Overgebruik van psychofarmaca: kwaliteitsverbeterend project m.b.t. het overgebruik van antidepressiva

Vanden Bulcke Gianni, KU Leuven

Promotor: Prof. dr. Van Nuland Marc, KU Leuven

Mede-auteur: Vander Linden Wouter, KU Leuven

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2017 – 2019

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.
Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Dankwoord

Ik wens via deze weg iedereen te bedanken voor de hulp bij de totstandkoming van deze masterproef.

Graag bedank ik eerst mijn promotor prof. dr. Marc Van Nuland wegens zijn oprechte interesse in het onderwerp, zijn bereikbaarheid en zijn deskundig advies. Zijn hulp betekende een meerwaarde voor dit project.

Daarnaast wens ik ook mijn praktijkopleiders dr. Hilde Quaghebeur en dr. David Van Humbeeck te bedanken voor de ondersteuning van de opleiding gedurende de afgelopen 2 jaar. Ik kijk positief terug op deze periode van deskundige opleiding en goede samenwerking.

Graag bedank ik ook de deelnemende huisartsen van de LOK-groepen van Roosdaal en Groot-Ternat voor hun bijdrage aan dit masterproefproject. Eveneens verdient expert dr. Tom Declercq een bedanking voor zijn waardevolle feedback.

Tot slot wens ik ook mijn familie, schoonfamilie en partner te bedanken voor hun steun en advies.

Abstract

Inleiding Het gebruik van antidepressiva in België ligt volgens cijfers boven het Europees gemiddelde. Van bepaalde klassen van antidepressiva wordt zelfs vermoed dat ze frequenter voor *off-label* gebruik worden voorgeschreven dan voor *on-label* gebruik. Uit onderzoek blijkt verder dat het overgebruik van psychofarmaca, ook dat van antidepressiva, gepaard gaat met een hoge sociale kost. Uit de ouderenzorg is het gebruik van de START-STOPP-criteria, een screeningstool om onaangepast medicatiegebruik bij ouderen te detecteren, gekend. Een dergelijk instrument voor het ondersteunen van de huisarts bij het correct voorschrijven van antidepressiva bestaat voor zover bekend nog niet.

Doel van het onderzoek Het doel van dit onderzoek was om een instrument te ontwikkelen dat kan dienen als beslishulp bij het correct voorschrijven van antidepressiva door de huisarts.

Materiaal en methode Via een literatuuronderzoek werden relevante richtlijnen en artikels gezocht. Daaruit werden via selectiecriteria relevante aanbevelingen geïncludeerd in een lijst van aanbevelingen. Deze aanbevelingen kregen met behulp van de beschikbare informatie een graad van evidentie toegekend. Via consensusvergaderingen tussen de onderzoekers en de promotor werd een voorlopige beslishulp opgesteld. Deze beslishulp werd tijdens het veldonderzoek aan een expert en een aantal huisartsen voorgesteld. De feedback van de deelnemende expert werd opnieuw getoetst aan de literatuur en leidde tot aanpassingen aan de beslishulp om tot een definitieve versie te komen.

Discussie Via een literatuur- en een veldonderzoek werd een beslishulp ontwikkeld om de huisarts te ondersteunen bij het correct voorschrijven van antidepressiva. De deelname van slechts één expert in de veldstudie vormt echter een belangrijke beperking van de validiteit van dit onderdeel van het onderzoek. De in dit onderzoek ontwikkelde beslishulp kan echter wel als goede basis gebruikt worden voor verder onderzoek. Idealiter wordt de beslishulp gevalideerd door een expertenpanel via de Delphi-methode.

Conclusie In dit onderzoek werd een beslishulp ontwikkeld om de huisarts te ondersteunen bij het correct voorschrijven van antidepressiva. Verder onderzoek is nodig om deze beslishulp verder te valideren via een panel van experten.

Kernwoorden: antidepressiva, psychofarmaca, beslishulp, START-STOPP-criteria

Inhoudsopgave

Dankwoord **1**

Abstract **2**

Inleiding **4**

Materiaal en methoden **5**
Onderzoeksvragen *5*
Onderzoeksvragen voor het literatuuronderzoek 5
Onderzoeksvragen voor de veldstudie 5
Methode *6*
Literatuuronderzoek 6
Veldstudie 9

Resultaten **11**
Literatuurstudie *11*
Fase 1: Zoektocht naar richtlijnen 11
Fase 2: Zoektocht naar aanbevelingen uit de richtlijnen 11
Fase 3: Zoektocht naar artikels (secundaire en tertiaire bronnen) 12
Fase 4: Opstellen van de beslishulp 12
Veldstudie *14*
Fase 6: Voorstelling en bevraging bij experten 14
Fase 7: Voorstelling en bevraging bij huisartsen 14
Fase 8: Verwerking van de gegevens van de veldstudie 15
Fase 9: Herwerking van de beslishulp 19

Discussie **20**
Sterktes en beperkingen van de studie *22*
Implicaties voor de toekomst *22*

