

Antidepressiva in de dagelijkse praktijk

Laura de Wit, Aartjan Beekman, Otto Maarsingh, Henriëtte van der Horst en Christiaan Vinkers

Voor huisartsen is het niet altijd even gemakkelijk om patiënten te behandelen die depressief zijn en een antidepressivum willen gebruiken of daar juist mee willen stoppen. Wegen de voordelen van het gebruik op tegen de nadelen? Als behandelaar zult u bereid moeten zijn tot een open gesprek met uw patiënt. Als aanvulling op de (relatief beperkte) revisie van de NHG-Standaard hebben we een aantal concrete praktijkvragen op een rijtje gezet.

In april 2019 is de NHG-Standaard Depressie gedeeltelijk herzien, waarbij de tekst over het voorschrijven van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) aan jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) en het afbouwen van SSRI's bij alle volwassenen is aangepast.¹ De NHG-Standaard is terecht terughoudend met het starten van medicamenteuze behandeling bij een depressieve stoornis. Toch zijn er goede redenen om een antidepressivum voor te schrijven. Centraal staat of voordelen opwegen tegen nadelen en of een open gesprek hierover mogelijk is om tot een goede afweging te komen. Een aantal concrete

praktijkvragen hierbij zijn op een rijtje gezet. Daarbij richten we ons op het gebruik van antidepressiva bij de depressieve stoornis bij volwassenen (vanaf 25 jaar), tenzij anders vermeld.

WANNEER KIEZEN VOOR EEN ANTIDEPRESSIVUM, EN HOE GOED WERKEN ZE?

Of antidepressiva een zinvolle toevoeging aan de behandeling van een depressie (P76) vormen, hangt vooral af van de ernst en de duur van een depressie. De NHG-Standaard adviseert achtereenvolgens voorlichting, dagstructurering, kortdurende psychologische behandeling, psychotherapie of een antidepressivum.¹ Steeds moeten arts en patiënt afwegen wat de minst ingrijpende en toch effectieve interventie is. De voorkeur van de patiënt geeft de doorslag bij het bepalen van de keuze van de behandeling. Het is wenselijk om enige bedenktijd te geven bij de keuze van de behandeling, omdat dit de therapietrouw zal vergroten.²

Bij een depressieve stoornis met ernstig disfunctioneren, grote lijdensdruk of ernstige comorbiditeit (een matig tot ernstige



DE KERN

- Spreek bij patiënten met een depressie open over voor- en nadelen van het gebruik van antidepressiva en maak samen met de patiënt een goede individuele afweging.
- Antidepressiva zijn effectief in de behandeling van depressie en in sommige gevallen is het ook bij lichte depressies een passende interventie.
- Stap over op een ander antidepressivum bij onvoldoende effect na vier tot zes weken.
- Het is nog onduidelijk hoelang na herstel van de depressie doorbehandeld moet worden.
- Het risico op een suïcide door onvoldoende behandelde depressie lijkt groter dan de mogelijke risico's van een antidepressivum.
- Verwijs kinderen in verband met de lagere effectiviteit en toegenomen kans op suïcidaliteit en agressie naar de tweede lijn. Neem bij jongeren grote zorgvuldigheid in acht.

depressie) kan volgens de NHG-Standaard als initieel beleid voor een antidepressivum worden gekozen. Gebruik van een antidepressivum leidt bij 35-50% van alle volwassen patiënten met een depressieve stoornis tot remissie, tegenover 25-35% in geval van een placebo.^{3,4} Dit komt neer op een number needed to treat van 7 en is vergelijkbaar of zelfs beter dan de resultaten van medicatie bij een aantal lichamelijke aandoeningen.^{5,6} Uit verschillende meta-analyses blijkt dat deze percentages gelden voor zowel de ggz als de huisartsenpraktijk.^{3,7-9} Antidepressiva werken heel goed bij ernstige depressies en zeer waarschijnlijk bij matige depressies. Er is discussie over de effectiviteit bij lichtere depressies.^{10,11} Een mogelijke verklaring hiervoor is de placeborespons, die bij ernstiger depressies kleiner lijkt dan bij lichtere depressies, waardoor pas bij ernstige depressies een significant verschil ten opzichte van placebo wordt gevonden.¹⁰ Er zijn echter ook onderzoeken die (grote) verschillen in de placeborespons betwisten.¹²⁻¹⁵ Dat SSRI's bij lichtere depressies minder sterk uit de onderzoeken komen kan ook samenhangen met het gebruik van depressievragenlijsten. Deze lijsten meten symptomen die bij patiënten met een lichte depressie vaak bij aanvang al mild of afwezig zijn. Daardoor is er in onderzoeksverband minder ruimte voor verbetering, terwijl SSRI's wel consistente effecten laten zien op de stemming.¹⁶ Uit verschillende onderzoeken blijkt uiteindelijk ook dat antidepressiva bij persisterende (lichte) depressies goed werken.^{17,18} De helft van de patiënten met een lichte depressie herstelt echter binnen drie maanden spontaan, waardoor het gebruik van antidepressiva bij een lichte depressie over het algemeen niet voor de hand ligt.¹⁹ Als een patiënt recidiverende depressies heeft, langdurig depressief is of wanneer andere behandelingen onvoldoende geholpen hebben, kan de huisarts ook bij een lichtere depressie in overleg met de patiënt een antidepressivum voorschrijven. Dit strookt met de NHG-Stan-

