

# Preventie van recidief depressie: antidepressiva of sequentiële psychologische interventies?

## Referentie

Breedvelt J, Warren F, Segal Z, et al. Continuation of antidepressants vs sequential psychological interventions to prevent relapse in depression. An individual participant data meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78:868-75. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0823

## Duiding

Justine Diehl, médecin de santé publique et médecine sociale  
Geen belangenconflict met het onderwerp.

## Klinische vraag

Kunnen sequentiële mindfulness-based psychologische interventies (MBCT) tijdens het afbouwen van antidepressiva even effectief een recidief depressie voorkomen als de verderzetting van het antidepressivum aan een constante dosis op lange termijn?

## Achtergrond

Een recidief depressie is zeer frequent: ongeveer 50% na een eerste episode, 70% na een tweede en 90% na een derde (1). De term 'kindling' (naar de hypothese van RM. Post) wordt gebruikt om de kwetsbaarheid te beschrijven die toeneemt naarmate de episodische opstapelen, waarbij steeds kleinere triggers volstaan (2). Om dit fenomeen tegen te gaan, wordt gewoonlijk een langdurige behandeling met antidepressiva voorgeschreven. Dit is vandaag de dag de meest gebruikelijke strategie om herval te voorkomen ('hervalpreventie') (3).

Hoewel de termen 'herval' en 'recidief' vaak door elkaar worden gebruikt, is het interessant om even stil te staan bij de definitie. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen (1):

- herval: het opnieuw optreden van symptomen die aan alle criteria van een acute depressieve episode voldoen, en dit tijdens de remissiefase, dat wil zeggen, vóór het herstel; de term 'herstel' is trouwens nogal vaag, en slaat op de periode na zes tot negen maanden remissie
- recidief (of recidief-episode): een authentieke nieuwe episode die begint nadat de persoon als genezen is beschouwd, dat wil zeggen, na zes tot negen maanden remissie volgend op de vorige depressieve episode.

De auteurs lijken hier vooral te focussen op het laatste, recidief depressie, hoewel ze dat niet expliciet vermelden (4). Minerva heeft verschillende studies over dit onderwerp onder de loep genomen. In 2017 kwamen we op basis van een meta-analyse met individuele patiëntgegevens (waarvan de methodologie zeer vergelijkbaar is en de eerste 2 auteurs ook betrokken zijn bij deze nieuwe studie) tot het besluit dat "*mindfulness-based cognitieve therapie een waardevolle behandeling is om herval te voorkomen bij mensen die hersteld zijn van een depressie maar een hoog risico hebben om te hervallen*" (5,6). Ook in 2021 kwamen we tot het besluit dat "*bij patiënten met een verhoogd hervalrisico er geen verschil bestaat in het risico van herval wanneer het stoppen of afbouwen van medicatie gecombineerd wordt met verschillende vormen van psychotherapie*" (7,8).

Het hier onderzochte alternatief bestaat uit sequentiële psychologische interventies zoals MBCT (mindfulness-gebaseerde cognitieve therapie) of PCT (preventieve cognitieve therapie), gelijktijdig of secundair aan het afbouwen van antidepressiva. Het interessante aan deze studie is dat ze onderzocht welke patiënten baat zouden kunnen hebben bij elk van deze twee strategieën, vooral rekening houdend met factoren die mogelijk verband houden met het risico van recidief (4).

## Samenvatting

### Methodologie

Meta-analyse van individuele gegevens van deelnemers aan RCT's die deze twee benaderingen hebben vergeleken.

### *Geraadpleegde bronnen*

- databanken PubMed, Embase, PsycInfo, en Cochrane Library geraadpleegd op 23 januari 2021.

