

Helpen antidepressiva bij depressieve klachten of lichte depressieve stoornissen?

Marleen Hermens, Hein van Hout, Berend Terluin, Herman Adèr, Brenda Penninx, Harm van Marwijk, Judith Bosmans, Richard van Dyck, Marten de Haan

Inleiding

In de huisartsenpraktijk komen meer patiënten met depressieve klachten en lichte depressieve stoornissen voor dan patiënten met ernstige depressieve stoornissen.¹ In de literatuur uiten onderzoekers twijfels over de vraag of antidepressiva wel effectief zijn bij het behandelen van depressieve klachten en lichte depressieve stoornissen.²⁻⁷ Potentiële risico's van antidepressiva zijn stigmatisering, medicalisering, afhankelijkheid en ongewenste bijwerkingen. In zijn algemeenheid luidt het advies om alleen antidepressiva voor te schrijven als de depressieve symptomen lang aanhouden en patiënten ernstige functionele beperkingen ervaren.^{2,7-9} Wanneer het gaat om depressieve klachten hoeven specifieke behandelingen niet altijd geïndiceerd te zijn, aangezien

er vaak verbetering optreedt als gevolg van afwachtend beleid.¹⁰ Vanuit internationaal perspectief is het interessant om te melden dat hetzelfde wetenschappelijk bewijs met betrekking tot de behandeling van depressieve klachten en lichte depressieve stoornissen in verschillende landen op uiteenlopende manieren wordt geïnterpreteerd. Zo adviseren Britse richtlijnen terughoudendheid bij het voorschrijven van antidepressiva,^{5,6} terwijl de Amerikaanse richtlijnen juist de voorkeur geven aan antidepressiva.¹¹ De Nederlandse richtlijn¹² beveelt net als de Britse richtlijnen aan om terughoudend te zijn met antidepressiva bij patiënten met depressieve klachten of lichte depressieve stoornissen. Toch stijgt het aantal antidepressivavoorschriften jaarlijks¹³ en lijkt een substantieel deel van de antidepressiva voorgeschreven te worden

Samenvatting

Hermens MLM, Van Hout HPJ, Terluin B, Adèr HJ, Penninx BWJH, Van Marwijk HWJ, Bosmans JE, Van Dyck R, De Haan M. Helpen antidepressiva bij depressieve klachten of lichte depressieve stoornissen? Huisarts Wet 2008;51(8):361-9.

Achtergrond Depressieve klachten en lichte depressieve stoornissen komen in de huisartsenpraktijk veel voor. Er is onvoldoende bewijs dat antidepressiva effectief zijn bij het behandelen van depressieve klachten en lichte depressieve stoornissen in de huisartsenpraktijk.

Methode We voerden een pragmatisch gerandomiseerd equivalentieonderzoek uit. Negenenvijftig huisartsen behandelden in totaal 181 volwassen patiënten met depressieve klachten of lichte depressieve stoornissen. Patiënten kregen de gebruikelijke huisartsenzorg met of zonder antidepressiva (respectievelijk GZplusAD of GZgeenAD). We vergeleken de effectiviteit van beide behandelingen. Veranderingen in de ernst van de depressieve symptomen werden met de Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) gemeten na 6, 13, 26 en 52 weken follow-up.

Resultaten Zowel in de intention-to-treat- als in de per-protocolanalyse werd alleen na 6 weken equivalentie van GZplusAD en GZgeenAD aangetoond. We vonden in de intention-to-treat-analyse geen verschil in effectiviteit tussen de behandelgroepen. Patiënten die waren toegewezen aan de behandeling van hun voorkeur (vooral als het om GZgeenAD ging) waren vaker trouw aan het behandelprotocol en hun klinische resultaten waren beter.

Conclusie GZplusAD bleek even effectief als GZgeenAD na de eerste 6 weken, maar niet na 13, 26, of 52 weken. Geen van beide behandelingen bleek op enig tijdstip superieur. De vraag of antidepressiva klinische effectiviteit toevoegen aan de gebruikelijke huisartsenzorg blijft onbeantwoord.

Registratie Nederlandse Trial Register ISRCN03007807.

Afdeling Huisartsgeneeskunde, EMGO-instituut, VUmc, Van der Boerchorststraat 7, 1081 BT Amsterdam: dr. M.L.M. Hermens, onderzoeker; dr. H.P.J. van Hout, onderzoeker; dr. B. Terluin, huisarts-onderzoeker; dr. H.W.J. van Marwijk, huisarts-onderzoeker; prof.dr. M. de Haan, huisarts-onderzoeker. Afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek, VUmc: dr. H.J. Adèr, statisticus; Afdeling Psychiatrie, VUmc/GGZ Buitenamstel en EMGO-instituut, Valeriusplein 9, 1075 BG Amsterdam: prof.dr. B.W.J.H. Penninx, onderzoeker; prof.dr. R. van Dyck, psychiater-onderzoeker. Health Technology Assessment Unit, EMGO-instituut, VUmc: dr. J.E. Bosmans, HTA-onderzoeker.

Correspondentie: hpj.vanhout@vumc.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: BT ontvangt vergoedingen voor het geven van nascholing van de firma Wyeth.

Financiëring: Dit onderzoek werd gesubsidieerd door het College voor Zorgverzekering (CVZ), subsidie no. OG 00-020.

Dit artikel is eerder verschenen als: Hermens MLM, Van Hout HPJ, Terluin B, Adèr HJ, Penninx BWJH, Van Marwijk HWJ, Bosmans JE, Van Dyck R, De Haan M. Clinical effectiveness of usual care with or without antidepressant medication for primary care patients with minor or mild-major depression: a randomized equivalence trial. BMC Medicine 2007;5:36.

aan deze patiëntengroep.^{8,9} Wij vinden dat het voorschrijven van antidepressiva aan patiënten met depressieve klachten of lichte depressieve stoornissen alleen gerechtvaardigd is als antidepressiva extra baat bieden naast een niet-farmacologische behandeling.

Het hoofddoel van dit onderzoek was om na te gaan of antidepressiva een toegevoegde waarde hebben naast de gebruikelijke zorg door de huisarts bij patiënten met depressieve klachten of een lichte depressieve stoornis.

Methode

Onderzoeksopzet

We voerden een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek uit waarin we volwassen huisartsenpatiënten met depressieve klachten of een lichte depressieve stoornis toewezen aan gebruikelijke zorg met (GZplusAD) of zonder antidepressiva (GZgeenAD). Omdat we geïnteresseerd waren in de effectiviteit in de alledaagse praktijk besloten we een pragmatisch onderzoek uit te voeren. Dit houdt in dat huisartsen de behandelingen zelf uitvoerden bij gewone huisartspatiënten onder normale praktijkomstandigheden. We wilden geen placebo-arm toevoegen omdat placebo's geen geaccepteerd alternatief vormen in de dagelijkse praktijk. We waren vooral geïnteresseerd in de behandeling met antidepressiva, de experimentele behandeling. De controlebehandeling, gebruikelijke huisartsenzorg, was gebaseerd op de toen geldende NHG-Standaard Depressie.¹² Omdat we veronderstelden dat GZplusAD even effectief was als GZgeenAD is het onderzoek als een equivalentieonderzoek opgezet.¹⁴ We voerden het onderzoek uit in overeenstemming met de Helsinki-verklaring.¹⁵ De Medisch Ethische Commissie van het VU Medisch Centrum heeft de onderzoeksopzet goedgekeurd.