daard Depressie, die als vervolgbeleid bij onvoldoende effect ook bij lichtere depressies voor een antidepressivum kiest (zie tabel 3 van de NHG-Standaard).¹

De effectiviteit van antidepressiva is min of meer vergelijkbaar met die van psychotherapie. Dit geldt natuurlijk niet als er een taalbarrière is of iemand (forse) cognitieve stoornissen heeft. In de praktijk is 'pillen of praten' geen tegenstelling: de combinatie werkt gemiddeld beter dan de behandelingen apart.^{20,21} Recent onderzoek liet zien dat 61% van de patiënten alsnog in remissie raakte bij combinatietherapie als monotherapie onvoldoende hielp.²² Bij onvoldoende effect van een enkelvoudige behandeling beveelt de NHG-Standaard als vervolgbeleid dan ook een combinatiebehandeling aan.

HOELANG DUURT HET VOORDAT ANTIDEPRESSIVA WERKEN?

De NHG-Standaard stelt dat na drie tot vier weken een antidepressief effect waarneembaar is. Voor een ernstig depressieve patiënt, voor wie elke dag een worsteling is, kan dit een demotiverende boodschap zijn. Deze uitleg verdient echter enige nuancering: alle antidepressiva laten namelijk een responspatroon zien waarbij verbetering al na een tot twee weken merkbaar is.²³ In de praktijk is enig antidepressief effect meestal al na twee weken waarneembaar.²⁴ Hoe die verbetering er klinisch uitziet, verschilt per patiënt en is ook afhankelijk van de symptomen bij aanvang. De patiënt (of diens omgeving) zou bijvoorbeeld kunnen vaststellen dat het piekeren al wat afneemt of dat de concentratie iets verbetert. De multidisciplinaire richtlijn Depressie stelt dat een wisseling van medicatie moet worden overwogen als er na vier weken sprake is van non-respons (geen enkele verbetering).²⁵ Bij een gedeeltelijke respons (20-50% klinische verbetering) kan tot zes weken worden afgewacht voordat wordt overgestapt.

IS HET ZINVOL OM DE DOSERING GEDURENDE DE BEHANDELING OP TE HOGEN?

De multidisciplinaire richtlijn Depressie adviseert om te starten met de minimaal effectieve dosering om het risico op bijwerkingen te verkleinen.²⁵ In sommige gevallen, zoals bij ouderen of patiënten die bij de start van een eerder antidepressivum veel angst of onrustgevoelens ontwikkelden, kan voor een lagere dosering worden gekozen, die geleidelijk verhoogd wordt. Het standaard voorschrijven van benzodiazepines bij het starten van een antidepressivum raadt de richtlijn af, vanwege de kans op afhankelijkheid.²⁶ Het is ook niet zinvol om de dosering te verhogen boven de minimaal effectieve dosering als er na vier tot zes weken weinig of geen verbetering is.²⁷⁻³¹ Ophogen is wel zinvol als er een gedeeltelijke respons is (20-50% verbetering).³² Tricyclische antidepressiva (nortriptyline, clomipramine en amitriptyline) worden gedoseerd op geleide van de plasmaspiegel, omdat er een relatie is tussen klinische effectiviteit en plasmaspiegel (in tegenstelling tot SSRI's).^{25,33} De NHG-Standaard adviseert daarentegen om pas bij onvoldoende effect na vier tot zes weken een plasmaspiegelbepaling te doen.¹ De effectiviteit van nortriptyline neemt af bij hoge spiegels (> 150 mg/L), terwijl de kans op bijwerkingen