### *Geselecteerde studies en gegevensverzameling*

- van de 236 artikels die in aanmerking kwamen, werden er vier geselecteerd voor deze meta-analyse; de meeste werden geëxcludeerd wegens ontoereikende comparator of interventie (65), of andere redenen zoals studiepopulatie (49), uitkomsten (28) of studiedesign (20)
- de auteurs zochten naar studies met volwassenen van 18 tot 65 jaar, in volledige of gedeeltelijke remissie na een majeure depressieve episode, die een preventieve psychologische interventie tijdens het progressief afbouwen van een antidepressivum vergeleken met het behoud van het antidepressivum alleen
- de gegevens van de deelnemers (hun kenmerken) werden verzameld op basis van een vroeger literatuuronderzoek, en omvatten leeftijd op het moment van het onderzoek, leeftijd bij aanvang van de depressieve episode, relationele status, aantal geplande therapie sessies, geslacht, bestaan van een comorbide psychiatrische stoornis, opleidingsniveau, aantal maanden in remissie en aanwezigheid van restsymptomen van depressie gemeten met de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS).

### **Uitkomstmeting**

- het primaire eindpunt was het al dan niet optreden van een recidief na 15 maanden, en het tijdstip waarop dit optrad na een totale of gedeeltelijke remissie van de depressieve episode; dit eindpunt werd bepaald aan de hand van een klinische beoordeling (interview op basis van DSM-IV-criteria) op een geblindeerde manier door één beoordelaar; er werd voor 15 maanden gekozen omdat dit de follow-upduur was van de deelnemers in 4 studies (de andere 3 studies hadden een follow-upduur van 18 of 24 maanden en alleen de gegevens van de eerste 15 maanden werden geïntegreerd); patiënten van wie niet bekend was of ze een recidief hadden of op welk tijdstip zich dit voordeed, werden niet in de primaire analyse opgenomen
- bij ontbreken van meer dan 20% van de gegevens over dit eindpunt, werd een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd volgens 2 scenario's, het ene in het voordeel van de interventiegroep en het andere in het voordeel van de controlegroep.

### **Resultaten**

- in totaal werden de individuele gegevens van 714 deelnemers (gemiddelde leeftijd 49,2 jaar; 522 vrouwen) verzameld
- het 2-staps-random-effectsmodel vond geen significant verschil in tijd tot het begin van een recidief depressie tussen de psychologische interventie tijdens het afbouwen van het antidepressivum en het verderzetten van het antidepressivum alleen (HR 0,86 met 95% BI 0,60 tot 1,23)
- een jongere leeftijd bij aanvang van de majeure depressie (HR 0,98 met 95% BI 0,97 tot 0,99), een kortere remissieduur (HR 0,99 met 95% BI 0,98 tot 1,00) en hogere scores voor restsymptomen van de depressie bij aanvang van de studie (HR 1,07 met 95% BI 1,04 tot 1,10) werden in verband gebracht met een groter globaal risico van recidief depressie.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat, ongeacht de in de studies geïncludeerde klinische factoren, sequentiële psychologische interventies tijdens en/of na de afbouw van het antidepressivum een doeltreffende strategie zijn om recidief depressie te voorkomen als alternatief voor een langdurig gebruik van antidepressiva. Ze voegen eraan toe dat deze resultaten zouden moeten worden gebruikt bij geïnformeerde gedeelde besluitvorming in de klinische praktijk.

## Studiefinanciering en belangenconflicten van de auteurs

De financiering werd mede mogelijk gemaakt door het “Alliance for Public Health–Research Alliance Fund” van het Rijksinstituut Volksgezondheid van Amsterdam; de hoofdauteur ontving tijdens de studie een subsidie van deze organisatie; een andere auteur kreeg tijdens de studie een beurs van het National Institute of Mental Health; de andere auteurs meldden bijdragen pro bono of verstrengelingen die geen verband houden met deze studie.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

De gebruikte literatuuurdatabanken en de gekozen methodologie zijn adequaat voor de onderzoeksvraag. De auteurs hebben de PRISMA 2020-aanbevelingen gevolgd. Vier aanbevolen databanken werden doorzocht en de zoekstrategie werd aangevuld op basis van relevante referenties; de in- en exclusiecriteria zijn goed gedefinieerd, evenals de trefwoorden van de zoekactie. Alleen Engels was toegestaan. De studies werden geselecteerd door vijf onderzoekers op basis van de titels en door twee onafhankelijke onderzoekers op basis van de abstracts. Een derde onderzoeker kwam tussenbeide in geval van meningsverschil.