Deelnemers

We voerden het onderzoek uit in 2002 en 2003. Voor deelname aan het onderzoek nodigden we huisartsen in het westen en midden van Nederland uit. Tijdens een bezoek aan de praktijk gaven we hen uitleg over het doel en de uitvoering van ons onderzoek. Deelnemende huisartsen wierven, diagnosticeerden en behandelden zelf geschikte patiënten. **Kader 1** geeft de in- en exclusiecriteria. We achtten patiënten geschikt voor deelname wanneer zij volgens hun huisarts depressieve klachten hadden of een lichte depressieve stoornis. Met depressieve klachten bedoelen we wat in de vorige versie van de NHG-Standaard Depressie¹² uit 1994 nog een 'milde depressie' werd genoemd (3 tot 4 depressiesymptomen) en wat vergelijkbaar is met de 'minor depression' volgens de DSM-IV.¹⁶ Een lichte depressieve stoornis komt overeen met de 'mild major depression' volgens de DSM-IV (5 tot 6 depressiesymptomen).

Wanneer de huisarts een patiënt geschikt vond voor het onderzoek maakte een onderzoeksassistent een afspraak voor een nulmeting bij de patiënt thuis. De patiënten kregen eerst een volledige uitleg en verleenden vervolgens schriftelijk toestemming voor deelname.

Wat is bekend?

- ▶ Depressieve klachten en lichte depressieve stoornissen komen veel voor in de huisartsenpraktijk en worden geregeld met antidepressiva behandeld.
- ▶ Er is onvoldoende bewijs dat antidepressiva effectief zijn bij depressieve en lichte depressieve klachten in de huisartsenpraktijk.

Wat is nieuw?

- ▶ Bij de behandeling door de huisarts van patiënten met depressieve klachten of lichte depressieve stoornissen heeft een behandeling met antidepressiva, zeker op langere termijn, geen toegevoegde waarde ten opzichte van behandeling zonder antidepressiva.
- ▶ Mogelijk zijn er subgroepen van patiënten waarbij antidepressiva wél toegevoegde waarde hebben.
- ▶ Wanneer de patiënten de behandeling van hun voorkeur krijgen kan dat op gunstige wijze de therapietrouw en de behandelresultaten beïnvloeden.

Randomisatie

Na de nulmeting wezen we de patiënten at random, door middel van blokrandomisatie met een blok grootte van vier, toe aan de experimentele of de controlegroep. Huisartsen en patiënten informeerden we pas bij het eerste behandelconsult over de toegewezen behandeling. Vanwege de aard van het onderzoek was blinding van huisartsen, patiënten en onderzoeksassistenten onmogelijk.

Kader 1 In- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria:

- ▶ leeftijd: vanaf 18 jaar;
- ▶ bijna dagelijks last hebben van minimaal 3 en maximaal 6 van de 9 symptomen van depressie gedurende een periode van minstens 2 weken, inclusief ten minste een van de 2 kernsymptomen ('sombere stemming' en/of 'het onvermogen om plezier te hebben in activiteiten');
- ▶ klinisch significant lijden of verslechtering op sociaal gebied, op het werk of op andere functioneringsgebieden.

Exclusiecriteria:

- ▶ momenteel antidepressiva slikken of bezig zijn met gespreksbehandeling;
- ▶ aanwezigheid van psychotische kenmerken;
- ▶ verslaafd zijn aan alcohol of drugs;
- ▶ gedurende de afgelopen 6 maanden een belangrijk persoon verloren hebben;
- ▶ zwangerschap of borstvoeding geven;
- ▶ niet in staat zijn om vragenlijsten in te vullen vanwege taalproblemen, analfabetisme of cognitieve achteruitgang;
- ▶ niet beschikken over een telefoon.

Interventies

Voordat het onderzoek startte namen huisartsen deel aan een 3 uur durende training om patiënten met depressieve klachten of een lichte depressieve stoornis beter te herkennen en om op gestandaardiseerde wijze een diagnose te stellen. Daarnaast werd hun vaardigheid in het geven van de depressiebehandeling opgefrist.

Alle patiënten kregen 4 consulten bij de eigen huisarts van 10 tot 20 minuten na 2, 4, 7 en 11 weken sinds de inclusie in het onderzoek. Tijdens deze consulten kregen patiënten in de controlegroep (GZgeenAD) een gestandaardiseerde vorm van de gebruikelijke zorg van de huisarts. Patiënten in de experimentele groep kregen naast deze zorg het antidepressivum paroxetine voorgeschreven. Paroxetine was het antidepressivum van eerste keuze omdat dit middel in de tijd dat dit onderzoek startte in Nederland het meest werd voorgeschreven¹³ en omdat bij huisartspatiënten geen klinisch relevante verschillen tussen antidepressiva bekend waren.¹⁷ Een beschrijving van de behandelcondities staat in *kader 2*.

We verzochten huisartsen om patiënten in beide behandelcondities gedurende de eerste 3 maanden hetzelfde aantal consulten aan te bieden en niet van het medicatieprotocol af te wijken, tenzij dit noodzakelijk was. Om contaminatie van co-interventies zo veel mogelijk te voorkomen vroegen we huisartsen om gedurende de eerste 3 maanden geen additionele geestelijke gezondheidszorg hulp in te zetten bij patiënten die aan het onderzoek meededen. (Hiermee bedoelen we hulp bijvoorbeeld van maatschappelijk werkers, spv'ers, psychologen, psychotherapeuten en/of psychiaters.)

Metingen

Bij de nulmeting verzamelden we sociodemografische en klinische informatie met behulp van onder meer de List of Threatening Experiences Questionnaire (LTE-Q),¹⁸ een neuroticisme-schaal (een subschaal van de Neuroticism Extraversion Openness – Five Factor Inventory (NEO-FFI)),¹⁹ gegevens met betrekking tot duur en voorgeschiedenis van de depressieve symptomen, en met betrekking tot chronische somatische ziekten. Met het Composite International Diagnostic Interview (CIDI)²⁰ verkregen we gestandaardiseerde psychiatrische diagnoses volgens de DSM-IV. Deze konden we vergelijken met de diagnose die door de huisarts was gesteld. Dat had geen consequenties voor de inclusie.

Uitkomstmaat

We gebruikten de Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS,²¹ beoordelingsschaal, 10 items, schaalspread 0-60; hogere scores staan voor ernstigere depressieve symptomen) om gedurende de follow-upperiode van 52 weken veranderingen in de ernst van de depressieve symptomen te meten. De MADRS werd face-to-face afgenomen bij de nulmeting en per telefoon door telkens dezelfde onderzoeksassistent na 6, 13, 26 en 52 weken follow-up. We vonden geen verschil tussen de manieren waarop de MADRS werd afgenomen (face-to-face of telefonisch).²²

Kader 2 Beschrijving van de interventies

De patiënten in de controleconditie (GZgeenAD) kregen gebruikelijke zorg zonder antidepressiva. Dit hield het volgende in:

- ▶ voorlichting;
- ▶ informatie over depressie en over de prognose;
- ▶ advies over de manier waarop de patiënt kan omgaan met depressieve klachten en symptomen: op het heden richten, blijven meedoen met sociale activiteiten, dagelijkse routine handhaven, bewegen, haalbare doelen stellen, niet te veel alcohol gebruiken.

