



Gegeneraliseerde angststoornis: SSRI's en SNRI's bevestigd als eerstekeusmedicatie ondanks verhoogd risico van ongewenste effecten

Referentie

Kopcalic K, Arcaro J, Pinto A, et al. Antidepressants versus placebo for generalised anxiety disorder (GAD). Cochrane Database Syst Rev 2025, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD012942.pub2

Duiding

Ryan Tock, MSc. Infirmières.
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Zijn antidepressiva bij volwassenen met een gegeneraliseerde angststoornis werkzaam, aanvaardbaar en veilig ten opzichte van placebo voor het verminderen van angstsymptomen?

Achtergrond

Sciensano vermeldt in zijn rapport van 2018 een prevalentie van angststoornissen van 11,2% in de Belgische bevolking van 15 jaar en ouder (1). De bevolkingsgroepen die het meeste risico lopen in België zijn vrouwen, jongeren, personen met een laag opleidingsniveau en mensen die geïsoleerd leven. Deze hoge prevalentie illustreert het belang van de problematiek van angststoornissen in de volksgezondheid. Een gegeneraliseerde angststoornis (GAS) wordt gedefinieerd als aanhoudend en excessief piekeren over alledaagse dingen, gepaard gaande met symptomen zoals agitatie, vermoeidheid, prikkelbaarheid, spierspanning en slaapstoornissen, wat leidt tot onrust of significante beperkingen in het functioneren (2). Als medicamenteuze behandeling van angststoornissen zijn selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine- en noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) eerste keus. Het is aanbevolen om antidepressiva 6 tot 12 maanden te gebruiken om het risico van herval te verminderen (3). Minerva besprak een systematische review waaruit bleek dat het afbouwen van antidepressiva binnen een jaar het risico van terugval verhoogt (4). Omdat er geen voordeel na een jaar is aangetoond, wordt na een jaar een geleidelijke afbouw gedurende 1 tot 2 maanden aanbevolen, met waakzaamheid voor ontwenningssymptomen op korte termijn en tekenen van herval op lange termijn (5). Een Cochrane systematische review met meta-analyse vergeleek de werkzaamheid van antidepressiva met placebo voor de behandeling van gegeneraliseerde angststoornis (GAS) (6).

Samenvatting

Methodologie

Cochrane systematische review met meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Register of Common Mental Disorders (CCMD), CENTRAL (Cochrane Library), MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid), PsycINFO (Ovid)
- registers van klinische studies (ClinicalTrials.gov en WHO ICTRP)
- aanvullende zoekacties in referentielijsten van eerdere studies en reviews
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) en cluster-RCT's, die los van de context deelnemers randomiseerden in een groep die een antidepressivum in monotherapie kreeg en een groep die placebo kreeg
- exclusiecriteria:
 - studies die antidepressiva combineerden met andere actieve behandelingen (benzodiazepines, antipsychotica, psychotherapie, enzovoort)
 - crossover RCT's en studies naar herhalpreventie
- in totaal werden 37 unieke RCT's geïncludeerd; van de geïncludeerde studies werd er 1 uitgevoerd in China, 15 in de Verenigde Staten, 1 in het Verenigd Koninkrijk, 1 in Griekenland en 1 in Japan, 14 waren multinational en bij 4 was dit niet gespecificeerd; wat betreft de zorgsetting: 28 studies hadden betrekking op ambulante patiënten, 2 op ambulante patiënten in de eerste lijn en de psychiatrie, 2 op patiënten uitsluitend in de eerste lijn, 1 op vrijwilligers, terwijl 4 studies de setting niet specificerden; de steekproefgrootte varieerde van 28 tot 781 deelnemers; alle studies werden in het Engels gepubliceerd; studieduur varieerde van 4 tot 28 weken.

Bestudeerde populatie

- volwassenen (≥ 18 jaar), primaire diagnose GAS
- diagnose volgens DSM-criteria (DSM-III, DSM-IV, DSM-5) of ICD (ICD-9, ICD-10)
- psychiatrische comorbiditeiten mochten aanwezig zijn op voorwaarde dat GAS de hoofddiagnose was
- exclusie wanneer ernstige medische comorbiditeit aanwezig was
- in totaal 12 226 deelnemers.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - respons op de behandeling: vermindering $\geq 50\%$ van de totale score op een gevalideerde angstschaal (meestal **HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale**)
 - aanvaardbaarheid van de behandeling: percentage patiënten dat om welke reden dan ook afhaakt
- secundaire uitkomstmaten:
 - remissiepercentage (volgens criteria gedefinieerd door de auteurs van de studie)
 - stopzetting wegens gebrek aan werkzaamheid
 - stopzetting wegens ongewenste effecten
 - verandering in angstscores (HAM-A of andere gevalideerde schaal)
 - gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (gevalideerde instrumenten zoals SF-36, EQ-5D)
- gepoolde relatieve risico's (RR) voor dichotome uitkomsten en gemiddelde verschillen (MD) of gestandaardiseerde gemiddelde verschillen in (SMD) (afhankelijk van de homogeniteit van de schalen) voor continue uitkomsten; voor de meta-analyse maakte men voornamelijk gebruik van een random-effectsmodel (fixed-effects in sensitiviteitsanalyses); intention-to-treatanalyse en berekening van NNT/NNH.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:

Uitkomstmaat	Vergelijking	Uitkomst	95% BI	Aantal studies/ deelnemers	Bewijskracht
Respons ($\geq 50\%$ HAM-A)	Antidepressiva versus placebo	RR van 1,41	1,29 tot 1,55	20 RCT's / 7 267	Hoge zekerheid

Uitkomstmaat	Vergelijking	Uitkomst	95% BI	Aantal studies/ deelnemers	Bewijskracht
Aanvaardbaarheid (uitval door alle oorzaken)	Antidepressiva versus placebo	RR van 1,03	0,93 tot 1,14	33 RCT's/ 11 294	Hoge zekerheid

- secundaire uitkomstmaten:
 - stopzetting wegens gebrek aan werkzaamheid: RR 0,41 met 95% BI van 0,33 tot 0,50 (29 RCT's; 11 007 deelnemers; hoge zekerheid)
 - stopzetting wegens ongewenste effecten: RR 2,18 met 95% BI van 1,81 tot 2,61 (32 RCT's; 11 793 deelnemers; hoge zekerheid); slaperigheid was het meest voorkomende ongewenste effect (RR 2,30 met 95% BI van 1,91 tot 2,77)
 - kwaliteit van leven: weinig en heterogene resultaten; 4 studies toonden een bescheiden voordeel (MD $\approx$ +6,5 punten op de **Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire**).

Besluit van de auteurs

Deze review vult de toenemende literatuur aan over het gebruik van antidepressiva in de behandeling van gegeneraliseerde angststoornis (GAS). We hebben een groot vertrouwen dat antidepressiva effectiever zijn dan placebo in het verbeteren van de behandelrespons en dat ze evengoed aanvaard worden als placebo. Vergeleken met placebo, vielen er in de antidepressivagroep minder deelnemers uit vanwege een gebrek aan werkzaamheid en vielen er meer deelnemers uit vanwege ongewenste effecten. We hebben zeer veel vertrouwen in dit bewijs. Deze review identificeerde een aantal belangrijke hiaten in de literatuur over het gebruik van antidepressiva voor GAS. Deze kunnen richting geven aan toekomstig onderzoek. Toekomstige studies zouden transparanter mogen zijn in het beschrijven van de methodologie en de resultaten. Ook zouden toekomstige reviews mensen met comorbiditeiten kunnen includeren en andere bronnen van heterogeniteit kunnen exploreren.

Financiering van de studie

Cochrane review, gefinancierd en gepubliceerd door de Cochrane Collaboration.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs rapporteren geen belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

In deze systematische review is de standaard Cochrane-methodologie toegepast: dubbel onafhankelijke selectie van studies, dubbel onafhankelijke extractie van gegevens en tussenkomst door een derde auteur in geval van onenigheid, wat de betrouwbaarheid van het proces versterkt. Het risico van bias van de geïncludeerde studies werd beoordeeld met behulp van de Cochrane RoB 1.0-tool, hetgeen meer transparantie en methodologische nauwkeurigheid garandeert. De analyse maakte ook gebruik van de GRADE-methode om de zekerheid van het bewijs te beoordelen. Daardoor konden de resultaten helder worden gerangschikt naar kwaliteit. De inclusiecriteria waren nauwkeurig gedefinieerd, wat bijdroeg aan een beperking van de klinische heterogeniteit. De geraadpleegde databanken waren talrijk en exhaustief (CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO, trialregisters), zonder taal- of landbeperkingen, waardoor het risico van publicatiebias werd beperkt. Tot slot liet het gebruik van een random-effectsmodel voor de meta-analyses toe om beter rekening te houden met heterogeniteit tussen de studies.