Tabel 1

Veelvoorkomende bijwerkingen van veelgebruikte antidepressiva

Middel	Sedatie	Orthostatische hypotensie	Geleidingsstoornissen	Anticholinerge bijwerkingen	Misselijkheid/braken	Seksuele dysfunctie	Hypotensie	Gewichtstoename bij behandeling > 4 maanden ^{49,50}
Tricyclische antidepressiva								
Amitriptyline	+++	+++	+++	+++	+	+++	++	+++
Clomipramine	++	+++	+++	++	++	+++	++	++ [†]
Nortriptyline	+	++	++	+	+	+	++	++
SSRI's en SNRI's								
(Es)citalopram	-	-	+	-	++	+++	+++	++
Fluoxetine	-	-	-	-	++	+++	+++	-
Fluvoxamine	+	-	-	-	+++	+++	+++	- [†]
Mirtazapine	+++	+	-	+	+	-	+	+++
Paroxetine	+	-	-	+	++	+++	+++	+++
Sertraline	-	-	-	-	++	+++	+++	-
Venlafaxine	-	-*	+	-	+++	+++	++	- [†]
Monoamineoxidaseremmers								
Fenelzine	+	+	+	+	+	+	+	nb
Tranilcypromine	-	+	+	+	+	+	+	nb
Overig								

+++; hoge incidentie/ernst; ++; matig; +; laag; -: zeer laag/afwezig

* Kan juist hypertensie veroorzaken; † Gedurende eerste vier tot twaalf weken

Nb: niet/onvoldoende bekend in verband met weinig gegevens.

Het overzicht van bijwerkingen is samengesteld op basis van verschillende bronnen en is niet volledig maar bedoeld als globale vergelijking.^{4,39}

gen en toxiciteit toeneemt.³⁴ Dit geldt waarschijnlijk ook voor clomipramine en amitriptyline.

WANNEER WISSEL JE VAN ANTIDEPRESSIVUM?

Voor zover we weten is niet systematisch onderzocht hoe snel een volgende stap moet volgen.^{25,27} Geen respons na vier tot zes weken is een goede voorspeller voor algehele non-respons.^{24,35} Als er na vier weken geen enkele verbetering is, zou de patiënt in principe van antidepressivum moeten wisselen. Bij enige verbetering na vier weken kan de behandeling twee tot drie weken worden voortgezet, om dan te evalueren. Gebruik van antidepressiva langer dan zes weken zonder effect wordt ontraden. Het is dan rationeler van antidepressivum te wisselen of te stoppen. Overweeg in zo'n geval altijd of de diagnose wel klopt, of in stand houdende factoren (comorbiditeit en omgevingsfactoren) meer aandacht verdienen en of de patiënt de medicatie wel volgens voorschrift inneemt.

HOE WISSEL JE VAN ANTIDEPRESSIVUM?

Overstappen op een ander antidepressivum is een optie bij onvoldoende effect of bij hinderlijke bijwerkingen. De NHG-Standaard stelt dat een dagdosering van het ene middel van de ene dag op de andere vervangen kan worden door een dagdosering van een ander middel. Hierbij blijken weinig problemen op te treden.³⁶⁻³⁸ Zeker bij het wisselen van SSRI naar SSRI is deze strategie te verdedigen: de farmacodynamiek is vergelijkbaar, waardoor het nieuwe middel de onttrekkingsverschijnselen van het oude middel veelal opvangt.³⁹ Een

alternatief, ook conform de NHG-Standaard, is om tegelijkertijd met het halveren van de dosis van het oorspronkelijke antidepressivum te beginnen met het insluipen van het andere antidepressivum. Na een week wordt middel één gestopt en middel twee in de volledige dagdosering gegeven.^{1,40}

Houd in alle gevallen bij het overstappen rekening met de eliminatiehalfwaardetijd van de verschillende middelen en een eventuele interactie met het nieuwe antidepressivum. Paroxetine, fluoxetine en bupropion zijn sterke remmers van CYP2D6, waardoor de spiegel van een opvolgend antidepressivum dat door dit enzym wordt gemetaboliseerd (onder andere nortriptyline, amitriptyline, clomipramine, venlafaxine) aanvankelijk hoger kan uitvallen.⁴¹ Fluoxetine heeft bovendien een lange eliminatiehalfwaardetijd bij langer durend gebruik (4-16 dagen), waardoor de interactie lang klinisch relevant zal zijn.^{42,43} De website wiki.psychiatrienet.nl biedt een praktische richtlijn voor de wisselstrategie van antidepressiva, maar is wat aan de langzame en voorzichtige kant.⁴²

WELKE BIJWERKINGEN KUN JE VERWACHTEN BIJ ANTIDEPRESSIVA?