De geselecteerde RCT's werden beoordeeld met de Cochrane risk of bias tool voor gerandomiseerd onderzoek versie 2 (RoB 2). De auteurs vonden 4 studies met bruikbare gegevens: 2 uit het Verenigd Koninkrijk, 1 uit Canada en 1 uit Nederland. De onafhankelijke uitkomstmetingen minimaliseren het risico van bias voor alle studies. De deelnemers en het personeel dat de interventie uitvoerde, waren niet geblindeerd, wat een hoog risico van bias vormt. Men zocht op basis van vroegere literatuur naar vooraf bepaalde sociaal-demografische en klinische kenmerken. Kenmerken van de deelnemers werden geïnccludeerd als ten minste 40% van de gegevens beschikbaar was in ten minste 3 studies. De auteurs includeerden 10 vooraf gedefinieerde sociaal-demografische en klinische kenmerken: leeftijd, leeftijd bij aanvang van de depressie, relationele status, aantal gevolgde therapie sessies, geslacht, aanwezigheid van een comorbide psychiatrische stoornis, aantal vroegere depressieve episoden, opleidingsniveau, maanden in remissie en restsymptomen van de depressie gemeten met de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). De hypothese werd bilateraal getoetst. Verrassend genoeg hebben de auteurs het in hun bespreking over een non-inferioriteitshypothese, maar we moeten vaststellen dat het protocol niet was gebaseerd op dit model. Ten slotte merken we op dat de laatst geciteerde auteur tevens de auteur is van een van de 4 geïnccludeerde studies, namelijk deze met het tweede grootste gewicht in de meta-analyse.

### Beoordeling van de studieresultaten

De gevonden resultaten tonen geen verschil in recidiefpercentages tussen patiënten die alleen met antidepressiva werden behandeld en patiënten bij wie werd beslist tot een geleidelijke afbouw van het antidepressivum gecombineerd met psychotherapie (MBCT of PCT). Deze nieuwe gegevens bevestigen die van vele vroegere studies, maar het belang van deze analyse ligt in het includeren van factoren die mogelijk geassocieerd zijn met een recidief depressie. Dit is namelijk het geval voor het aantal eerdere episoden en het belang van restsymptomen, twee factoren die bepalend zijn voor hoogrisicopatiënten (9).

De toepasbaarheid van de resultaten kan op verschillende punten in vraag gesteld worden. Ten eerste konden slechts gegevens van 4 RCT's worden gebruikt. Een belangrijke moeilijkheid in deze studie is het ontbreken van een definitie voor ‘herval’ en ‘recidief’. We zijn er niet zeker van dat de geïnccludeerde studies deze termen op dezelfde manier hebben gedefinieerd. Dit bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten.

Ten tweede werd met verscheidene belangrijke gegevens geen rekening gehouden. Zo wordt het type depressie van patiënten niet gespecificeerd. Gaat het om een eenvoudige majeure depressieve stoornis (MDD) of eerder om melancholische of psychotische depressies, waarvan we weten dat ze complexer zijn? De criteria die de auteurs hanteerden om te bepalen of een MDD genezen was, werden evenmin gepreciseerd (tijd tot remissie, >50% reductie van de HDRS-scores?). Deze vraag is nog pertinenter voor:

- patiënten met een hoge baseline HDRS-score. De studiegegevens blijven onduidelijk; men weet bijvoorbeeld dat er gegevens beschikbaar waren voor 660 patiënten, met een gemiddelde

HADRS-score van 4,5 (en een redelijke standaardafwijking van 4,1), maar met een marge van 0 tot 20. Dit is belangrijk om te bepalen wat een echt recidief is (de novo MDD), een herhal (slecht genezen MDD) of zelfs een persoonlijkheidskenmerk door de depressie (dysthymisch temperament, dubbele depressie, dat wil zeggen dysthymie zonder remissie met daarbovenop een of meer MDD's) (10).