De patiënten in de experimentele conditie (GZplusAD) kregen aanvullend:

- ▶ de selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) paroxetine;
- ▶ voorlichting over de te verwachte werking en mogelijke bijwerkingen.

Het medicatieprotocol voor de huisarts was als volgt:

- ▶ een dosering van 20 mg per dag voor ten minste 3 maanden;
- ▶ wanneer de gewenste effecten na 4 weken minimaal waren een verhoging van de dosering tot 40 mg per dag;
- ▶ indien de patiënt paroxetine niet verdroeg dit middel vervangen door sertraline.

In beide condities mocht de huisarts benzodiazepines voorschrijven aan patiënten met ernstige slaapproblemen. Na 3 maanden kon de huisarts naar eigen inzicht en voorkeur de behandeling beëindigen of voortzetten.

Equivalentiemarge

We stelden de equivalentiemarge voor verbetering in MADRS-score vast op 5 punten van de schaal. Een verschil van 5 punten komt overeen met een halve standaarddeviatie op de MADRS-score (gemiddeld 12,5; SD 10,0) bij patiënten na 6 maanden in de controleconditie bij een vergelijkbaar onderzoek in de huisartsenpraktijk.²³ Een halve standaarddeviatie beschouwen we als een klinisch relevant effect.²⁴

Onze belangrijkste hypothese in deze klinische evaluatie was dat GZplusAD even effectief (en dus niet effectiever of juist minder effectief) is in het verminderen van de depressieve symptomen als GZgeenAD. Deze hypothese accepteerden we als het 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van het verschil tussen GZplusAD en GZgeenAD in reductie in MADRS-scores op de verschillende meetpunten tussen de -5 en 5 lag (de equivalentiemarge).

Statistische analyse

De vereiste steekproefgrootte stelden we vast op 84 patiënten in elke behandelgroep, op basis van 90% power ($1-\beta$) om een klinisch relevant verschil in verbetering van -5 punten op de MADRS aan te tonen ($\alpha = 0,05$, tweezijdig).²⁵

Om de BI's van het gemiddelde verschil tussen de groepen te schatten gebruikten we een multiniveau-analyse in MLwiN.²⁶ Dankzij deze methode konden we de schattingen op alle metin-

gen baseren. We corrigeerden voor de hoogte van de scores bij de nulmeting omdat vermindering van de depressieve symptomen voor patiënten met een hoge versus lage MADRS-score kan verschillen. We analyseerden tevens een aangepast model om de robuustheid van onze uitkomsten te controleren: gedurende de eerste drie maanden corrigeerden we voor additionele ggz-hulp (aangezien we dit beschouwden als een co-interventie).

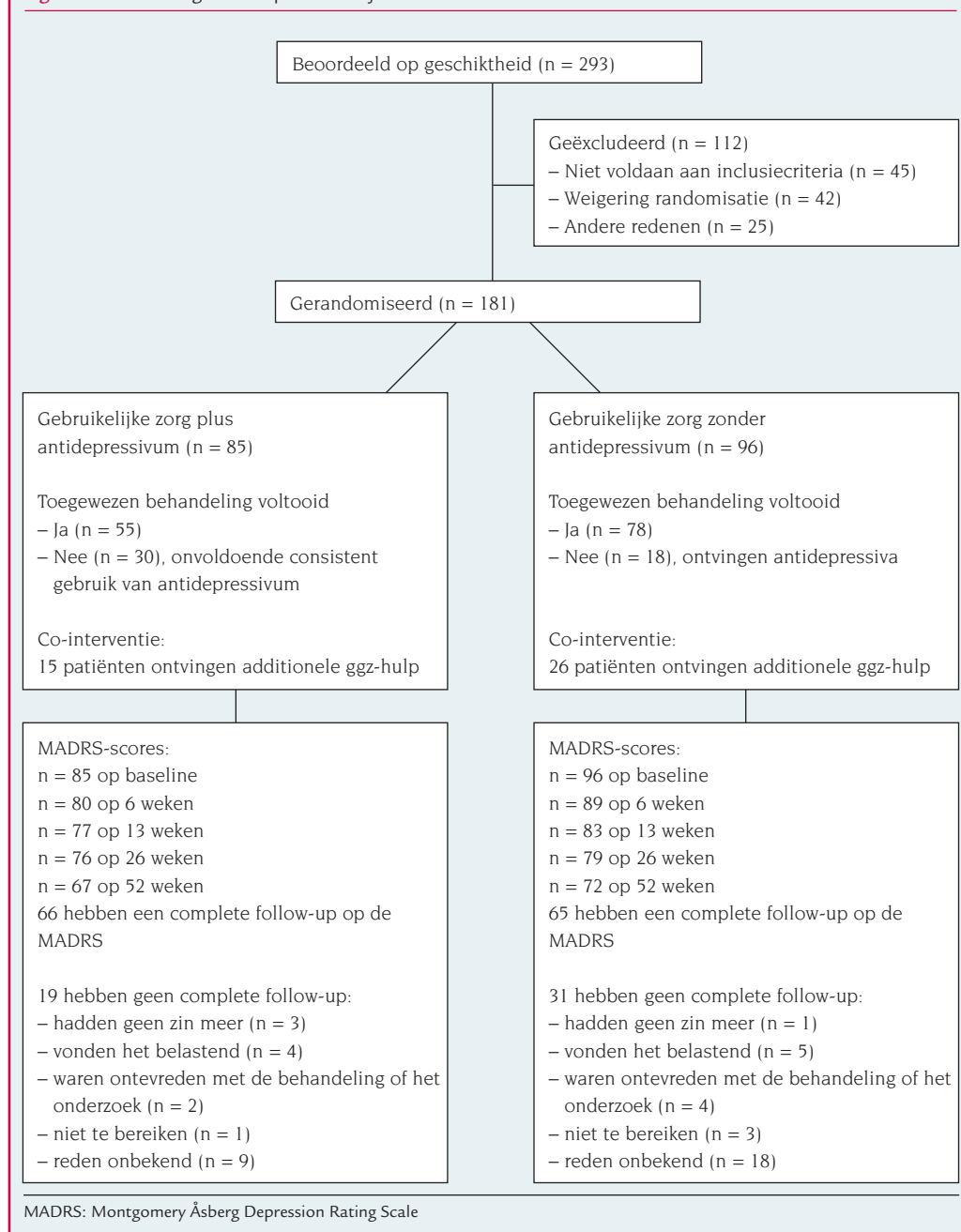
Men raadt aan bij equivalentieonderzoek een per-protocolanalyse uit te voeren; de intention-to-treatanalyse beschouwt men niet als conservatief.^{25,27} Wanneer men in beide analyses equivalentie kan aantonen, beschouwt men dit als de meest overtuigende onderbouwing. Beide analyses voerden we uit. Wanneer we geen equivalentie konden aantonen, onderzochten we de superioriteit van een van beide behandelingen in de, in dat geval conservatieve, intention-to-treatanalyse. Eerst onderzochten we de statistische significantie (95%-BI < 0 of 95%-BI > 0) en vervolgens de klinische superioriteit (95%-BI < -5 of 95%-BI > 5).

