.

Vraag 39 *In de therapeutische strategie: welke plaats hebben de antidepressiva in verhouding tot de andere behandelingen?*

Er is een bewezen effect van imipramine en amitriptyline bij enuresis nocturna bij kinderen. (NBK Ia) Dit effect is klinisch relevant.

Een Belgische consensus werd uitgewerkt. TCA zijn geen eerste keuspreparaat meer, ondanks hun bewezen effect. (NBK IV)

² Er zijn tot op heden te weinig klinische studies die peilen naar klinische effectiviteit. De meeste patiënten met gegeneraliseerde angststoornis hebben een hoge comorbiditeitsgraad die doorheen de jaren verandert (stemmingstoornissen en andere angststoornissen) en hun aandoening doet hen lange tijd lijden. Deze studies zouden het volgende moeten vergelijken: de werkzame psychotherapieën, de werkzame geneesmiddelen, ook de vergelijking van psychotherapie met geneesmiddel. Als er een dergelijke studie opgezet zou worden dan dient ze over genoeg statistische power te beschikken zodat een analyse van de comorbiditeit kan gebeuren, en dient ze over een langere periode te verlopen dan de gemiddelde duur van de reeds uitgevoerde studies (Gale, 2007).

Vraag 40 ***In de therapeutische strategie: verschillende therapeutische standpunten betreffende het antidepressivum: op basis van de leeftijd of het therapeutische verleden van het kind voor die aandoening?***

Een stappenplan is uitgewerkt in de Belgische consensus voor enuresis nocturna met, afhankelijk van de vermoedelijke oorzaak, een eerste keus tussen demopressine en de plaswekker. Het voorschrijven van een TCA gebeurt best na advies van een gespecialiseerd centrum voor enuresis nocturna. Gezien het feit dat voorlopig de meeste evidentie voor imipramine bestaat, verdient dit product de voorkeur, alle voorzichtigheid in acht genomen. (NBK IV)

Vraag 41 ***In de therapeutische strategie: wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?***

Zie vraag 39.

Vraag 42 ***In de therapeutische strategie: wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?***

Er bestaat geen evidentie om hierover een aanbeveling te geven.

9. INSOMNIA

Het is belangrijk te noteren dat geen enkel antidepressivum in België geregistreerd is voor de behandeling van insomnie.

Deze tekst gaat over primaire insomnie (DSM-IV-TR). In geval van langdurige chronische ideopatische insomnie kan medicamenteuze hulp nuttig zijn, en dit waarschijnlijk voor een langere periode. In alle gevallen waarbij men benzodiazepinen en andere hypnotica wil vermijden, zal de clinicus geneigd zijn om alternatieven te zoeken. In de praktijk stellen we vast dat bepaalde sedatieve antidepressiva gebruikt worden om slaap te induceren. De hierna volgende discussie moet in dat kader worden gezien.

Vraag 43 ***In de therapeutische strategie: is er plaats voor de antidepressiva in de behandeling van insomnie?***

Geen enkel antidepressivum is geregistreerd voor deze indicatie.

Alleen trazodone en doxepine werden, in beperkte mate, bestudeerd voor deze indicatie. Vandaar dat hun gebruik aanvaardbaar lijkt wanneer er goede redenen zijn om hypnotica te vermijden. (NBK Ib)

Vraag 44 ***In de therapeutische strategie: wat is de klinische relevantie van de waargenomen significante statistische verschillen?***

Zelfs in bescheiden mate kunnen de verkorting van de gemiddelde inslaaptijd en de verlenging van de slaapduur voor trazodone en doxepine klinisch relevant blijken te zijn. (NBK Ib)

Vraag 45 ***In de therapeutische strategie: wat is de duur van de behandeling met een antidepressivum?***

Deze vraag kan niet door de onderzoeken beantwoord worden.

Naar analogie met de hypnosedativa zal naar een zo kort mogelijke behandelingsduur worden gestreefd.

In sommige gevallen van primaire refractaire insomnia zal de behandeling soms niet stopgezet kunnen worden.

10. ALGEMEEN BESLUIT

Het gebruik van antidepressiva voor andere indicaties dan depressie is een zeer uitgebreid domein geworden. In de klinische praktijk ontstaat dan regelmatig het gebruik van deze medicatie voor andere dan de oorspronkelijke indicaties, vooral bij aandoeningen met een belangrijke psychosociale component. Ze worden gaandeweg geïmplementeerd in de klinische praktijk. Pas in een latere fase worden dan studies opgezet om de klinische praktijk te onderbouwen. Dit proces heeft als gevolg dat het zoeken naar evidentie voor dit gebruik buiten de oorspronkelijke indicatie, een zeer moeilijke zaak is.

Na het doornemen van het verslag van de literatuurgroep, de teksten en voordrachten van de experts, zijn er belangrijke opmerkingen te formuleren.

- Voor de clinicus is het belangrijk voor ogen te houden dat er een uitgebreid off-label gebruik is van deze producten. De overheid zou samen met de zorgverstrekkers oplossingen moeten zoeken voor de consequenties van dit off label gebruik, temeer daar voor enkele 'off-label' producten goede evidentie bestaat voor hun nut in de behandelde indicaties.
- Belangrijke vragen van de opdrachtgever kunnen niet beantwoord worden omdat er onvoldoende vergelijkende studies zijn voor deze niet-oorspronkelijke indicaties tussen verschillende farmacologische strategieën onderling, tussen farma en placebo en tussen farma en niet-medicamenteuze strategieën voor de betrokken indicaties. Verder zijn de beschikbare studies vaak van een te korte duur in vergelijking met de

lange duur van de (chronische) pathologieën waarover hier sprake. De studies zijn vaak zeer heterogeen met verschillende methodologieën waardoor vergelijking en pooling moeilijk tot onmogelijk is. Hierdoor zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de noodzakelijke duur van de behandeling, de juiste dosis en de ongewenste effecten.

- Internationaal wordt patiënt-veiligheid beschouwd als een belangrijke component van kwaliteit van zorg. Het is dan ook zeer belangrijk vast te stellen dat er een zeer grote leemte bestaat wat betreft neveneffecten van deze farmaca in de besproken indicaties en bovendien het bijna totaal ontbreken van gegevens over het gebruik van deze farmaca bij kinderen.
- Zoals de consensusvergadering over het gebruik van antidepressiva voor depressie al aangaf, is er een probleem met de niet-medicamenteuze strategieën. Deze is vaak niet vergoed en de beschikbaarheid op het terrein is problematisch.