- gegevens over de studieduur ontbreken; de gemiddelde tijd in remissie bedroeg 17,5 maanden (standaardafwijking 23,5), maar met een mogelijke marge van 0 tot 178. Kan men überhaupt spreken van genezing, en dus van recidief, bij een patiënt die 0 maanden in remissie is?

De periode van 15 maanden wordt door de auteurs goed beargumenteerd, maar komt niet noodzakelijk overeen met de periode waarin het risico van een recidief depressie het grootst is. Minerva belichtte in een analyse van 2010 trouwens hetzelfde probleem bij de bespreking van een RCT die een langere tijd zonder herhal vond in de groep patiënten die MBCT en gebruikelijke zorg kreeg (versus gebruikelijke zorg alleen) (11,12). Na 14 maanden was de frequentie van recidieven in beide groepen identiek (13). Nogmaals, het gebrek aan precisie in de gebruikte termen bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten. Ook moeten we opmerken dat er geen definitie is van of gegevens over het afbouwen van antidepressiva, waardoor het nog moeilijker is om ontwenningverschijnselen te vergelijken met recidief.

Verder merken de auteurs op dat hun analyse geen specifieke schaal bevatte om een onderscheid te maken tussen ontwenningverschijnselen van het antidepressivum en herhalverschijnselen. Dit zou bijgevolg kunnen leiden tot een overschatting van herhal in de groep die de psychologische interventie kreeg. Dat is een terugkerend probleem in studies die de preventie van herhal van depressie onderzoeken via afbouwstrategieën van het antidepressivum. Een recente Cochrane-review concludeert: *"We kunnen geen definitieve conclusies trekken over de effecten en de tolerantie van de tot nu toe bestudeerde benaderingen. Het werkelijke effect en de tolerantie zullen waarschijnlijk aanzienlijk verschillen van de voorgestelde gegevens omdat ontwenningverschijnselen een verstorende factor zijn in de beoordeling van herhal van depressie"* (14).

Ten slotte moeten we ook opmerken dat bij de beslissing van de patiënt tussen het voorzetten van het antidepressivum of de dosisverlaging in combinatie met een psychologische aanpak een afweging moet gebeuren van het risico van ongewenste effecten van het antidepressivum en het optreden van ontwenningverschijnselen bij stopzetting, alsook van de grote betrokkenheid die psychotherapie vraagt (het MBCT-programma vereist bijvoorbeeld ongeveer tien groepssessies van elk 2 uur).

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De Domus Medica-richtlijn beveelt voortzetting van het antidepressivum aan gedurende ten minste zes maanden na een goede klinische respons, en tot twee jaar bij mensen met een verhoogd risico van herhal (15). In Frankrijk beveelt de Haute Autorité de Santé een totale behandelingsduur met antidepressiva aan tussen 6 maanden en 1 jaar na remissie (16). De richtlijnen van 2017 spreken zich daarentegen niet uit in het voordeel van MBCT of PCT; geen enkele psychotherapeutische benadering wordt meer naar voren geschoven dan een andere, en de indicatie van recidiefpreventie wordt niet specifiek vermeld. In België is de aanpak meer uitgewerkt: de richtlijn stelt: *"laat de keuze voor antidepressiva dan wel psychotherapie over aan de patiënt (GRADE 1A). Indien mogelijk, wordt gekozen voor een therapeut met een specialisatie in de cognitieve gedragstherapie (GRADE 1C). [...] Als een patiënt met matige tot ernstige depressie bereid is om de onderhoudsbehandeling met antidepressiva te combineren met psychotherapie, heeft een gecombineerde aanpak de voorkeur, vooral bij restsymptomen of recidiverende depressie (GRADE 1B). [...] Voor patiënten die minstens drie depressie-episodes hebben doorgemaakt, is het zinvol om door te verwijzen naar mindfulness based cognitieve therapie (GRADE 1A). Overweeg bij patiënten die minstens vijf depressie-episodes hebben doorgemaakt, behandeling met kortdurende cognitieve gedragstherapie (GRADE 2B)."* (15).