Alle patiënten namen we conform de toewijzing aan de behandeling mee in de intention-to-treatanalyses. In de per-protocolanalyses namen we patiënten mee uit de GZplusAD-groep die gedurende de eerste drie maanden ten minste zeventig vastgestelde dagelijkse dosissen ('defined daily doses', DDD's) van een antidepressivum hadden ontvangen. Uit de āGZgeenAD-groep namen we patiënten mee die gedurende de eerste drie maanden ten hoogste 30 DDD's van een antidepressivum hadden gekregen. Protocolschendingen hadden voor de twee behandelgroepen dus een verschillende betekenis: in de GZplusAD-groep betekende zo'n schending dat een patiënt een minder uitgebreide behandeling (geen/minder antidepressiva) kreeg, terwijl een protocolschending in de GZgeenAD-groep betekende dat een patiënt juist een uitgebreidere behandeling kreeg (aanvullende antidepressiva). Verschillen in protocolschendingen tussen de behandelgroepen onderzochten we statistisch met de chi-kwadraattoets in SPSS 11.0. Om predictoren te vinden

van protocolschendingen voerden we op elke behandelgroep apart logistische regressie uit. De invloed van sekse en leeftijd, de aanwezigheid van belangrijke levensgebeurtenissen, de duur en voorgeschiedenis van de depressieve symptomen, chronische ziekten, neuroticisme, ernst van de depressiediagnose bij inclusie (depressieve klachten versus lichte depressieve stoornis, volgens de huisarts) en gebruikmaking van ggz-hulp gedurende de eerste drie maanden werden onderzocht.

We voerden ook exploratieve analyses uit. Verschillen tussen de behandelgroepen in het voorschrijven van benzodiazepines en verschillen in protocolschendingen in combinatie met de behandelvoorkeur van de patiënt onderzochten we met de chi-kwadraattoets in SPSS 11.0.

Figuur 1 Stroomdiagram van patiënten tijdens het onderzoek



Resultaten

Patiënten

Gedurende ruim een jaar, van februari 2002 tot maart 2003, werven we patiënten. Negenenvijftig van de 117 deelnemende huisartsen beoordeelden in totaal 293 patiënten op geschiktheid voor het onderzoek. Uiteindelijk werden 181 patiënten at random verdeeld over de twee behandelingen (figuur 1). De patiënten in beide behandelgroepen vertoonden geen verschillen in sociodemografische en klinische kenmerken (tabel 1).

Om te kunnen bepalen of er mogelijk sprake was van protocol-schendingen maakten we voor 160 patiënten gebruik van informatie over het gebruik van antidepressiva tijdens de eerste 13 weken. Deze hadden we verkregen op grond van zelfrapportage of op basis van gegevens van de apotheek. Bij 21 patiënten was de noodzakelijke informatie incompleet of ontbrak deze. In deze gevallen namen we contact op met de betreffende huisartsen om het gebruik van antidepressiva te achterhalen.

Bij de nulmeting bleek 43% van de patiënten geen voorkeur te hebben voor een van de twee behandelingen (77/181). Negen-tien procent gaf de voorkeur aan GZplusAD (35/181), terwijl 38% GZgeenAD prefereerde (69/181). De huisartsen noteerden bij inclusie van de patiënt hun voorkeur voor een van beide behandel-ingen bij 79% van de patiënten (143/181). In 52% van de geval-

len hadden de huisartsen geen voorkeur voor een behandeling (75/143), in 34% prefereerden ze GZplusAD (48/143) en in 14% GZgeenAD (20/143).

Interventies

Gedurende de eerste drie maanden van het onderzoek bezochten de patiënten gemiddeld 3 keer hun huisarts (SD 1,4) in verband met depressieve klachten (GZplusAD 3,1 (SD 1,3); GZgeenAD 2,9 (SD 1,4)). De consulten duurden gemiddeld 15,1 minuten (SD 0,7). Tijdens de consulten bespraken de huisartsen de depressie-ve klachten (82%), het beloop van de klachten (76%) en het func-tioneren thuis of op het werk (80%). Ze besteedden iets minder aandacht aan het geven van voorlichting over depressie (58%), het bieden van emotionele steun (71%) en praktische adviezen (64%), en het formuleren van haalbare doelen (55%). Bij patiënten in de GZplusAD-groep bespraken de huisartsen ook de werking en bijwerkingen van de antidepressiva (62%), de prognose bij het gebruik van antidepressiva (54%) en het belang van therapie-trouw bij het gebruik van antidepressiva (57%). In totaal kregen 41 patiënten (23% van 181) additionele ggz-hulp gedurende de eerste drie maanden van het onderzoek; 15 patiënten in de GZplusAD-groep en 26 in de GZgeenAD-groep ($p > 0,05$). Van 127 patiënten (70% van 181) was informatie beschikbaar over benzodiazepine-

gebruik. In totaal ontvingen 43 patiënten benzodiazepines; 19 in de GZplusAD-groep en 24 in de GZgeenAD-groep ($p > 0,05$).

Uitkomst: MADRS

Tabel 2 en figuur 2 tonen de veran-dering in de ernst van de depres-sieve symptomen (met 95%-BI) voor beide behandelgroepen over 52 weken. Aangezien de randomi-satie geslaagd was (tabel 1) heb-ben we niet gezocht naar factoren die het effect van de behande-ling zouden kunnen vertekenen (*confounders*) of modifieren (*effect modifiers*). Tabel 3 laat zien dat additionele ggz-hulp in de eer-ste drie maanden de resultaten vertekende in de richting van geen verschil (het gecorrigeerde 95%-BI bij 6 weken bedroeg -5,5 - 2,1 tegen het ongecorrigeerde 95%-BI bij 6 weken van -4,5 - 2,4 in de per-protocolanalyse).