Antidepressiva veroorzaken de meeste bijwerkingen tijdens de eerste weken. Patiënten rapporteren het meest misselijkheid, slecht slapen, hoofdpijn, duizeligheid, gastro-intestinale bijwerkingen en seksuele dysfunctie. Deze bijwerkingen (behalve de seksuele dysfunctie) nemen bij de meerderheid van de patiënten in de loop van enkele weken ook weer af.⁴⁴ Maak patiënten daarom duidelijk dat bijwerkingen direct

kunnen optreden, terwijl het effect pas op zijn vroegst weken later komt.

Controleer vanwege het risico op hyponatriëmie het natriumgehalte bij ouderen die een SSRI en een diureticum gebruiken. Gecombineerd gebruik van een SSRI/SNRI en NSAID is een belangrijke risicofactor voor gastro-intestinale bloedingen.⁴⁵⁻⁴⁷ Tricyclische antidepressiva kunnen cardiovasculaire bijwerkingen geven (orthostatische hypotensie, tachycardie, geleidingsstoornissen en verminderde hartcontractiliteit). [Tabel 1] geeft een zeer globaal overzicht van het absolute en relatieve risico op een deel van de bijwerkingen van de meest gebruikte antidepressiva.^{4,39} De generieke module Bijwerkingen van de GGZ Standaarden biedt een mooi overzicht van het voorkomen, monitoren en behandelen van bijwerkingen door antidepressiva, met specifieke kwaliteitscriteria vanuit het patiëntenperspectief.⁴⁸

LEIDEN ANTIDEPRESSIVA TOT AGRESSIE EN SUÏCIDALITEIT?

Volgens de NHG-Standaard laten volwassenen na de start met een antidepressivum geen verhoogd, maar juist een verlaagd risico op suïcidaliteit zien, vergeleken met volwassenen die een placebobehandeling krijgen.¹ In het algemeen geldt dat het suïciderisico door een onvoldoende behandelde depressie vele malen groter is dan de risico's van een antidepressivum.⁵¹ SSRI's kunnen suïcidepogingen voorkómen.⁵¹⁻⁵⁴ Toch bereikt die boodschap niet alle belangrijke groepen in de samenleving en is er de afgelopen jaren in de media veel aandacht geweest voor het verband tussen antidepressiva en agressie en suïcidaliteit.

Agressie als bijwerking van antidepressiva is bij volwassenen uiterst zeldzaam en lijkt even vaak op te treden bij iemand die een placebo gebruikt.^{55,56} Hetzelfde geldt voor suïcidaliteit: er is geen toename na de start van antidepressiva vergeleken met een placebo.⁵⁶⁻⁶¹ Wel kunnen er meer angst, agitatie, prikkelbaarheid en slapeloosheid optreden tijdens de eerste dagen na het starten van een antidepressivum.⁶² Dit effect kan suïcidaliteit in individuele gevallen versterken. Daarom is goede voorlichting bij de start van een antidepressivum belangrijk, met wekelijks contact en laagdrempelige telefonische bereikbaarheid tijdens de eerste twee tot drie weken van het gebruik. Ook als patiënten antidepressiva gebruiken tegen eetstoornissen, angst- of dwangklachten leiden ze niet tot meer suïcidaliteit.

Bij kinderen, jongeren (tot 18 jaar) en jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) ligt de relatie met agressie en suïcidaliteit anders dan bij volwassenen. Uit verschillende overzichtsonderzoeken blijkt dat antidepressiva de kans op suïcidaliteit in deze populatie tijdens de eerste weken kunnen verhogen ten opzichte van een placebo. Het risico op enige vorm van suïcidaliteit bij kinderen en jongeren is ongeveer 3% met een antidepressivum, tegenover 1% met een placebo.^{58,63,64} Alleen voor fluoxetine lijkt dit risico niet uitgesproken, terwijl dit voor citalopram en sertraline wel duidelijk is.^{65,66} Ook is er een groter risico op agressie bij jongeren tijdens het gebruik van antidepressiva.

Wees daarom bij jongeren (tot 18 jaar) terughoudend met het

voorschrijven van antidepressiva en verwijs deze groep door naar een kinder- en jeugdpsychiater.

WANNEER IS EEN CYP-GENOTYPERING VOOR ANTIDEPRESSIVA ZINVOEL?

Met cytochroom P450 (CYP)-genotypering (een genenpaspoort) kan bepaald worden hoe iemands CYP-enzymen zijn 'afgesteld'. In theorie is het daarmee mogelijk om van tevoren te voorspellen of de patiënt bepaalde geneesmiddelen snel of juist langzaam afbreekt. Er vindt veel onderzoek plaats naar deze veelbelovende ontwikkeling. Toch is er op dit moment geen overtuigend wetenschappelijk bewijs dat CYP-genotypering een meerwaarde heeft voor de klinische praktijk.⁶⁷ Onderzoeken van goede methodologische kwaliteit en met voldoende grote patiëntengroepen ontbreken.⁶⁸⁻⁷¹ Wel kan men bij ernstige bijwerkingen of het herhaaldelijk uitblijven van een respons een genotypering van CYP2D6 en CYP2C19 overwegen.