Beoordeling van de resultaten

De resultaten van deze review tonen, met een hoge zekerheid van bewijs, aan dat antidepressiva (voornamelijk SSRI's en SNRI's) effectiever zijn dan placebo om klinische respons te bereiken (reductie $\geq 50\%$ in HAM-A-score). Dit voordeel is statistisch robuust en klinisch relevant. De globale aanvaardbaarheid verschilde niet van placebo, maar stopzetting als gevolg van ongewenste effecten kwam significant meer voor met antidepressiva. Dat wijst op een delicaat evenwicht tussen klinisch voordeel en tolerantie. Wat de externe validiteit betreft, moeten we opmerken dat de deelnemers aan de studies volwassenen waren met matige tot ernstige GAS, zonder ernstige medische comorbiditeiten. De conclusies zijn dus voornamelijk van toepassing op deze populatie en zijn minder goed te extrapoleren naar patiënten met frailty en polypathologie. Daarnaast beperkt de relatief korte duur van de studies (4 tot 28 weken) de reikwijdte van de conclusies met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid op lange termijn. En dat terwijl antidepressiva in de klinische praktijk doorgaans voor een langere periode worden voorgeschreven. Het is ook belangrijk om erop te wijzen dat sommige nieuwere antidepressiva (vilazodon, vortioxetine) zelden onderzocht zijn. Niettegenstaande de resultaten voor SSRI's en SNRI's wel robuust zijn, kunnen we dus geen besluiten trekken over het effect van deze nieuwe moleculen. De verschillende schalen die werden gebruikt om angst te meten, kunnen variëren in de manier waarop ze het effect inschatten, maar de consistente resultaten van de verschillende medicijnklassen versterken wel de zekerheid van het bewijs. Hoewel de meeste studies werden uitgevoerd in een ambulante setting, worden er weinig details gegeven over de zorgverleners die betrokken waren bij de behandeling. De aanwezigheid van enkele studies uitgevoerd in de eerstelijnszorg (alleen of gecombineerd met psychiatrie) maken de resultaten in zekere mate extrapol eerbaar naar de huisartsenpraktijk. Voorzichtigheid bij extrapolatie blijft echter aangewezen, aangezien patiënten in de eerstelijnszorg vaak comorbiditeiten hebben en minder intensief worden opgevolgd dan in specialistische protocollen. Op basis van de beschreven interventies lijkt het dan ook aangewezen om in de Belgische eerstelijnszorg rekening te houden met organisatorische beperkingen en met de noodzaak van een zorgvuldige opvolging om ongewenste effecten en dosisaanpassingen te kunnen beheren.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De American Family Physician (AFP, 2022) beveelt voor de aanpak van gegeneraliseerde angststoornis cognitieve gedragstherapie (CGT) aan als eerste psychotherapeutische interventie (2). Qua medicatie worden selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine- en noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) beschouwd als voorkeuropties. Het is aanbevolen om een behandeling met antidepressiva gedurende 6 tot 12 maanden voort te zetten om het risico van herval te beperken. De American Family Physician benadrukt ook dat een combinatie van psychotherapie en medicatie op lange termijn effectiever is dan een van beide benaderingen alleen.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse, van goede methodologische kwaliteit, toont aan dat antidepressiva (voornamelijk SSRI's en SNRI's) bij volwassenen met gegeneraliseerde angststoornis effectiever zijn dan placebo voor het bereiken van een klinische respons. En dat met een vergelijkbare globale aanvaardbaarheid, maar anderzijds ook met een verhoogd risico van ongewenste effecten. Deze systematische review is gebaseerd op een groot aantal RCT's, van korte duur met ondervertegenwoordiging van enkele nieuwere antidepressiva. Dat beperkt de generaliseerbaarheid van de resultaten op lange termijn en naar alle beschikbare moleculen, en benadrukt de noodzaak van verder onderzoek met nieuwe moleculen.

Referenties

1. Sciensano. Geestelijke en sociale gezondheid: Angst en depressie. Health Status Report; 25/11/2024. Beschikbaar op: Naar een gezond België. Url: <https://www.gezondbelgie.be/nl/gezondheidstoestand/geestelijke-en-sociale-gezondheid/angst-en-depressie>
2. DeGeorge KC, Grover M, Streeter GS. Generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *Am Fam Physician* 2022;106:157-64.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. NICE Clinical guideline (CG113). Published: 2011. Last updated: 2020.
4. Catthoor K. Stoppen met antidepressiva bij patiënten met verschillende vormen van angststoornis leidt tot herval? *Minerva Duiding* 15/10/2018.
5. Batelaan NM, Bosman RC, Muntingh A, et al. Risk of relapse after antidepressant discontinuation in anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, and post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis of relapse prevention trials. *BMJ* 2017;358:j3927. DOI: 10.1136/bmj.j3927
6. Kopcalic K, Arcaro J, Pinto A, et al. Antidepressants versus placebo for generalised anxiety disorder (GAD). *Cochrane Database Syst Rev* 2025, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD012942.pub2