Tabel 2 laat zien dat er bij 6 weken follow-up zowel in de intention-to-treatanalyse ($n = 181$) als in de per-protocolanalyse ($n = 133$) sprake was van equivalentie van

Tabel 1 Baseline demografische, sociaal-economische en klinische kenmerken van de onderzoeksgroepen; aan-tallen (percentages) patiënten, tenzij anders vermeld

Baseline-kenmerk	Gebruikelijke zorg + paroxetine (n = 85)	Gebruikelijke zorg (n = 96)
Leeftijd (gemiddelde (SD))	46 (16)	46 (16)
Vrouw	62 (73%)	70 (73%)
Depressieve klachten (diagnose huisarts)*	15 (18%)	16 (17%)
Depressieve stoornis (CIDI)†	56 (68%)	59 (65%)
- Licht	21 (26%)	15 (16%)
- Matig	17 (21%)	25 (27%)
- Ernstig	18 (22%)	19 (21%)
Dysthymie (CIDI)‡	14 (17%)	17 (19%)
Baseline MADRS‡ (gemiddelde (SD))	23,7 (10,4)	24,1 (10,7)
Particulier verzekerd	19 (22%)	20 (21%)
Autochtone Nederlander	72 (85%)	80 (83%)
Partner	61 (72%)	58 (60%)
Hogere opleiding§	20 (24%)	24 (25%)
Betaald werk	53 (62%)	61 (64%)
GGZ-hulp	3 (3.1%)	2 (2.4%)
Neuroticisme (hoog)¶	40 (47%)	48 (50%)
Chronische ziekte (≥ 1)	33 (39%)	31 (32%)
Levensgebeurtenissen (≥ 1)#	63 (74%)	69 (72%)
Duur van de depressie > 3 maanden	52 (61%)	61 (64%)
Depressie in de voorgeschiedenis	64 (75%)	78 (81%)
Behandelvoorgeschiedenis voor de depressie	38 (45%)	45 (47%)
Behandelvoorkeur van de patiënt:		
- Gebruikelijke zorg + paroxetine	16 (19%)	19 (20%)
- Gebruikelijke zorg	30 (35%)	39 (41%)
- Geen voorkeur	39 (46%)	38 (40%)
Behandelvoorkeur van de huisarts:		
- Gebruikelijke zorg + paroxetine	26 (31%)	22 (23%)
- Gebruikelijke zorg	6 (7%)	14 (15%)
- Geen voorkeur	32 (38%)	43 (45%)
- Niets vermeld	21 (25%)	17 (18%)

* Drie tot vier depressieve symptomen komen overeen met de diagnose 'depressieve klachten', vijf tot zes symptomen met de diagnose 'lichte depressieve stoornis'.

† Composite International Diagnostic Interview (CIDI) diagnose was beschikbaar voor 173 patiënten (96%); 82 patiënten toege-
wezen aan gebruikelijke zorg + paroxetine, 91 patiënten toegewezen aan gebruikelijke zorg.

‡ Montgomery Åsberg Depression Rating Scale.

§ Ten minste 11 jaar scholing.

¶ Een score ≥ de mediaan van 40 op de Neuroticismeschaal van de NEO-FFI.

Gemeten met een vertaalde en met toestemming van de auteur aangepaste versie van de List of Threatening Experiences Ques-
tionnaire (LTE-Q).

Tabel 2 Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) baseline- en veranderscores over 52 weken, per behandelgroep; intention-to-treat- en per-protocolanalyses; gemiddelde (verander)scores, standaarddeviaties en 95%-betrouwbaarheidsintervallen (95%-BI)

	Gebruikelijke zorg + paroxetine (n = 85)	Intention-to-treat (n = 181)		SD	95%-BI
		Gebruikelijke zorg (n = 96)	Gemiddeld verschil*		
Baseline-score	23,7	24,1			
6 weken - baseline†	-7,6	-6,0	-1,6	20,2	-4,7 - 1,4‡
13 weken - baseline†	-10,2	-8,7	-1,5	22,5	-5,1 - 1,9
26 weken - baseline†	-13,0	-10,0	-3,0	21,3	-6,4 - 0,3
52 weken - baseline†	-14,7	-12,6	-2,1	24,1	-6,1 - 1,9

	Gebruikelijke zorg + paroxetine (n = 55)	Per-protocol (n = 133)		SD	95%-BI
		Gebruikelijke zorg (n = 78)	Gemiddeld verschil*		
Baseline-score	25,1	24,1			
6 weken - baseline†	-7,8	-6,7	-1,1	20,0	-4,5 - 2,4‡
13 weken - baseline†	-12,1	-9,0	-3,1	20,7	-6,8 - 0,5
26 weken - baseline†	-13,9	-9,3	-4,6	20,6	-8,4 - -0,9§
52 weken - baseline†	-17,6	-12,6	-5,0	21,2	-9,1 - -1,0§

* Een negatief gemiddeld verschil is een verschil in het voordeel van gebruikelijke zorg + paroxetine.

† Een negatieve score betekent een afname van de ernst van de symptomen.

‡ Het 95%-BI van het verschil ligt geheel tussen de equivalentiemarges van -5 en +5 punten; dit wijst op equivalentie van gebruikelijke zorg + paroxetine en gebruikelijke zorg.

§ Het 95%-BI van het verschil ligt geheel links van nul; dit wijst op een statistisch significant verschil in het voordeel van gebruikelijke zorg + paroxetine.

Tabel 3 Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) baseline- en veranderscores over 52 weken, per behandelgroep; intention-to-treat- en per-protocolanalyses. De scores zijn gecorrigeerd voor additionele ggz-hulp in de eerste drie maanden; gemiddelde (verander)scores, standaarddeviaties en 95%-betrouwbaarheidsintervallen (95%-BI)

	Gebruikelijke zorg + paroxetine (n = 85)	Intention-to-treat (n = 181)		SD	95%-BI
		Gebruikelijke zorg (n = 96)	Gemiddeld verschil*		
Baseline-score	23,8	24,2			
6 weken - baseline†	-7,7	-5,8	-1,9	20,7	-5,0 - 1,2
13 weken - baseline†	-10,9	-8,4	-2,5	23,4	-6,1 - 1,1
26 weken - baseline†	-13,1	-10,1	-3,0	21,4	-6,4 - 0,3
52 weken - baseline†	-14,8	-12,7	-2,1	24,2	-6,2 - 1,9

	Gebruikelijke zorg + paroxetine (n = 55)	Per-protocol (n = 133)		SD	95%-BI
		Gebruikelijke zorg (n = 78)	Gemiddeld verschil*		
Baseline-score	25,2	24,1			
6 weken - baseline†	-8,2	-6,5	-1,7	22,1	-5,5 - 2,1
13 weken - baseline†	-13,3	-8,7	-4,6	24,3	-8,9 - -0,3‡
26 weken - baseline†	-14,0	-9,3	-4,8	20,6	-8,5 - -1,0‡
52 weken - baseline†	-17,7	-12,5	-5,2	21,2	-9,2 - -1,2‡

* Een negatief gemiddeld verschil is een verschil in het voordeel van gebruikelijke zorg + paroxetine.

† Een negatieve score betekent een afname van de ernst van de symptomen.

‡ Het 95%-BI van het verschil ligt geheel links van nul; dit wijst op een statistisch significant verschil in het voordeel van gebruikelijke zorg + paroxetine.

GZplusAD en GZgeenAD (het 95%-BI van het verschil tussen de groepen lag geheel tussen de equivalentiemarges van -5 en 5). Equivalentie konden we evenwel niet aantonen bij 13, 26 en 52 weken follow-up.

Superioriteit van een van beide behandelingen konden we evenmin aantonen. In de intention-to-treat-analyse bestond op geen enkel moment een statistisch significant verschil tussen de groepen.