Conclusie **22**

Bronnen **23**

Bijlagen **31**
Bijlage I – Lijst met aanbevelingen en hun graad van aanbeveling met argumentatie *31*
Bijlage II – Voorlopige versie van de beslishulp (lange versie) *36*
Bijlage III – Korte versie van de beslishulp *40*
Bijlage IV – Definitieve versie van de lange beslishulp (na veldstudie) *42*
Bijlage V – Protocol *46*
Achtergrond 46
Studie objectieven 46
Onderzoeksmethode 46
Verwachte duur 47
Recrutering 47
Data-analyse 47
Datamanagement 47
Veiligheid 47
Bijlage VI – Gunstig advies van de Ethische Commissie *48*

Inleiding

Regelmatig bereiken ons via de actualiteit berichten over het overgebruik van antidepressiva in België. Ondanks deze berichtgeving en campagnes die het verantwoord gebruik van geneesmiddelen wensen te promoten, blijft het gebruik van antidepressiva in België behoren tot de koplopers binnen Europa. Dit blijkt uit cijfers van het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV) en het Vlaams expertisecentrum Alcohol en andere Drugs (VAD) [1, 2]. Volgens cijfers van de VAD gebruikte in 2013 16 % van de bevolking (met leeftijd 15 jaar of ouder) in het Vlaamse gewest psychofarmaca [2]. Van deze groep gebruikte 8 % antidepressiva [2]. Tevens blijkt uit deze analyse het gebruik van psychofarmaca toe te nemen met de leeftijd. Bij personen van 75 jaar of ouder blijkt het gebruik van psychofarmaca hoog te zijn en komt het gebruik van antidepressiva op de tweede plaats na benzodiazepines [1, 2].

In vergelijking met andere Europese landen blijkt België op gebied van het gebruik van antidepressiva, bij personen van 15 jaar of ouder, het niet zo goed te doen. Volgens een studie uit 2010 ligt het Belgisch antidepressivagebruik hoger dan het Europees gemiddelde en behoort het tot de top 6 in vergelijking met 26 andere Europese landen [3].

Antidepressiva worden niet enkel aangewend voor de behandeling van depressie, maar ook voor een aantal andere psychiatrische aandoeningen zoals posttraumatisch stresssyndroom (PTSS), gegeneraliseerde angststoornissen (GAS) en obsessieve-compulsieve stoornissen (OCS). Ze worden ook gebruikt bij de behandeling van pijn (vooral neuropathische pijn). Ze zijn ook een mogelijkheid bij de ondersteuning van rookstop. Naast het *on-label* gebruik worden antidepressiva ook vaak *off-label* voorgeschreven. Zo wordt vermoed dat het gebruik van trazodon voornamelijk *off-label* is (wegens zijn sedatieve neveneffecten) voor de behandeling van slaapstoornissen als alternatief voor de klassieke slaapmiddelen [1].

Volgens cijfers van het RIZIV wordt van alle antidepressiva de klasse van selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI) het meest voorgeschreven in België. Het gebruik van deze groep van antidepressiva toont nog steeds een groei, maar deze groei lijkt stilaan te stabiliseren. Het gebruik van tricyclische antidepressiva (TCA) blijft volgens deze gegevens stabiel. De grootste stijging was de afgelopen jaren te zien in het gebruik van selectieve serotonine en noradrenaline heropnameremmers (SNRI) [1].

Uit onderzoek werd duidelijk dat overgebruik van psychofarmaca gepaard gaat met hoge sociale kosten. In 2016 werden in de SOCOST-studie [4] de sociale kosten berekend aan de hand van gegevens over het gebruik van verslavende middelen voor het jaar 2012. Onder deze verslavende middelen verstond men het gebruik van alcohol, tabak, illegale drugs en psychoactieve medicatie. De sociale kosten werden ingedeeld in directe, indirecte en ontastbare kosten. De onderzoekers definieerden de directe kosten als de financiële middelen die aangewend dienden te worden voor de aanpak van medisch gerelateerde aandoeningen, ongevallen (ziekenhuisopname, medicatie…) en criminaliteit (politie-onderzoek, gevangeniskosten…). Er werd berekend dat deze kosten voor psychoactieve medicatie opliepen tot 125 miljoen euro voor 2012. De indirecte kosten zijn financiële kosten die voortvloeien uit verlies van productiviteit door ziekte, vroegtijdige sterfte (ziekte, ongeval…) of opsluiting (criminaliteit). Voor psychoactieve medicatie werd berekend dat deze kosten opliepen tot 90 miljoen euro voor 2012. De ontastbare kosten kunnen niet als een financiële waarde uitgedrukt worden, maar wel als een hoeveelheid verloren levenskwaliteit onder de vorm van DALY's (disability-adjusted life years). Volgens de studie was psychoactieve medicatie in 2012 verantwoordelijk voor een verlies van 5150 gezonde levensjaren (DALY's) [4].