WANNEER BOUW JE ANTIDEPRESSIVA WEER AF?

Als de patiënt na herstel met het antidepressivum stopt, keren de depressieve klachten in 50% van de gevallen binnen drie tot zes maanden terug. Doorgaan met het antidepressivum vermindert het recidiefisico met 50-65%.^{72,73} De multidisciplinaire richtlijn Depressie raadt aan om het antidepressivum na remissie van een eerste episode minimaal zes tot twaalf maanden te continueren.³² De NHG-Standaard adviseert de antidepressieve behandeling bij een goede respons bij voorkeur zes maanden voort te zetten.¹ Bij twee of meer depressieve episodes luidt het advies om het antidepressivum minimaal een jaar (of langer) te gebruiken. De dosering waarbij herstel optrad moet dan in principe worden gehandhaafd.⁷⁴ Voor deze aanbeveling is echter vooralsnog weinig wetenschappelijke onderbouwing.^{1,25,75} Eigenlijk weten we niet precies hoelang moet worden doorbehandeld met een antidepressivum nadat remissie is bereikt. In het Nederlandse OPERA-project staat deze onderzoeksvraag momenteel centraal (zie www.opera-project.nl).

HOE ONDERSCHIED JE BIJ AFBOW TUSSEN ONTTREKKINGSVERSCHEIJNSELEN EN EEN RECIDIEF?

Als patiënten antidepressiva langer dan zes weken gebruiken kunnen bij staken onttrekkingsverschijnselen optreden, vooral als dit plotseling gebeurt of als de dosis snel wordt verlaagd. Dit betekent niet dat antidepressiva verslavend zijn: er is geen tolerantie en dwangmatig of overmatig gebruik. Het Engelse acroniem FINISH vat de verschillende onttrekkingsverschijnselen samen: Flu-like symptoms, Insomnia, Nausea, Imbalance, Sensory disturbances, Hyperarousal.⁷⁹

Volgens ons is er geen duidelijk bewijs dat een hoge dosering van een antidepressivum een consistente risicofactor voor onttrekking is.^{72,73,76-78} Wel weten we dat antidepressiva met een korte halfwaardetijd, zoals paroxetine en venlafaxine, meer onttrekkingsverschijnselen geven. Het is niet eenvoudig om onderscheid te maken tussen onttrekkingsverschijnselen

Tabel 2

Adviezen voor afbouw van antidepressiva⁴⁰

1. Bespreek expliciet wanneer er geëvalueerd wordt of een antidepressivum wel of niet gestopt gaat worden. Er zijn goede redenen om antidepressiva over een langere periode te gebruiken. Stoppen is daarmee maatwerk en niet een verplichte stap.
2. Geef bij afbouw altijd uitleg over het mogelijke ontstaan van onttrekkingsverschijnselen.
3. Bouw in overleg met de patiënt als volgt af:
 - a. Verlaag in een periode van minimaal twee tot vier weken tot de minimaal effectieve dosering. Soms is een langere periode beter.
 - b. Halveer vervolgens de minimaal effectieve dosering [als er geen eerdere problemen met stoppen waren].
 - c. Staak het antidepressivum twee tot vier weken na deze halvering volledig.
4. Aarzel niet om bij ernstige onttrekkingsverschijnselen de dosering weer een stap te verhogen. Dit kan ook helpen om onttrekkingsverschijnselen en een terugval in depressieve klachten te onderscheiden.

en een terugval van angst of depressie.⁷⁸ De meeste onttrekkingsverschijnselen ontstaan binnen een tot vier dagen na verlaging, wat mede afhangt van de halfwaardetijd van het antidepressivum. Symptomen verdwijnen na enkele dagen tot weken. Wanneer de dosering naar een eerdere dosering van het antidepressivum wordt verhoogd, verdwijnen de onttrekkingsklachten binnen enkele dagen.⁷⁹

De wetenschappelijke onderbouwing voor afbouwstrategieën is beperkt. Van belang is om samen met de patiënt tot een beslissing over het afbouwen te komen. De NHG-Standaard bevat afbouwschema's die richting kunnen geven. Onlangs verscheen een nuttig consensusdocument van huisartsen en psychiaters dat houvast kan geven bij het afbouwen met richtlijnen voor de afbouwduur. De voorgestelde doseringen zijn op dit moment (nog) niet beschikbaar.⁴⁰ Preparaten in druppelvorm of taperingstrips kunnen voor een groep patiënten ook behulpzaam zijn bij het afbouwproces. Omzetting naar fluoxetine zou ook een bruikbare strategie zijn vanwege de lange halfwaardetijd.⁸⁰ [Tabel 2] vat de adviezen voor de afbouw van antidepressiva samen.