Protocolschendingen

Protocolschendingen kwamen vaker voor in de GZplusAD-groep (30 van de 85 patiënten), dan in de GZgeenAD-groep (18 van de 96 patiënten; $p < 0,02$). Additionele ggz-hulp bij 13 weken was

een significante voorspeller ($p < 0,01$) van protocolschending in de GZplusAD-groep (dus van het stoppen met het antidepressivum). Chronische ziekte ($p = 0,04$) en additionele ggz-hulp op de nulmeting ($p < 0,02$) waren voorspellers van protocolschending in de GZgeenAD-groep (dus van starten met een antidepressivum). Exploratieve analyses lieten zien dat patiënten met een voorkeur voor een behandeling zonder antidepressiva vaker het protocol schonden als ze waren toegewezen aan GZplusAD, dan als ze in GZgeenAD waren ingedeeld (aantal protocolschendingen 11/30 versus 5/39; $p = 0,02$). Patiënten zonder behandelvoorkeur lieten een vergelijkbaar resultaat zien (aantal schendingen 16/39 versus 5/38; $p < 0,01$). Patiënten die een voorkeur hadden voor een behandeling mét antidepressiva schonden vaker het protocol als ze waren toegewezen aan de GZgeenAD-groep, dan als ze in de GZplusAD-groep waren ingedeeld (aantal schendingen 8/19 versus 3/16; niet significant).

Om een indruk te krijgen van het effect dat een behandeling volgens het protocol had op de MADRS-scores, vergeleken we bij verschillende subgroepen de resultaten van de intention-to-treatanalyse met die van de per-protocolanalyse. De enige sub-

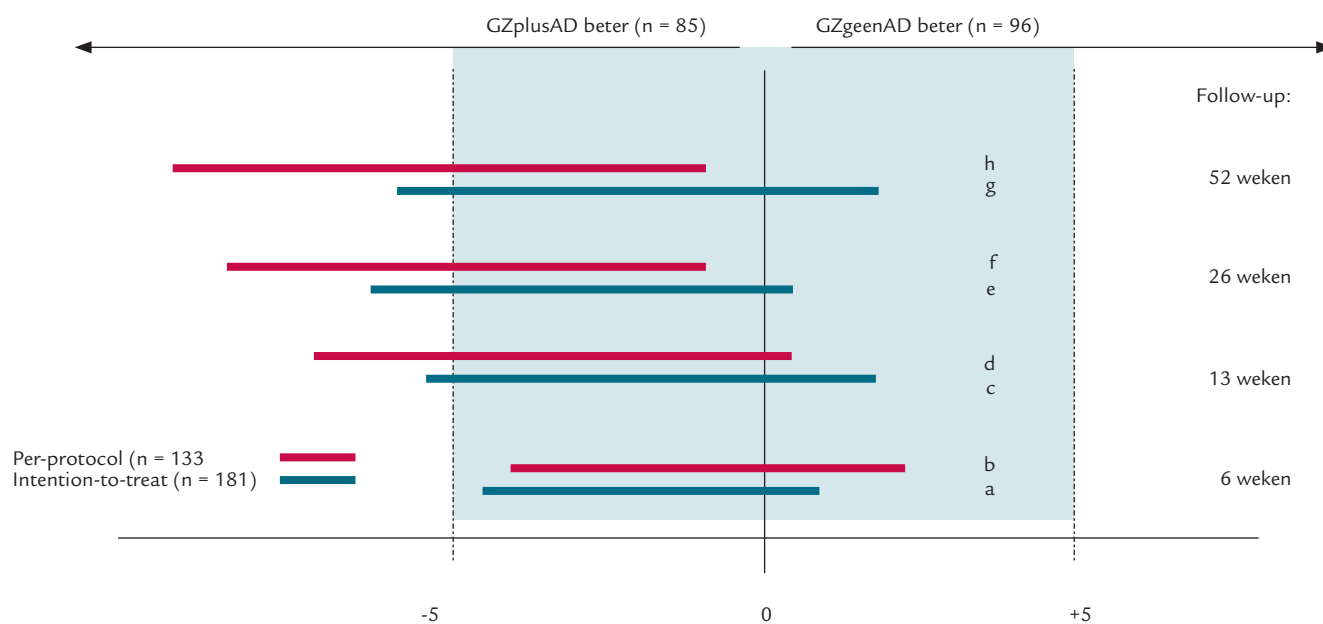
groep waarvoor we een duidelijk verschil vonden waren patiënten met een door de huisarts gediagnosticeerde lichte depressieve stoornis (in tegenstelling tot depressieve klachten). Deze patiënten hadden, wanneer ze waren toegewezen aan GZplusAD-groep, bij follow-up lagere gemiddelde MADRS-scores in de per-protocolanalyse (gemiddelde verschilscore -2,9 in de per-protocolanalyse versus 1,2 in de intention-to-treatanalyse).

Behandelvoorkeuren van patiënten

Exploratieve analyses lieten zien dat de behandelvoorkeur van de patiënt geassocieerd was met de MADRS-scores na 13 en 26 weken in de intention-to-treatanalyse.

Na 13 weken follow-up hadden patiënten die een voorkeur hadden

Figuur 2 Verschillen tussen de behandelgroepen in Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) scores, in relatie tot de equivalentiemarges



Schematische weergave. GZplusAD: gebruikelijke zorg plus antidepressivum; GZgeenAD: gebruikelijke zorg zonder antidepressivum. Horizontale balken geven tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI) aan. Het blauw gekleurde gebied geeft de equivalentiezone aan. Balken a en b: het 95%-BI ligt geheel tussen de equivalentiemarges van -5 en 5 punten verschil in MADRS-score; dit wijst op equivalentie van beide behandelingen. Balken f en h: het 95%-BI ligt geheel links van nul; er is sprake van een statistisch significant verschil in het voordeel van gebruikelijke zorg plus antidepressivum.

voor een van de twee behandelingen én die ook de behandeling van hun voorkeur hadden gekregen, lagere MADRS-scores. Wanneer zowel patiënten als huisartsen een voorkeur hadden voor GZgeenAD en dit ook de toegewezen behandeling was, werd het positieve effect nog sterker (gemiddelde score GZplusAD 15,3; SD 13,9 en GZgeenAD 12,1; SD 7,7 versus overall gemiddelde score GZplusAD 13,7; SD 11,1 en GZgeenAD 15,7; SD 12,3).

Bij 26 weken hadden patiënten met een voorkeur voor GZgeenAD die deze behandeling ook kregen lagere MADRS-scores (gemiddelde score GZplusAD 11,0; SD 11,4 en GZgeenAD 10,2; SD 9,4 versus overall gemiddelde score GZplusAD 11,3; SD 10,7 en GZgeenAD 14,0; SD 11,8). We vonden geen relatie tussen de behandelvoorkeur van patiënten en de MADRS-scores in de per-protocolanalyse.

Beschouwing

We deden een groot, pragmatisch gerandomiseerd equivalentie-onderzoek met 52 weken follow-up onder patiënten in de huisartsenpraktijk die depressieve klachten of een lichte depressieve stoornis hebben. We vergeleken gebruikelijke zorg plus antidepressiva (GZplusAD) met gebruikelijke zorg zonder antidepressiva (GZgeenAD). Onze hypothese was dat beide interventies klinisch even effectief waren, ofwel equivalent. Preciezer geformuleerd: we verwachtten geen meerwaarde van de toevoeging van een antidepressivum. De resultaten lieten na 6 weken behandeling equivalentie van GZplusAD en GZgeenAD zien, zowel in de intention-to-treatanalyse als in de per-protocolanalyse. Vanaf 13 weken kon equivalentie niet worden aangetoond. Daarom zou een van de twee behandelingen vanaf 13 weken effectiever kunnen zijn.