## **Besluit van Minerva**

Deze meta-analyse van gegevens van individuele deelnemers vond geen significant verschil in de tijd tot optreden van een recidief depressie tussen de psychologische interventie tijdens het afbouwen van

het antidepressivum en het voortzetten van het antidepressivum alleen. Ondanks de methodologische tekortkomingen ondersteunt deze studie, die overigens strookt met de Belgische richtlijn, het advies dat suggereert dat patiënten de keuze moeten krijgen tussen een langdurige behandeling met een antidepressivum alleen of een dosisverlaging gecombineerd met psychotherapie, type MBCT of PCT.

## Referenties

1. Bondolfi G., Dépression récurrente et prévention de la rechute, *Rev Med Suisse* 2002/2406;12:1721-6. URL: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2002/revue-medicale-suisse-2406/depression-recurrente-et-prevention-de-la-rechute>
2. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992;149:999-1010. DOI: 10.1176/ajp.149.8.999
3. Lubian K, Weich S, Stansfeld S, Bebbington P. Mental health treatment and services. In: McManus S, Bebbington P, Jenkins R, Brugha T, eds. *Mental health and wellbeing in England: Adult Psychiatric Morbidity Survey 2014*. NHS Digital, 2016.
4. Breedvelt J, Warren F, Segal Z, et al. Continuation of antidepressants vs sequential psychological interventions to prevent relapse in depression. An individual participant data meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78:868-75. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0823
5. Pieters G. Mindfulness-based cognitieve therapie effectief als herhalpreventie bij depressie? *Minerva Duiding* 15/05/2017.
6. Kuyken W, Warren FC, Taylor RS, et al. Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in prevention of depressive relapse. An individual patient data meta-analysis from randomized trials. *JAMA Psychiatry* 2016;73:565-74. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0076
7. Cathoor K. Psychologische interventies als alternatief voor of als bijkomende behandeling bij antidepressiva om herhal van depressie te vermijden? *Minerva duiding* 18/12/2021.
8. Breedvelt JJ, Brouwer ME, Harrer M, et al. Psychological interventions as an alternative and add-on to antidepressant medication to prevent depressive relapse: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2020;1-8. DOI: 10.1192/bjp.2020.198
9. Buckman JE, Underwood A, Clarke K, et al. Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: a four-phase systematic review and meta-synthesis. *Clin Psychol Rev* 2018;64:13-38. DOI: 10.1016/j.cpr.2018.07.005
10. Stahl SM. *Psychopharmacologie essentielle, bases neuroscientifiques et applications pratiques*, 4ème édition, 2015, chapitre 6, *Troubles de l'humeur*, pages 240, 243.
11. Pieters G. Kan mindfulness-based cognitieve therapie herhal van depressie voorkomen? *Minerva* 2010;9(2):16-7.
12. Kuyken W, Byford S, Taylor RS, et al. Mindfulness-based cognitive therapy to prevent relapse in recurrent depression. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:966-78. DOI: 10.1037/a0013786
13. Bondolfi G, Jermann F, der Linden MV, et al. Depression relapse prophylaxis with mindfulness-based cognitive therapy: replication and extension in the Swiss health care system. *J Affect Disord* 2010;122:224-31. DOI: 10.1016/j.jad.2009.07.007
14. Van Leeuwen E, van Driel ML, Horowitz MA, et al. Approaches for discontinuation versus continuation of long-term antidepressant use for depressive and anxiety disorders in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2021, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD013495.pub2
15. Declercq T, Callens J, Cloetens H, et al. *Depressie bij volwassenen. Beleid*. Domus Medica 2016. Bijgewerkt door producent : 25/02/2017.
16. HAS. *Recommandations de bonne pratique. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours*. 2017.