BESCHOUWING EN CONCLUSIE

Het gebruik van medicatie bij psychiatrische aandoeningen is een beladen onderwerp en meestal is het voor patiënten een grote stap om medicatie te gaan gebruiken. Patiënten zien het soms als bewijs voor eigen hun 'zwakte' dat medicatie nodig is om de stemming te beïnvloeden, zijn bang dat de omgeving anders naar hen gaat kijken of vrezen dat de medicatie verslavend is. Niet elke patiënt voelt zich vrij genoeg om met zijn omgeving open te spreken over zijn depressie en het gebruik van antidepressiva. Het is belangrijk dat het gebruik van antidepressiva uit de taboesfeer raakt en dat er open over de voor- en nadelen wordt gediscussieerd. Alleen met goede informatie en een open gesprek kunnen patiënten, samen met mensen uit hun omgeving, de juiste beslissing nemen. In dit artikel hebben we daarom de huidige stand van de wetenschap over antidepressiva besproken. Er zijn genoeg redenen om kritisch te zijn over antidepressiva, maar er zijn evenveel goede redenen om ze voor te schrijven. ■

LITERATUUR

1. NHG-werkgroep Standaard Depressie. NHG-Standaard Depressie. Utrecht: NHG, 2019. Geraadpleegd op 10 mei 2019.
2. Ruhé H, Spijker J, Vinkers C. Gebruik antidepressiva tegen depressie. Utrecht: Nederlands Kenniscentrum Angst en Depressie, 2018.
3. Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, et al. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Ann Fam Med* 2005;3:499-56.
4. Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015;29:459-525.
5. Leucht S, Helfer B, Gartlehner G, Davis JM. How effective are common medications: a perspective based on meta-analyses of major drugs. *BMC Med* 2015;13:1-5.
6. Leucht S, Hierl S, Kissling W, Dold M, Davis JM. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: Review of meta-analyses. *Br J Psychiatry* 2012;200:97-106.
7. Arroll B, Elley CR, Fishman T, Goodyear-Smith FA, Kenealy T, Blashki G, et al. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD007954.
8. Williams JW, Mulrow CD, Chiquette E, Noël PH, Aguilar C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary: clinical guideline. *Ann Intern Med* 2000;132:743-56.
9. MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, et al. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1014.
10. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:e45.
11. Gibbons RD, Hur K, Hendricks Brown C, Davis JM, Mann JJ. Who benefits from antidepressants? Synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:572-9.
12. Furukawa TA, Cipriani A, Atkinson LZ, Leucht S, Ogawa Y, Takeshima N, et al. Placebo response rates in antidepressant trials: a systematic review of published and unpublished double-blind randomised controlled studies. *Lancet Psychiatry* 2016;3:1059-66.
13. Salanti G, Chaimani A, Furukawa TA, Higgins JPT, Ogawa Y, Cipriani A, et al. Impact of placebo arms on outcomes in antidepressant trials: systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol* 2018;47:1454-64.
14. Rabinowitz J, Werbeloff N, Mandel FS, Menard F, Marangell L, Kapur S. Initial depression severity and response to antidepressants v. placebo: patient-level data analysis from 34 randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2016;209:427-8.
15. Iovieno N, Papakostas GI. Correlation between different levels of placebo response rate and clinical trial outcome in major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1300-6.
16. Hieronymus F, Lisinski A, Nilsson S, Eriksson E. Influence of baseline severity on the effects of SSRIs in depression: an item-based, patient-level post-hoc analysis. *Lancet Psychiatry* 2019; pii: S2215-0366(19)30216-0.