In een studie van het RIZIV van 2018 [5] bleek dat het aantal patiënten die antidepressiva gebruiken sinds 2013 min of meer constant blijft tot een lichte daling vertoont. De antidepressiva met de hoogste DDD's (defined daily doses) in 2016 waren escitalopram, venlafaxine, paroxetine, sertraline en duloxetine. Men ziet de laatste jaren nog steeds een toename in het aantal DDD's voor deze antidepressiva. Desondanks is er wel een licht dalende trend in de uitgaven van het RIZIV voor de antidepressiva. Dit heeft voornamelijk te maken met de dalende prijzen van de afgelopen jaren en het op de markt komen van de generieke geneesmiddelen. Het bedrag dat het RIZIV in 2016 uitgaf aan de terugbetaling van antidepressiva lag om en bij de 100 miljoen euro [5].

Vanuit de ouderenzorg kennen we reeds instrumenten om verkeerd en overmatig gebruik van medicatie aan te pakken. Zo kennen we de in Ierland ontwikkelde START- en STOPP-criteria. Deze criteria werden specifiek ontwikkeld als screeningstool om bij ouderen incorrect gebruik van geneesmiddelen en nevenwerkingen te vermijden en te hoge medicatiekosten te beperken [6].

Een gelijkaardige screeningstool voor gebruik bij psychoactieve medicatie, waaronder antidepressiva, bestaat niet. De hierboven beschreven problematieken in acht genomen, lijkt het de onderzoekers nuttig om een beslishulp te ontwikkelen, op basis van bestaande wetenschappelijke evidentie, om het voorschrijfgedrag van huisartsen op vlak van antidepressiva te ondersteunen. Dit naar analogie van de START- en STOPP-criteria.

Materiaal en methoden

Het doel van het onderzoek is om een hulpmiddel te ontwikkelen dat als beslishulp kan dienen voor de huisartsen om correct antidepressiva voor te schrijven. Correct voorschrijven kan betekenen dat antidepressiva moeten gestopt of gestart worden. Het kan ook betekenen dat bij een persoon die nog geen antidepressiva neemt, er nog geen antidepressiva moeten gestart worden. Dit kan tevens betekenen dat de antidepressiva die initieel werden voorgeschreven niet meer de juiste keuze zijn (wegens onvoldoende effect, neveneffecten, interacties…) en/of dat er moet gezocht worden naar een andere behandeling.

Antidepressiva worden *on-label* gebruikt voor de behandeling van stemmingsstoornissen, angststoornissen en chronische en/of neuropathische pijn. Ze worden ook aangewend bij de ondersteuning van rookstop. *Off-label* worden ze vaak aangewend bij de behandeling van slaapstoornissen. In dit onderzoek werd getracht te focussen op *on-label* gebruik. [7]

Het onderzoek gebeurde in twee delen: een literatuurstudie en een veldstudie. Via het literatuuronderzoek werden aanbevelingen verzameld uit richtlijnen en werden deze gebundeld in een eerste versie van de beslishulp. In het veldonderzoek werd deze eerste versie van de beslishulp voorgesteld aan huisartsen en experten. Er werd gevraagd naar hun feedback om op basis daarvan verbeteringen aan de beslishulp te kunnen doorvoeren.

Onderzoeksvragen

Onderzoeksvragen voor het literatuuronderzoek

De volgende initiële onderzoeksvragen werden opgesteld om via het literatuuronderzoek op zoek te kunnen gaan naar richtlijnen en aanbevelingen.

- Bij welke (*on-label*) indicaties dienen antidepressiva opgestart te worden?
- Bij welke criteria kunnen of dienen antidepressiva gestopt worden?
- Wat zijn mogelijke interacties van antidepressiva met co-morbiditeiten of andere farmaca?
- Wat zijn mogelijke contra-indicaties voor (bepaalde klassen van) antidepressiva?
- In welke van deze situaties dient het antidepressivum gewijzigd te worden?

Nadien werden de aanbevelingen geformuleerd in een tabel (beslishulp). De gebruikte werkwijze wordt later beschreven in de methode (fase 2 – fase 4).

Onderzoeksvragen voor de veldstudie

De bekomen tabel werd vervolgens onderzocht via een veldstudie bij experten en huisartsen. Hierbij werd een antwoord gezocht op de volgende onderzoeksvragen:

- Is de beslishulp gebruiksvriendelijk? En hoe kan dit verbeterd worden?
- Wordt de beslishulp als volledig ervaren? En hoe kan dit verbeterd worden?
- Wordt de beslishulp inhoudelijk correct ervaren? En hoe kan dit verbeterd worden?

Na het literatuuronderzoek werden bijkomende vragen gesteld:

- Is de indeling van de beslishulp duidelijk?
- Gaat de voorkeur uit naar een lange of een korte versie van de beslishulp?
- Zou de beslishulp volgens de huisartsen kunnen helpen in het correct voorschrijven van antidepressiva?

Methode

Literatuuronderzoek

Fase 1: Zoektocht naar richtlijnen

Er werd eerst een zoektocht uitgevoerd naar mogelijk relevante richtlijnen. Er werd voornamelijk gezocht naar relevante richtlijnen voor de Vlaamse huisartsenpraktijk en naar West-Europese richtlijnen. Via deze richtlijnen werd er via de referenties verder gezocht volgens het watervalprincipe naar relevante artikels. Hierbij werd vooral geconcentreerd gezocht naar tertiaire en secundaire bronnen (systematische reviews en meta-analyses). Dit literatuuronderzoek gebeurde door de onderzoekers afzonderlijk.

