

Antidepressiva verminderen het risico van herval maar succesvol stoppen is wel mogelijk

Referentie

Lewis G, Marston L, Duffy L, et al. Maintenance or discontinuation of antidepressants in primary care. *N Engl J Med* 2021;385:1257-67. DOI: 10.1056/NEJMoa2106356

Duiding

Ellen Van Leeuwen, Klinische Farmacologie, Vakgroep Fundamentele en Toegepaste Medische Wetenschappen, en Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent en Thierry Christiaens, Klinische Farmacologie, Vakgroep Fundamentele en Toegepaste Medische Wetenschappen, UGent
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is de kans op herval van depressie wanneer antidepressiva afgebouwd in plaats van verder ingenomen worden bij eerstelijnspatiënten die langdurig antidepressiva gebruiken?

Achtergrond

Als antidepressiva bij depressie nodig zijn, bevelen richtlijnen aan om herval te voorkomen door de behandeling verder te zetten tot 6 maanden en bij hoog risico van herval tot 2 jaar na verbetering van de klachten (1-3). Steeds meer patiënten die zich goed voelen gebruiken antidepressiva echter veel langer dan aanbevolen, tot zelfs jarenlang, zonder duidelijke indicatie. Dit langdurig gebruik is een belangrijke reden voor de toenemende consumptie van antidepressiva. Voor patiënten die zich goed voelen is angst voor herval een belangrijke reden om het antidepressiva niet af te bouwen (4). In een recente Cochrane systematische review over de werkzaamheid en de veiligheid van verschillende methodes om langdurig gebruik van antidepressiva te stoppen kon men geen harde conclusies trekken wegens de methodologische beperkingen van de geïncludeerde studies (5). Een belangrijke beperking is dat de studies geen onderscheid maakten tussen onttrekkingsverschijnselen en de symptomen die bij een herval van depressie horen. Ook vonden bijna alle studies die het effect van stoppen onderzochten plaats bij patiënten met 2 of meer depressieve episodes en in een gespecialiseerde (psychiatrische) setting. Er is een groot gebrek aan studies in de huisartspraktijk niettegenstaande antidepressiva daar het vaakst voorgeschreven worden (6).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 478 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 54 jaar, 73% vrouwen, gerekruteerd in 150 huisartspraktijken in Engeland, met minstens 2 vroegere episodes van depressie (90% had reeds ≥ 3 depressies doorgemaakt) of met minstens 2 jaar gebruik van een standaarddosis sertraline (100 mg), fluoxetine (20 mg), citalopram (20 mg) of mirtazapine (30 mg) (70% gebruikte gedurende ≥ 3 jaar een antidepressivum), die van hun huidige episode van depressie hersteld waren en zich stabiel genoeg voelden om te stoppen met antidepressiva
- exclusie van (1) patiënten met depressieve klachten, (2) patiënten met een bipolaire stoornis, psychose of dementie, (3) zwangerschap/borstvoeding, (4) patiënten met onvoldoende kennis van het Engels, (5) patiënten die andere antidepressiva of niet de standaarddosis van de hoger vermelde antidepressiva innamen.

Studieopzet

Dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met twee groepen:

- interventiegroep (n=240) bouwde het antidepressivum af in 2 stappen over 8 weken (eerst -50%, dan -25% en tot slot stop) met vervanging van het antidepressivum door placebo
- controlegroep (n=238) gebruikte hetzelfde antidepressivum met dezelfde dosis verder.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: optreden van een depressieve episode binnen het jaar na het stoppen van het antidepressivum; depressie werd gedefinieerd als de aanwezigheid van sombere stemming en verlies van interesse/plezier in de afgelopen twee weken + minstens 1 ander symptoom wijzend op depressie (depressieve gedachten waaronder zelfmoordgedachten, moeheid, concentratieverlies of slaapstoornissen)
- secundaire uitkomstmaten: depressieve en angstklachten, ongewenste effecten van antidepressiva, onttrekkingsverschijnselen, fysieke en mentale gezondheidstoestand, en globale stemming, na 12, 26, 39 en 52 weken.
- intention-to-treatanalyse en per-protocolanalyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: terugkeer van depressie binnen het jaar zag men bij 56% van de patiënten die het antidepressivum stopten versus bij 39% van de patiënten die het antidepressivum voortzetten (HR 2,06 met 95% BI van 1,56 tot 2,70; $p < 0,001$)
- secundaire uitkomsten:
 - na 52 weken geen verschil tussen beide groepen in depressieve en angstklachten, ongewenste effecten, onttrekkingsverschijnselen, fysieke en mentale gezondheidstoestand en globale stemming
 - na 12 weken waren er iets meer depressieve klachten in de groep die het antidepressivum gestopt had in vergelijking met de groep die het antidepressivum had verdergezet, maar het verschil in **PHQ-9 score** tussen beide groepen was klein (6,3 (SD 5,1) in de stopgroep versus 4,1 (SD 3,8) in de controlegroep met een gemiddeld verschil van 2,2 (met 95% BI van 1,5 tot 2,8))
 - het aantal nieuwe of verslechterde onttrekkingsverschijnselen bij patiënten die het antidepressivum stopten was het hoogst na 12 weken (de **Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms (DESS)-score** bedroeg toen 3,1 (SD 3,5) in de interventiegroep versus 1,3 (SD 2,4) in de controlegroep (met een gemiddeld verschil van 1,9 (met 95% BI van 1,5 tot 2,3); deze score nam geleidelijk aan af maar bleef significant hoger in de stopgroep na 26 en 39 weken om uiteindelijk na 52 weken op hetzelfde niveau te komen.