17. Kriston L, Von Wolff A, Westphal A, Hölzel LP, Härter M. Efficacy and acceptability of acute treatments for persistent depressive disorder: a network meta-analysis. *Depress Anxiety* 2014;31:621-30.
18. Von Wolff A, Hölzel LP, Westphal A, Härter M, Kriston L. Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2013;144:7-15.
19. Spijker J, De Graaf R, Bijl RV, Beekman AT, Ormel J, Nolen WA. Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry* 2002;181:208-13.
20. Karyotaki E, Smit Y, Holdt Henningsen K, Huibers MJ, Robays J, De Beurs D, et al. Combining pharmacotherapy and psychotherapy or monotherapy for major depression? A meta-analysis on the long-term effects. *J Affect Disord* 2016;194:144-52.
21. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF 3rd. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry* 2014;13:56-67.
22. Dunlop BW, LoParo D, Kinkead B, Mletzko-Crowe T, Cole SP, Nemeroff CB, et al. Benefits of sequentially adding cognitive-behavioral therapy or antidepressant medication for adults with nonremitting depression. *Am J Psychiatry* 2019;176:275-86.
23. Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1217.
24. Szegeedi A, Jansen WT, Van Willigenburg AP, Van der Meulen E, Stassen HH, Thase ME. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry* 2009;70:344-53.
25. Spijker J, Bockting CLH, Meeuwissen JAC, Van Vliet IM, Emmelkamp PMG, Hermens MLM, et al. Multidisciplinaire richtlijn depressie (3e revisie, 2013) Versie 1.0. Utrecht: Trimbos-instituut, 2013.
26. Bushnell GA, Stürmer T, Gaynes BN, Pate V, Miller M. Simultaneous antidepressant and benzodiazepine new use and subsequent long-term benzodiazepine use in adults with depression, United States, 2001-2014. *JAMA Psychiatry* 2017;74:747-55.
27. Spijker J, Nolen WA. Het algoritme voor de biologische behandeling van depressie in de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn depressie. *Tijdschr Psychiatr* 2011;53:223-33.
28. Ruhé HG, Booij J, Van Weert HC, Reitsma JB, Franssen EJ, Michel MC et al. Dosisverhoging van SSRI's bij depressie; niet aan te bevelen in richtlijnen. *Tijdschr Psychiatr* 2010;52:615-25.
29. Hieronymus F, Nilsson S, Eriksson E. A mega-analysis of fixed-dose trials reveals dose-dependency and a rapid onset of action for the antidepressant effect of three selective serotonin reuptake inhibitors. *Transl Psychiatry* 2016;6:834.
30. Jakubovski E, Varigonda AL, Freemantle N, Taylor MJ, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis: dose-response relationship of selective-serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2016;173:174-83.
31. Ruhé HG, Booij J, Van Weert HC, Reitsma JB, Franssen EJ, Michel MC, et al. Evidence why paroxetine dose escalation is not effective in major depressive disorder: a randomized controlled trial with assessment of serotonin transporter occupancy. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:999-1010.
32. Anderson I, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2008;22:343-96.
33. Perry PJ, Zeilmann C, Arndt S. Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:230-40.
34. Vis R, Hassink J, Vinkers C. Tricyclische antidepressiva en plasmaspiegels bij depressie: een praktische leidraad. *Tijdschr Psychiatr* 2013;55:695-705.
35. Baldwin DS, Stein DJ, Dolberg OT, Bandelow B. How long should a trial of escitalopram treatment be in patients with major depressive disorder, generalised anxiety disorder or social anxiety disorder? An exploration of the randomised controlled trial database. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2009;24:269-75.
36. Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 2008;63:699-704.
37. Ruhe H, Huyser J, Swinkels J, Schene A. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1836-55.
38. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord* 2009;117 Suppl 1:S26-43.
39. Taylor D, Barnes TE, Young A. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2018.
40. KNMP. Multidisciplinair document 'Afbouwen SSRI's & SNRI's'. Den Haag: KNMP, 2018.
41. Indiana University. Flockhart Table TM – Drug Interactions. Indianapolis: School of Medicine, department of Medicine, Clinical Pharmacology, 2019. Geraadpleegd op 26 mei 2019.
42. Broekema WJ, De Roo M. Switchen van psychofarmaca. *Tijdschr e-learning* 2014;3:51-4.
43. Naarding P, Beers E. Molemans praktische psychofarmacologie. Houten: Prelum, 2015.
44. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Prim* 2016;2:16065.
45. Yuan Y, Tsoi K, Hunt RH. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper GI bleeding: confusion or confounding? *Am J Med* 2006;119:719-27.
46. Mort JR, Aparasu RR, Baer RK. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: review of the literature. *Pharmacotherapy* 2006;26:1307-13.
47. De Abajo FJ, García-Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:795.
48. GGZ Standaarden. Bijwerkingen. 2017. Geraadpleegd op 26 mei 2019.
49. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1259-72.
50. Gafoor R, Booth HP, Gulliford MC. Antidepressant utilisation and incidence of weight gain during 10 years' follow-up: population based cohort study. *BMJ* 2018;361:k1951.
51. Bruijn J, Moleman P. Suïcidaliteit en suïcide bij behandeling met antidepressiva. *Tijdschr e-learning* 2007;2:13-6.
52. Rihmer Z, Akiskal H. Do antidepressants t(h)reat(en) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. *J Affect Disord* 2006;94:3-13.
53. Isacson G. Depression is the core of suicidality – its treatment is the cure. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:149-50.