Inclusiecriteria

- Richtlijnen voor de eerste lijn
- Richtlijnen met betrekking tot indicaties voor antidepressiva (met vooral focus op stemmings-stoornissen, angststoornissen en chronische en/of neuropathische pijn)
- Richtlijnen met betrekking tot antidepressiva
- Enkel Nederlandstalige of Engelstalige richtlijnen

Exclusiecriteria

- Richtlijnen met betrekking tot andere farmacotherapie (niet antidepressiva)
- Richtlijnen met betrekking tot andere vormen van therapie (vb. psychotherapie)
- Richtlijnen ouder dan 10 jaar

Weerhouden richtlijnen

Er werd gescreend naar richtlijnen bij Domus Medica, NHG, NICE, KCE en EBM PracticeNet (Duodecim).

Literatuuronderzoek van Gianni Vanden Bulcke

In de richtlijnen van Domus Medica werden 3 mogelijk relevante richtlijnen gevonden: de richtlijn over depressie, de richtlijn over slaapstoornissen en de richtlijn over rookstop [8 – 10]. In de NHG Standaarden werden 3 mogelijk relevante richtlijnen (standaarden) gevonden: de richtlijn over depressie, de richtlijn over angst en de richtlijn over pijn. Na raadpleging van de richtlijn over depressie werd ook de richtlijn over maagklachten mee opgenomen in het onderzoek [11 – 14]. Bij de KCE-richtlijnen bleek de richtlijn 'Majeure depressie' een bruikbare richtlijn. Deze richtlijn werd weerhouden via een EBM PracticeNet zoektocht (cfr. infra) [15].

Voor de zoektocht doorheen de Duodecim- en EBM PracticeNet-richtlijnen werden de volgende zoektermen gebruikt:

- 'Antidepressivum'
- 'Depressie', verder verfijnd via 'depressie + antidepressiva'
- 'Angst', verder verfijnd via 'angststoornis' en verder verfijnd via 'angststoornis + antidepressiva'
- 'Pijn + antidepressiva', verder verfijnd via 'neuropathische pijn + antidepressiva'

Literatuuronderzoek van Wouter Vander Linden

Wouter Vander Linden voerde een zoektocht uit naar relevante NICE-richtlijnen. De volgende zoektermen werden hiervoor gehanteerd: 'antidepressiva', 'antidepressant' en 'antidepressive agent'.

De gevonden literatuur van de beide onderzoekers werd bewaard in een gemeenschappelijke lijst en kon later gebruikt worden door de beide onderzoekers voor het opstellen van een lijst van relevante aanbevelingen. Dit gebeurde terug voor elke onderzoeker afzonderlijk. Dit laatste wordt later beschreven in fase 2.

Fase 2: Zoektocht naar aanbevelingen uit de richtlijnen

In de literatuur van deze gemeenschappelijke lijst richtlijnen werd er vervolgens gezocht naar aanbevelingen in verband met het correct gebruik van antidepressiva. Dit gebeurde door elke onderzoeker onafhankelijk, maar wel op basis van vooraf bepaalde selectiecriteria. Deze selectiecriteria golden voor de beide onderzoekers.

Selectiecriteria voor de aanbevelingen

De onderstaande in- en exclusiecriteria werden geformuleerd.

Inclusiecriteria

- De aanbeveling dient te handelen over het al of niet gebruiken van antidepressiva
- De volgende indicaties werden geïncludeerd: stemmingsstoornissen (depressie en bipolaire stoornis), angststoornissen en somatische aandoeningen (chronische en/of neuropathische pijn)
- Aanbevelingen omtrent contra-indicaties voor (bepaalde klassen van) antidepressiva
- Aanbevelingen omtrent neveneffecten door (klassen van) antidepressiva
- Aanbevelingen omtrent interacties met andere medicatie
- Aanbevelingen omtrent behandelingsduur
- Aanbevelingen omtrent dosering
- Focus op *on-label* gebruik
- Aanbevelingen van toepassing voor de eerste lijn

Initieel werden ook aanbevelingen omtrent de ondersteuning van rookstop geïncludeerd. Deze aanbevelingen werden later uit de beslishulp verwijderd. Dit gebeurde omdat aanbevelingen omtrent het gebruik van antidepressiva een te beperkt beeld zouden geven over de behandelmogelijkheden bij de ondersteuning van rookstop.

Exclusiecriteria

- Aanbevelingen die niet over antidepressiva handelen (vb. andere farmacotherapie, psychotherapie)
- Aanbevelingen die niet van toepassing zijn voor de eerste lijn
- *Off-label*gebruik

Aanbevelingen omtrent slaapstoornissen en fibromyalgie werden initieel bestempeld als *off-label*, maar werden toch opgenomen in de beslishulp. De aanbeveling omtrent het gebruik van antidepressiva bij slaapstoornissen werd toch gebruikt omdat het *off-label* gebruik van antidepressiva hierin wordt afgeraden. De aanbeveling omtrent fibromyalgie werd toch opgenomen in de beslishulp vanwege de grote mate van evidentie. Aanbevelingen met onvoldoende evidentie werden nadien verwijderd uit de beslishulp. Dit wordt later beschreven bij de resultaten.
De weerhouden aanbevelingen werden opgenomen in een voorlopige lijst. Dit gebeurde door de beide onderzoekers dubbel en blind van elkaar. Dit wordt ook verder beschreven bij de resultaten.