Wij onderzochten daarom in een volgende analyse of GZplusAD effectiever was dan GZgeenAD. We vonden geen statistisch significante verschillen tussen de behandelingen in de intention-to-treatanalyse. Kortom, we konden niet aantonen dat beide behandelingen vanaf 13 weken even effectief zijn, maar ook niet dat het antidepressivum wezenlijk iets toevoegde aan de gebruikelijke zorg zonder antidepressiva.

Zijn er geen aanwijzingen dat antidepressiva toch een toegevoegde waarde hebben vergeleken met gebruikelijke zorg alleen? *Figuur 2* visualiseert de resultaten van *tabel 2* en laat zien dat er gemiddeld kleine verschillen waren tussen de behandelingen, ten gunste van GZplusAD. In de per-protocolanalyse werden statistisch significante verschillen tussen de behandelgroepen gevonden na 26 en 52 weken follow-up. Ondanks het aanvankelijke gebrek aan toegevoegde waarde van antidepressiva werden de verschillen over de tijd dus groter en dat bleven ze tot de laatste vervolgeboordelingen na 52 weken follow-up, lang nadat de behandeling was beëindigd. Het is daarom onwaarschijnlijk dat we dit effect zuiver aan een placebo-effect van de antidepressiva kunnen toeschrijven. Deze resultaten moeten zorgvuldig worden gewogen, aangezien zij van de resultaten van de intention-to-treatanalyse verschillen en protocolschendingen vaker in de GZplusAD-groep voorkwamen.

Gezien de heterogeniteit van depressieve stoornissen kunnen sommige subgroepen mogelijk wél van antidepressiva profiteren. Wij vonden aanwijzingen dat in het bijzonder patiënten met een lichte depressieve stoornis (in plaats van depressieve klachten) van het toevoegen van antidepressiva kunnen profiteren.

Een recent literatuuroverzicht met betrekking tot de behandeling

van depressie in de eerste lijn concludeerde dat patiënten met een sterke behandelvoorkeur niet snel meedoen aan gerandomiseerd onderzoek als hun behandelvoorkeur niet wordt gehonoreerd, vooral als psychotherapie hun voorkeur heeft.²⁸ Wij vonden ook wat steun voor dit verschijnsel: vanwege de randomisatie verkozen 42 patiënten om niet met ons onderzoek mee te doen. Verder vonden wij dat protocolschending vaker in de GZplusAD-groep voorkwam. Patiënten die niet aan de behandeling van hun voorkeur werden toegewezen waren minder therapietrouw. Het betrof vooral patiënten die GZgeenAD verkozen of geen behandelvoorkeur hadden, maar die werden toegewezen aan GZplusAD.

Onze resultaten geven aan dat de behandelvoorkeur van de patiënt een positief effect heeft op het klinische resultaat, vooral voor patiënten die hun voorkeur gaven aan de GZgeenAD-groep en daaraan ook waren toegewezen. Het eerder genoemde literatuuroverzicht kon niet aantonen dat de behandelvoorkeur van de patiënt een voorspeller is van het klinische resultaat.

Ons onderzoek kent een aantal beperkingen. Het combineren van een pragmatisch en een equivalentieonderzoek blijkt moeilijk te zijn. Vergelijking van de niet-gecorrigeerde resultaten in *tabel 2* en de gecorrigeerde resultaten in *tabel 3* laat zien dat co-interventies de verschillen tussen de behandelgroepen hebben verkleind. Verder werd meer dan 25% van de patiënten niet volgens het protocol behandeld (*figuur 1*). Schendingen van het protocol verminderen het contrast tussen de behandelingen. Dit beschouwt men bij equivalentietrials algemeen als een probleem, omdat dit het risico vergroot dat men ten onrechte aanneemt dat er sprake is van equivalentie (type I-fout).^{27,29} Net als bij pragmatisch onderzoek zijn in de dagelijkse behandelpraktijk protocolschendingen niet te voorkomen. Protocolschendingen bepalen mede de effectiviteit van een interventie onder normale omstandigheden.

In de eerste lijn zijn er zeer weinig gecontroleerde trials uitgevoerd die de effectiviteit van antidepressiva bij lichte en ernstige depressieve stoornissen onderzoeken. De meeste zijn ontworpen om aan te tonen dat antidepressiva superieur zijn aan een placebo of een probleemoplossende behandeling.³⁰⁻³⁴ Geen van deze onderzoeken kon de superioriteit van antidepressiva aantonen. De resultaten suggereren dat het verstandig is dat huisartsen zich beraden op de vraag hoe liberaal ze moeten zijn met het voorschrijven van antidepressiva.³⁵ Ons onderzoek is het eerste equivalentieonderzoek naar de behandeling van depressie in de eerste lijn, terwijl de follow-up in ons onderzoek veel langer was dan in de meeste antidepressivaonderzoeken in de eerste lijn. Bovendien gaat het hier om een pragmatisch onderzoek, dat de normale klinische praktijk weerspiegelt, waardoor de generaliseerbaarheid groot is.

Conclusies

Gebruikelijke zorg aangevuld met het antidepressivum paroxetine (GZplusAD) was net zo effectief als alleen gebruikelijke zorg (GZgeenAD) tijdens de eerste zes weken van de behandeling, maar niet daarna. Wij vonden kleine verschillen in effectiviteit ten gunste van GZplusAD, maar superioriteit werd niet aangetoond.

Abstract

Hermens MLM, Van Hout HPJ, Terluin B, Adèr HJ, Penninx BWJH, Van Marwijk HWJ, Bosmans JE, Van Dyck R, De Haan M. Are antidepressants helpful in minor and mild-major depression? *Huisarts Wet* 2008;51(8):361-9.

Background Minor and mild-major depression are highly prevalent in primary care. There is insufficient evidence that antidepressants are effective in the treatment of minor and mild-major depression. We compared the effectiveness of usual primary care treatment, with or without antidepressants, in minor and mild-major depression.

Method We conducted a pragmatic randomised equivalence trial. Ninety-five GPs treated a total of 181 adult patients with minor or mild-major depression. Patients received the usual GP care with or without antidepressants (respectively UCandAD or UCnoAD). We compared the effectiveness of both types of treatment. The Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) was used to assess changes in severity of the depressive symptoms.

Results Equivalence of UCandAD and UCnoAD was demonstrated in the intention-to-treat analyses as well as the per-protocol analysis after 6 weeks only. No differences in effectiveness between treatment groups were found in the intention-to-treat analysis. Patients who were assigned to the treatment of their preference (in particular to UCnoAD), were more often compliant to the treatment protocol and had better clinical outcomes.

Conclusion UCandAD was as effective as UCnoAD over the first 6 weeks, but not after 13, 26 or 52 weeks. Superiority of either treatment could not be demonstrated at any time. Thus, the question as to whether antidepressants add clinical effectiveness to usual care given by the GP remains unanswered.