54. Henriksson S, Isacsson G. Increased antidepressant use and fewer suicides in Jämtland county, Sweden, after a primary care educational programme on the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:159-67.
55. Bouvy P F, Liem M. Antidepressants and lethal violence in the Netherlands 1994-2008. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;222:499-506.
56. Sharma T, Guski LS, Freund N, Göttsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ* 2016;352:i65.
57. Khan A, Khan S, Koltz R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003;160:790-2.
58. Stone M, Laughren T, Jones L, Levenson M, Holland PC, Hughes A, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ* 2009;339:b2880.
59. Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:41-7.
60. Storum JG, Van Zwieten BJ, Van den Brink W, Gersons BP, Broekmans AW. Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:1271-5.
61. Simon GE, Savarino MPHJ. Suicide attempts among patients starting depression treatment with medications or psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2007;164:1029-34.
62. Sinclair LI, Christmas DM, Hood SD, Potokar JP, Robertson A, Isaac A, et al. Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome: systematic review. *Br J Psychiatry* 2009;194:483-90.
63. Le Noury J, Nardo JM, Healy D, Jureidini J, Raven M, Tufanaru C, et al. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ* 2015;351:h4320.
64. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007;297:1683-96.
65. Olfson M, Marcus SC, Shaffer D. Antidepressant drug therapy and suicide in severely depressed children and adults. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:865-72.
66. March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:807-20.
67. Vinkers CH. Te vroeg voor farmacogenetica in de psychiatrische praktijk. *Tijdschr Psychiatr* 2019;61:298-300.
68. Rosenblat J, Lee Y, McIntyre RS. Does pharmacogenomic testing improve clinical outcomes for major depressive disorder? A systematic review of clinical trials and cost-effectiveness studies. *J Clin Psychiatry* 2017;78:720-9.
69. Zubenko GS, Sommer BR, Cohen BM. On the marketing and use of pharmacogenetic tests for psychiatric treatment. *JAMA Psychiatry* 2018;75:769-70.
70. Dubovsky S L. The limitations of genetic testing in psychiatry. *Psychother Psychosom* 2016;85:129-35.
71. Zeier Z, Carpenter LL, Kalin NH, Rodriguez CI, McDonald WM, Widge AS, et al. Clinical implementation of pharmacogenetic decision support tools for antidepressant drug prescribing. *Am J Psychiatry* 2018;175:873-86.
72. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003;361:653-61.
73. Glue P, Donovan MR, Kolluri S, Emir B. Meta-analysis of relapse prevention antidepressant trials in depressive disorders. *Aust New Zeal J Psychiatry* 2010;44:697-705.
74. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management. Clinical guideline. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2009.
75. Machmutow K, Meister R, Jansen A, Kriston L, Watzke B, Härter MC, et al. Comparative effectiveness of continuation and maintenance treatments for persistent depressive disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;5:CD012855.
76. Williams N, Simpson AN, Simpson K, Nahas Z. Relapse rates with long-term antidepressant drug therapy: a meta-analysis. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2009;24:401-8.
77. Kaymaz N, Van Os J, Loonen AJM, Nolen WA. Evidence that patients with single versus recurrent depressive episodes are differentially sensitive to treatment discontinuation: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1423-36.
78. Haddad PM, Anderson IM. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. *Adv Psychiatr Treat* 2007;13:447-57.
79. Vlamick J, Van Vliet I, Zitman FG. Onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:698-701.
80. Bet PM, Köktaş IO, Bergh M. Stoppen met venlafaxine door omzetting naar fluoxetine. *Tijdschr Psychiatr* 2018;60:782-85.

De Wit LE, Beekman A, Maarsingh OR, van der Horst HE, Vinkers CH. Antidepressiva in de dagelijkse praktijk. *Huisarts Wet* 2019;62:DOI:10.1007/s12445-019-0364-8.

UMC Utrecht, afdeling Psychiatrie, Utrecht: L.E. de Wit, psychiater in opleiding, L.E.deWit-4@umcutrecht.nl.

Amsterdam UMC, locatie VUmc, afdeling Psychiatrie: prof. dr. A. Beekman, psychiater; dr. mr. C.H. Vinkers, psychiater en onderzoeker; afdeling Huisartsgeneeskunde en Ouderengeneeskunde: dr. O.R. Maarsingh, huisarts en onderzoeker; prof. dr. H.E. van der Horst, huisarts. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.



Lees ook: 'Nieuw onderzoek naar de afbouw van antidepressiva' van Otto Maarsingh op www.henw.org.