Fase 3: Zoektocht naar artikels (secundaire en tertiaire bronnen)

Volgens het watervalprincipe werden vervolgens secundaire en tertiaire bronnen gezocht. Er werd vooral gezocht naar systematische reviews en meta-analyses. Dit gebeurde door de referenties bij de geformuleerde aanbevelingen in de richtlijnen te gaan opzoeken. De nagekeken referenties zijn van belang voor het nuanceren van de aanbeveling en voor het formuleren van een graad van evidentie bij de aanbevelingen. Dit wordt later beschreven bij fase 4 en bij de resultaten. Ook dit onderdeel gebeurde door de beide onderzoekers dubbel en blind van elkaar.

Fase 4: Opstellen van de beslishulp

Er werd getracht om de geselecteerde aanbevelingen te formuleren in een (voorlopige) tabel die uiteindelijk zou leiden tot de ontwikkeling van een beslishulp. Dit gebeurde door de onderzoekers dubbel en blind van elkaar. Op voorhand werden voor de opstelling van een tabel reeds enkele afspraken gemaakt via consensus tussen de onderzoekers.

De aanbevelingen werden initieel geordend in 2 groepen: aanbevelingen die leiden tot de opstart van antidepressiva (start-criteria) en criteria die niet leiden tot de opstart van antidepressiva (stop-criteria). De stop-criteria werden ruimer geïnterpreteerd dan enkel het stoppen van antidepressiva. Ook aanbevelingen die aanraden om af te wachten met de opstart van antidepressiva of aanbevelingen over het veranderen van antidepressivum werden in deze groep opgenomen.

De aanbevelingen van deze 2 groepen werden ook geordend in 4 categorieën: stemmingsstoornissen, angststoornissen, somatische stoornissen (pijn) en algemene aanbevelingen. Onder algemene aanbevelingen werden nevenwerkingen, interacties en het gebruik van antidepressiva bij geselecteerde co-morbiditeiten begrepen.

De formulering van de aanbevelingen in een tabel (voorlopige lijst) gebeurde door de beide onderzoekers afzonderlijk. Na het elk afzonderlijk ontwikkelen van een eigen versie werd aan elke aanbeveling een graad van evidentie toegekend via het GRADE-systeem. Dit onderdeel wordt in het volgende hoofdstuk beschreven. Hierna werden de beide tabellen met elkaar vergeleken. Op deze manier werd getracht om tot een consensus te komen over een voorlopige versie van de beslishulp alvorens deze te presenteren bij experten en huisartsen.

Toekennen van een graad van aanbeveling via GRADE

Vervolgens werd er door de onderzoekers getracht om voor elke aanbeveling van de eigen tabel een graad van aanbeveling te formuleren volgens het GRADE-systeem. Een GRADE bestaat uit een cijfer-en lettercode. Het cijfer geeft de graad van de aanbeveling aan. Het kent een waarde 1 of 2. GRADE 1 is een sterke aanbeveling, terwijl GRADE 2 een zwakke aanbeveling is. Vervolgens is er ook een lettercode die de kwaliteit van de wetenschappelijke evidentie aangeeft. Dit kan A, B of C zijn. GRADE A betekent dat de aanbeveling steunt op sterke wetenschappelijke evidentie. Vaak gaat het hier over evidentie gebaseerd op RCT's (randomised controlled trials) of heel sterke bewijzen uit observationele studies. RCT's met beperkingen of sterke observationele onderzoeken krijgen een GRADE B. GRADE C wordt tenslotte toegekend aan observationele studies, casestudies of RCT's met sterke beperkingen [16]. Tabel 1 toont een overzicht van de verschillende graden van aanbeveling en de betekenis ervan.

Tabel 1: Overzicht van graden van aanbeveling en de betekenis ervan [16].