Besluit van de auteurs

Bij patiënten in de eerste lijn die zich goed genoeg voelden om te stoppen met antidepressiva had de groep die stopte met antidepressiva na 52 weken een hoger risico van herval van depressie dan de groep die de bestaande behandeling verderzette.

Financiering van de studie

National Institute for Health Research

Belangenvermenging van de auteurs

Geen belangenvermenging vermeld.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het betreft hier een methodologisch goed opgezette gerandomiseerde gecontroleerde studie bij patiënten in de eerste lijn. De basiskennmerken van de patiënten in beide studie-armen waren vergelijkbaar, wat een argument is om te stellen dat het randomiseringsproces correct verlopen is. Om de doeltreffendheid van de blinding na te gaan – wat we op zich als zeer positief beoordelen – werd de patiënten gevraagd om te raden aan welke groep ze waren toegewezen. Ondanks identieke capsules en verpakkingen is de kans op **performance bias** reëel want 71% (162/228) van de patiënten in de interventiegroep tegenover 47% (108/232) in de controlegroep raadde correct hun randomisatiegroep vóór de blinding werd opgeheven. Dit suggereert dat patiënten hun toewijzing

aan de placebogroep goed konden inschatten, mogelijk wegens het ervaren van onttrekkingsverschijnselen of een terugkeer van de depressieve klachten. Dit kan de uitkomst beïnvloed hebben. De gedachte bij patiënten dat ze zouden kunnen verslechteren kan bijgedragen hebben tot een werkelijke verslechtering en uiteindelijk tot een herval van depressie. Mogelijk verklaart dit ook de hoge studieuitval in de interventiegroep.

Interpretatie van de resultaten

Op basis van het absolute verschil in herval (primaire uitkomstmaat) kunnen we berekenen dat er van de 6 patiënten die stoppen met het innemen van antidepressiva na 1 jaar één patiënt hervalt, die niet zou hervallen zijn indien hij of zij antidepressiva was blijven innemen (NNH 6 met 95% BI van 3 tot 19). Anderzijds moet ook gezegd worden dat een langdurige behandeling met antidepressiva geen garantie biedt om herval te voorkomen. Zo zagen we na 1 jaar toch nog een herval van 39% voor patiënten die antidepressiva voort innamen. Dit illustreert dat deze studie patiënten includeerde met een hoog risico van herval. In deze hoogrisicogroep is echter bewezen dat psychotherapie als alternatief voor antidepressiva het risico van herval kan verkleinen (7,8).

Er zijn echter een aantal factoren die de externe validiteit van de studie beperken:

- Ten eerste: Hoewel de studie werd uitgevoerd in de eerste lijn, includeerde men niet de typische patiënt met langdurig gebruik van antidepressiva in de huisartspraktijk. Meer dan 90% van de patiënten in de studie had immers een voorgeschiedenis van 3 of meer depressieve episodes, terwijl we weten dat de meerderheid van de patiënten met langdurig gebruik van antidepressiva in de huisartspraktijk geen of één vroegere depressie doormaakt. Dat maakt dat het risico van herval kleiner is in de huisartspraktijk dan in de bestudeerde populatie van deze studie (2,9). Daarom blijft het ook na deze studie onduidelijk hoe groot het effect is van het stoppen van langdurig gebruik van antidepressiva in de grote groep van patiënten met geen of één vroeger doorgemaakte depressie.
- Ten tweede: Van de 23 553 uitgenodigde patiënten met langdurig gebruik van antidepressiva reageerden slechts 1 466 (of 6%) positief op de uitnodigingsbrief en van deze fractie vond de huisarts minder dan de helft (n=666 patiënten of 41%) geschikt voor deelname. Van deze groep stemden uiteindelijk 478 patiënten (of 2% van alle uitgenodigden) in met studiedeelname. Het is dus mogelijk dat men patiënten selecteerde die eerder positief stonden tegenover het stoppen van antidepressiva. Als gevolg van deze selectiebias kan het succes van stoppen in werkelijkheid nog lager liggen dan in dit onderzoek. Het is ook opmerkelijk dat 20% van het aantal uitgenodigde patiënten moeite deed om expliciet 'nee' te antwoorden op de uitnodigingsbrief. De moeizame rekrutering voor studies die onderzoek doen naar het stoppen van antidepressiva is niet nieuw en illustreert ook de moeilijkheden die men in de praktijk ondervindt om patiënten te motiveren om te stoppen met antidepressiva. Ook zien we bij degenen die uiteindelijk wel deelnamen aan de studie een relatief grote uitval in beide studiegroepen. Dit kan te wijten zijn aan de interventie, maar het is ook goed denkbaar dat naast de belasting voor de patiënt door de interventie (zoals het invullen van lange vragenlijsten) ook de 'angst' om te hervallen hierin een rol speelde.
- Ten derde: Het is positief dat de studie onttrekkingsverschijnselen rapporteerde. Recente gegevens tonen dat deze frequenter optreden, ernstiger kunnen zijn en veel langer aanhouden dan voorheen gedacht (10). De afbouw in deze studie verliep in 2 stappen over 8 weken. Hoewel dit schema in overeenstemming was met de aanbevelingen op het moment dat de studie werd opgezet, bevelen de nieuwe internationale richtlijnen (2,3) aan om trager af te bouwen (over meerdere weken tot maanden) om het risico van onttrekkingsverschijnselen te beperken. Inmiddels weten we ook dat patiënten sterk verschillen in hun gevoeligheid om onttrekkingsverschijnselen te ervaren. De studie rapporteerde een piek van onttrekkingsverschijnselen op 12 weken, weliswaar met een grote standaarddeviatie. Het is dus mogelijk dat voor een deel van de patiënten het afbouwen over 8 weken te snel was en het ervaren van onttrekkingsverschijnselen enerzijds een reden was om vroegtijdig de studie te stoppen, maar anderzijds ook aanleiding gaf tot het zich slechter voelen wat bijdroeg tot het herval. Onttrekkingsverschijnselen overlappen immers met de

meeste domeinen van de depressieschaal die men in de studie gebruikte om depressie te detecteren. Daardoor is het ook mogelijk dat onttrekkingsverschijnselen bijgedragen hebben tot hogere scores op de depressieschaal en dus (ten onrechte) tot een hoger herhaalpercentage in de groep van patiënten die het antidepressivum stopte. Het is jammer dat de auteurs geen poging gedaan hebben om bij de analyse rekening te houden met deze overlap tussen onttrekkingsverschijnselen en tekenen van depressie. In dit verband is het enerzijds wel goed dat de auteurs venlafaxine en paroxetine, antidepressiva met korte halfwaardetijd, en dus een hoger risico van onttrekkingsverschijnselen, hebben uitgesloten, maar anderzijds bestaat dit risico ook voor de andere bestudeerde antidepressiva (sertraline en mirtazapine), die eveneens een korte halfwaardetijd hebben en zelfs ook voor fluoxetine, met zeer lange halfwaardetijd.

Wat zeggen de richtlijnen voor de praktijk?

Als antidepressiva bij depressie nodig zijn, adviseert de Belgische richtlijn Depressie het gebruik van antidepressiva minstens 6 maanden verder te zetten na een goede respons en ten minste 2 jaar bij personen met een verhoogd risico van herhaal (1). Deze aanbeveling is volledig in lijn met de NICE- en de NHG- richtlijn (2,3). Risicofactoren voor herhaal zijn patiënten met recidiverende depressie in het verleden, met restsymptomen, een voorgeschiedenis van ernstige depressie en patiënten waarbij herhaal met ernstige consequenties gepaard zou kunnen gaan. Zowel de NICE- als de NHG- richtlijn beveelt aan om over weken tot maanden af te bouwen, en de snelheid van het afbouwproces samen met de patiënt te bepalen en rekening te houden met de vlotheid van het afbouwproces (2,3). Uitleg over mogelijke onttrekkingsverschijnselen tijdens afbouwen is altijd aangewezen, zowel bij de opstart als bij de afbouw van antidepressiva. Bij het optreden van (ernstige) onttrekkingsverschijnselen raadt men aan om terug te keren naar de laagste dosis zonder onttrekkingsverschijnselen, en te kiezen voor een afbouw vanaf deze dosis met een meer geleidelijk afbouwschema qua doseringsstappen en tempo.

Besluit van Minerva

Uit deze methodologisch goed uitgevoerde dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie bij eerstelijnspatiënten, blijkt dat bij personen met recidiverende depressie 56% binnen het jaar hervalt na het stoppen van hun antidepressivum in vergelijking met een herhaal van 39% bij patiënten die hun antidepressivum verderzetten (wat neerkomt op een NNH van 6 voor stoppen). De studieresultaten zijn niet volledig extrapoleerbaar naar de huisartspraktijk omdat de meeste langdurige gebruikers van antidepressiva in de eerste lijn slechts één of zelfs geen vroegere depressie doormaakte, in tegenstelling tot de hoge recidiefkans in de studiepopulatie. Over het stoppen van antidepressiva is er nood aan studies bij patiënten met lichtere depressieve beelden, alsook over het effect van tragere afbouwschema's.

Referenties: zie website