Wij kunnen alleen maar concluderen dat de vraag 'Voegen antidepressiva iets toe aan de gebruikelijke zorg (zonder antidepressiva)?' open blijft. Wij adviseren toekomstige onderzoekers om onderscheid te maken tussen subgroepen van patiënten die van antidepressiva kunnen profiteren. Tot die tijd zullen de huisarts en de patiënt de potentiële voordelen van het toevoegen van antidepressiva aan gebruikelijke zorg moeten afwegen tegen mogelijke nadelen, zoals bijwerkingen en afhankelijkheid.

Literatuur

- 1 Katon W, Schulberg H. Epidemiology of depression in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 1992;14:237-47.
- 2 Ackermann RT, Williams JW. Rational treatment choices for non-major depressions in primary care: an evidence-based review. *J Gen Intern Med* 2002;17:293-301.
- 3 Doogan DP, Langdon CJ. A double-blind, placebo-controlled comparison of sertraline and dothiepin in the treatment of major depression in general practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:95-100.
- 4 Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, et al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:971-982.
- 5 Middleton H, Shaw I, Hull S, Feder G. NICE guidelines for the management of depression. *BMJ* 2005;330:267-8.

- 6 National Institute for Health and Clinical Excellence. CG23 Depression – NICE guideline 2004: Management of depression in primary and secondary care. [<http://www.nice.org.uk/CG023NICEguideline>]
- 7 Oxman TE, Sengupta A. Treatment of minor depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10:256-64.
- 8 De Waal MW, Stolk J, Van Marwijk HW, Springer MP. Voorschrijven van antidepressiva in de huisartsenpraktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:2131-4.
- 9 Spies T, Mokkink H, De Vries Robbé P, Grol R. Huisarts kiest vaak voor antidepressiva onafhankelijk van de ernst van de depressie. *Huisarts Wet* 2004;47:364-7.
- 10 University of Michigan Health System (UMHS). Depression guideline (revised, 2005). [<http://cme.med.umich.edu/pdf/guideline/depression04.pdf>]
- 11 American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2000;157(Suppl 4):1-45.
- 12 Van Marwijk HWJ, Grundmeijer HGLM, Brueren MM, Sigling HOHJ, Stolk J, Van Gelderen MG, et al. NHG-Standaard Depressie. *Huisarts Wet* 1994;37:482-90.
- 13 Van Marwijk HW, Bijl D, Adèr HJ, De Haan M. Antidepressant prescription for depression in general practice in The Netherlands. *Pharm World Sci* 2001;23:46-9.
- 14 Hermens MLM, Van Hout HPI, Terluin B, Adèr HJ, De Haan M. Het belang van equivalentieonderzoek om de waarde van behandelingen aan te tonen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;44:2162-6.
- 15 World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Postgrad Med* 2002;48:206-8.
- 16 APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- 17 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.
- 18 Brugha TS, Cragg D. The list of threatening experiences: the reliability and validity of a brief life events questionnaire. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:77-81.
- 19 Costa PP Jr, McCrae RR. Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and the Five Factor Inventory (NEO FFI): Professional Manual. Odessa, FL, USA: Psychological Assessment Resources Inc., 1992.
- 20 Andrews G, Peters L. The CIDI-Auto: a Computerised Diagnostic Interview for Psychiatry. New York: World Health Organization Collaborating Centre for Mental Health and Substance Abuse, 2001.
- 21 Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
- 22 Hermens MLM, Adèr HJ, Van Hout HP, Terluin B, Van Dyck R, De Haan M. Administering the MADRS by telephone or face-to-face: a validity study. *Ann Gen Psychiatry* 2006;5:3.
- 23 Malt UF, Robak OH, Madsbu HP, Bakke O, Loeb M. The Norwegian naturalistic treatment study of depression in general practice (NORDEP)-I: randomised double blind study. *BMJ* 1999;318:1180-4.
- 24 Cohen J. Statistical power analyses for the behavioral sciences, 2nd edn. Hillsdale, NJ, USA: Lawrence Erlbaum, 1988.
- 25 Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebbutt AF. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *BMJ* 1996;313:36-9.
- 26 Rasbash J, Browne W, Goldstein H, Yang M, Woodhouse G, Healy M. A User's Guide to MLwiN (Second Edition). London: Institute of Education, 2000.
- 27 Hauck W, Anderson S. Some issues in the design and analysis of equivalence trials. *Drug Inf J* 1999;33:109-18.
- 28 Van Schaik DJ, Klijn AF, Van Hout HP, Van Marwijk HW, Beekman AT, De Haan M, et al. Patients' preferences in the treatment of depressive disorder in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26:184-9.
- 29 Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006;295:1152-60.
- 30 Barrett JE, Williams JW Jr, Oxman TE, Frank E, Katon W, Sullivan M, et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: a randomized trial in patients aged 18 to 59 years. *J Fam Pract* 2001;50:405-12.
- 31 Paykel ES, Hollyman JA, Freeling P, Sedgwick P. Predictors of therapeutic benefit from amitriptyline in mild depression: a general practice placebo-controlled trial. *J Affect Disord* 1988;14:83-95.
- 32 Bedi N, Chilvers C, Churchill R, Dewey M, Duggan C, Fielding K, et al. Assessing effectiveness of treatment of depression in primary care. Partially randomised preference trial. *Br J Psychiatry* 2000;177:312-8.
- 33 Chilvers C, Dewey M, Fielding K, Gretton V, Miller P, Palmer B, et al. Antidepressant drugs and generic counseling for treatment of major depression in primary care: randomised trial with patient preference arms. *BMJ* 2001;322:772-5.
- 34 Mynors-Wallis LM, Gath DH, Day A, Baker F. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. *BMJ* 2000;320:26-30.
- 35 Van Marwijk H. 'A catalogue of biases': the need for a European perspective on antidepressants' evidence in general practice. *Eur J Gen Pract* 2006;12:98-9.

Intermezzo

Stress

Ze zeggen dat spanningshoofdpijn door stress komt. Dokters dachten dat, de mensen dachten dat; vandaar de naam. Dokters dachten dat omdat ze geen betere verklaring hadden. Vroeger schoven dokters alles wat ze niet snapt onder het hoofdstuk spanningen, zoals de pastoor al het onbegrijpelijke onder de voorzienigheid schoof. Nu weten we beter. Mensen met en zonder gewone hoofdpijn, want zo noem ik het nu, hebben gemiddeld evenveel stress. Spanningshoofdpijn is dus een verkeerd woord. Het blijkt dat gewone hoofdpijn samenhangt met hoe je omgaat met stress, met tegenwind. Een goed zeiler moppert niet als de wind wegvalt, of aantrekt. Reef de zeilen op tijd, of laat je des-

noods voor de wind wegwaaien als het stormt. Laveer kruisend tegen de wind als de wind draait. Tegen de wind in gaat niet. Maar hou het tuig en het want heel. Het is jouw schip, jij stuurt, niet de wind. Accepteer de wind zoals deze is en reageer slim, met je zeilkunst. Net zoals met spanningen in het leven. Wie mopperend, wanhopig of tobkend op spanningen reageert, wie uitsluitend als slachtoffer reageert, die heeft meer hoofdpijn. Niet de tegenwind in het leven maakt je pijnlijk ongelukkig, maar je zeilkunsten. Levenskunst dus.

Nico van Duijn