	Graad van evidentie (GRADE)	**Voordelen versus nadelen**	**Kwaliteit van de studies**	**Implicaties**
1A	Sterke aanbeveling, hoge graad van evidentie	De voordelen wegen duidelijk op tegenover de nadelen of de risico's	RCT's zonder beperkingen of observationele studies met sterk overtuigende evidentie	Sterke aanbeveling, kan in de meeste situaties worden toegepast.
1B	Sterke aanbeveling, matige graad van evidentie	De voordelen wegen duidelijk op tegenover de nadelen of de risico's	RCT's met beperkingen of observationele studies met sterke evidentie	Sterke aanbeveling, kan in de meeste situaties worden toegepast.
1C	Sterke aanbeveling, lage tot zeer lage graad van evidentie	De voordelen wegen duidelijk op tegenover de nadelen of de risico's	Observationele studies of case-studies	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere evidentie beschikbaar wordt.
2A	Zwakke aanbeveling, hoge graad van evidentie	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of observationele studies met sterk overtuigende evidentie	Zwakke aanbeveling, de beste handeling kan verschillen per patiënt of situatie.
2B	Zwakke aanbeveling, matige graad van evidentie	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's met beperkingen of observationele studies met sterke evidentie	Zwakke aanbeveling, de beste handeling kan verschillen per patiënt of situatie.
2C	Zwakke aanbeveling, lage tot zeer lage graad van evidentie	Onzekerheid over voor- of nadelen	Observationele studies, case-studies of RCT's met majeure beperkingen	Erg zwakke aanbeveling, alternatieve handeling kan te rechtvaardigen zijn.

Er werd bij de toekenning van een graad van aanbeveling ook rekening gehouden met mogelijke *up*- en *downgraders*. Mogelijke *upgraders* zijn o.a. sterk bewijs van effect en uitsluiten van mogelijke *confounders*. Mogelijke *downgraders* zijn o.a. beperkingen in studiekwaliteit, onnauwkeurige data en publicatiebias [16]. Tabel 2 toont een overzicht van de mogelijke *up*- en *downgraders*.

Tabel 2: Overzicht van mogelijke *up- en downgraders* [16].

Studietype
• RCT's zonder beperkingen of observationele studies met sterk overtuigende evidentie = HOGE GRAAD (A) • RCT's met beperkingen of observationele studies met sterke evidentie = MATIGE GRAAD (B) • Observationele studies, casestudies of RCT's met majeure beperkingen = LAGE GRAAD (C)
Factoren die de methodologische kwaliteit doen dalen
• Beperkingen van de studiekwaliteit • Inconsistentie van de resultaten • Indirectheid van evidentie (indirecte populatie, interventie, uitkomstmaten) • Onnauwkeurige of gebrekkige data (grote betrouwbaarheidsintervallen) • Kans op publicatiebias
Factoren die de methodologische kwaliteit van studies doen stijgen
• Grootte van het effect of sterk bewijs van associatie (direct bewijs, RR >2, RR <0,5) zonder mogelijke confounders of zeer sterk bewijs van associatie (direct bewijs, RR >5, RR <0,2, geen bedreiging van validiteit) • Alle mogelijke confounders zouden het effect verminderd hebben • Bewijs van dosis-responsgradiënt

Opstelling van een korte en een lange versie

Na afwerking van de voorlopige beslishulp waren er 53 criteria geïncludeerd. Om het gebruiksgemak te verbeteren werd er naast deze lange beslishulp ook een kortere versie (samenvatting) opgesteld. Het nut en de rol van deze korte versie werden bevraagd bij de huisartsen (zie fase 6). De rol van deze korte versie is

volgens de onderzoekers weggelegd voor gebruik tijdens consultaties waar de huisarts snel een beslissing dient te maken over de keuze van het antidepressivum.
Deze korte beslishulp werd opgesteld via consensus tussen de onderzoekers op basis van de voorlopige versie van de lange beslishulp. Hierbij werd rekening gehouden met de graad van aanbeveling, gebruik binnen de eerste lijn, *on-label* gebruik, indicaties en overzichtelijkheid. Er werden aanbevelingen geëxcludeerd uit de korte beslishulp op basis van volgende criteria: *off-label* gebruik, contra-indicaties, nevenwerkingen en interacties. In de korte beslishulp werden in totaal 28 samengevatte criteria behouden.

Veldstudie

Tijdens de veldstudie werd de voorlopige beslishulp voorgesteld aan experten en huisartsen en werd hun feedback gevraagd. Oorspronkelijk was het de bedoeling om een Delphi-studie uit te voeren onder de experten. Dit is wegens tijdsgebrek niet kunnen doorgaan. In plaats hiervan werd aan enkele experten gevraagd om via een vragenlijst feedback te geven op de beslishulp. De huisartsen werden gecontacteerd via de LOK-groepen. Dit wordt later meer uitgebreid beschreven in fase 5.

Fase 5: Voorbereiding van de vragenlijst en het interview

Opstelling van de vragenlijst voor de experten

De beslishulp diende vervolgens beoordeeld te worden door experten. De experten hadden een expertise binnen het vakgebied psychiatrie of hadden deelgenomen aan het uitwerken van een nationale richtlijn omtrent depressie [8]. Voor de beoordeling van de beslishulp door deze experten werd een vragenlijst opgesteld. De opstelling van deze vragenlijst gebeurde door Wouter Vander Linden en wordt uitgebreider beschreven in zijn masterproef.

Deze vragenlijst bestond uit 3 onderdelen: vragen over deelnemerskenmerken, een aantal vragen op basis van een Likert-schaal (zie tabel 3) en enkele open vragen. De vragenlijst kon anoniem ingevuld worden via SurveyMonkey. Bij de deelnemerskenmerken werd er gevraagd naar het geslacht, leeftijd en functie van de deelnemende experten. Via de vragen met een Likert-schaal werden enkele vragen gesteld over de korte en de lange versie van de beslishulp. Hierbij werd er gevraagd naar gebruiksvriendelijkheid, volledigheid, de indeling, correctheid en bruikbaarheid. Dit gebeurde door middel van stellingen waarbij de experten dienden te antwoorden in welke mate hij/zij hiermee akkoord ging. Dit antwoord kon aangeduid worden met een cijfer van de Likert-schaal. Het antwoord kon variëren van 1 tot 5, waarbij 1 'niet akkoord' betekende en 5 'helemaal akkoord'.

Tabel 3: Likert-schaal

Stelling	**1 Niet akkoord**	**2 Eerder niet akkoord**	**3 Neutraal**	**4 Eerder akkoord**	**5 Helemaal akkoord**
Stelling X	1	2	3	4	5
Stelling Y	1	2	3	4	5

Er werden ook nog 3 open vragen gesteld. Deze vragen peilden naar inhoudelijke opmerkingen, aanpassingen om de beslishulp te verbeteren en algemene adviezen. De volledige vragenlijst wordt weergegeven in de masterproef van Wouter Vander Linden.

Voorbereiding van het interview van de huisartsen

De feedback van de huisartsen werd verkregen via een interview. Na overleg van de onderzoekers met de promotor tijdens een consensusvergadering werden een aantal onderzoeksvragen opgesteld die zouden fungeren als een kapstok voor de bevraging bij de huisartsen. Uit dit overleg werden de volgende vijf onderzoeksvragen weerhouden:

- Heeft de huisarts de beslishulp(en) daadwerkelijk gebruikt en op welke manier?
- Welke beslishulp heeft de voorkeur? Welke elementen spelen hierbij een rol?
- Welke elementen vond de deelnemer goed aan deze beslishulp(en)?
- Wat zou er kunnen verbeterd worden aan deze beslishulp(en)?
- Hoe en in welke mate heeft de beslishulp de deelnemer geholpen in diens praktijkvoering?

De onderzoekers interviewden elk afzonderlijk de deelnemende huisartsen van de eigen LOK-groep. De hogervermelde onderzoeksvragen dienden als leidraad voor dit interview. De verkregen antwoorden konden tijdens het interview verder onderzocht worden door bijkomende open vragen te stellen. Suggestieve vragen werden vermeden.

Fase 6: Voorstelling en bevraging bij experten

Vervolgens werd de beslishulp voorgesteld bij experten. De experten werden geselecteerd op basis van hun expertise binnen het vakgebied psychiatrie of op basis van hun deelname aan het uitwerken van een nationale richtlijn omtrent depressie [8]. Het contacteren van de experten gebeurde door de onderzoekers samen. Er werden in totaal 5 experten aangeschreven via een e-mail. Dit gebeurde per expert afzonderlijk en persoonlijk om de anonimiteit ten opzichte van de andere experten te verzekeren. Er werd een informatiebrief over het masterproefproject toegevoegd aan de e-mail, alsook de eigenlijke lange en korte versie van de beslishulp. De deelname was volledig vrijblijvend. Er werd gevraagd om hun deelname al dan niet te bevestigen. Een tweetal weken na de bevestiging werd een vragenlijst toegestuurd waarin geanonimiseerd feedback kon gegeven worden.

Fase 7: Voorstelling en bevraging bij huisartsen

Tegelijkertijd met de bevraging bij de experten vond er een bevraging plaats bij huisartsen. Dit gebeurde door de beslishulp te gaan voorstellen in de LOK-groepen van de beide onderzoekers. Dit waren de LOK-groepen van Groot-Ternat (Wouter Vander Linden) en Roosdaal (Gianni Vanden Bulcke). De onderzoekers bereidden afzonderlijk voor de eigen LOK-groep een presentatie voor. De presentatie werd door de onderzoekers afzonderlijk voor de eigen LOK-groep gegeven. Hierin werd het doel van het onderzoek besproken en werd het gebruik van de beslishulp toegelicht. Nadien werd een mapje aan de deelnemers uitgedeeld waarin een *informed consent*, een informatiebrief en de beide versies van de beslishulp zaten. Na 2 maanden werden de artsen opnieuw gecontacteerd voor een interview. Dit interview was gebaseerd op de 5 bovenvermelde onderzoeksvragen. Dit interview werd zo mogelijk opgenomen met geluidsopname apparatuur. De antwoorden werden tijdens het interview ook genoteerd door de onderzoekers. De antwoorden en gegevens die voortvloeiden uit het interview werden geanonimiseerd. Na het onderzoek zullen de geluidsopnames verwijderd worden.

Fase 8: Verwerking van de gegevens van de veldstudie

Verwerking van de vragenlijst van de experten

De deelnemerskenmerken zouden gebruikt worden om de gemiddelde leeftijd en het gemiddelde aantal jaren ervaring van de experten in kaart te brengen. De antwoorden van de Likert-schaal zouden verwerkt worden in een grafiek. Op deze manier konden sterke en zwakke punten van de beslishulp aangetoond worden. Door de kleine deelnemersgroep zouden de resultaten eerder kwalitatief dan kwantitatief beoordeeld worden. De antwoorden op de open vragen zouden per vraag geanalyseerd worden. De antwoorden zouden opgelijst worden in categorieën. De categorieën zullen opgesteld worden op basis van de verkregen antwoorden. Deze oplijsting zal gebeuren via consensus tussen de onderzoekers.

Verwerking van de antwoorden van de huisartsen

De antwoorden verkregen via de interviews werden uitgeschreven door de ondervragende onderzoeker. Vervolgens werden de antwoorden per vraag onderzocht. De verkregen antwoorden werden opgelijst in categorieën. Ook hier zouden de categorieën pas duidelijk zijn na de interviews. De oplijsting gebeurde door consensus tussen de onderzoekers. Op deze manier konden de gecategoriseerde antwoorden de zwakke en sterke punten van de beslishulp aantonen. De beoordeling gebeurde op een kwalitatieve manier.

Fase 9: Herwerking van de beslishulp

Na de veldstudie werden de verkregen antwoorden op een kwalitatieve manier beoordeeld. Dit gebeurde door terug een literatuuronderzoek uit te voeren en evidentie te zoeken voor de opmerkingen of aanvullingen van de experten. Vervolgens werd de graad van evidentie voor deze aanbevelingen van de experten geëvalueerd en vergeleken met de graad van evidentie voor de overeenkomstige aanbevelingen in de beslishulp. Uiteindelijk werd de aanbeveling met de grootste graad van evidentie behouden. Opmerkingen van experten waar onvoldoende evidentie voor te vinden was of waar onduidelijkheid over bestond in de literatuur werden dus niet opgenomen of aangepast in de beslishulp. Andersom werden opmerkingen van experten waar wel voldoende evidentie voor te vinden was of waar er een (expert)consensus over bestond in bestaande richtlijnen wel opgenomen in de beslishulp. Op deze manier werd er een definitieve beslishulp opgemaakt.

Resultaten

Literatuurstudie

Fase 1: Zoektocht naar richtlijnen

Literatuuronderzoek van Gianni Vanden Bulcke

Zoals geformuleerd in 'materiaal en methoden' werd er volgens de beschreven zoekmethode gezocht naar bruikbare richtlijnen. Bij Domus Medica werden 3 mogelijk bruikbare richtlijnen gevonden: de richtlijn over depressie, de richtlijn over slaapstoornissen en de richtlijn over rookstop [8 – 10]. Bij de NHG werden 4 mogelijk relevante standaarden gevonden: de richtlijn over depressie, de richtlijn over angst, de richtlijn over pijn en bijkomend de richtlijn over maagklachten [11 – 14]. Er werd ook 1 KCE-richtlijn weerhouden: de richtlijn 'Majeure depressie' [15].

Voor de zoektocht doorheen de Duodecim- en EBM PracticeNet-richtlijnen werden de in de methoden beschreven zoektermen gebruikt. De resultaten van deze zoektocht worden hieronder beschreven:

- De zoekopdracht 'antidepressivum' leverde 142 resultaten op.
- De zoekopdracht 'depressie' leverde 242 resultaten op en werd verfijnd via 'depressie + antidepressiva'. Dit leverde 82 resultaten op.
- De zoekopdracht 'angst' leverde 193 resultaten op en werd verfijnd via 'angststoornis'. Dit leverde 50 resultaten op. Dit werd verder verfijnd via 'angststoornis + antidepressiva', wat 20 resultaten opleverde.
- De zoekopdracht 'pijn + antidepressiva' leverde 55 resultaten op en werd verfijnd via 'neuropathische pijn + antidepressiva'. Dit leverde 15 resultaten op.

De resultaten werden doorgenomen en zo werden 28 mogelijk relevante richtlijnen weerhouden. Deze richtlijnen werden later aan een diepere studie onderworpen en uiteindelijk werden 13 relevante EBM PracticeNet richtlijnen weerhouden: de richtlijnen over bipolaire stoornis, angststoornissen, chronische pijn, functionele darmstoornissen en prikkelbaredarmsyndroom (IBS), rookstop, hypertensie, medicatie bij psychiatrische spoedgevallen, intoxicatie door geneesmiddelen, fibromyalgie, diabetische neuropathie, acute stressreactie en posttraumatische stressstoornis, obsessief-compulsieve stoornis en de EBM PracticeNet-richtlijn 'Aanpak van Chronische pijn in de eerste lijn' [17 – 29].

Literatuuronderzoek van Wouter Vander Linden

Via de zoektocht van Wouter Vander Linden werden via de NICE-richtlijnen 7 mogelijk relevante richtlijnen weerhouden: de richtlijnen over depressie, neuropathische pijn, angststoornissen, bipolaire stoornissen, OCS, PTSD en antenatale en postnatale mentale gezondheid [30 – 36].

Fase 2: Zoektocht naar aanbevelingen uit de richtlijnen

Vanuit de gemeenschappelijke literatuurlijst werd er gezocht naar aanbevelingen volgens de reeds eerder beschreven selectiecriteria. Dit gebeurde per onderzoeker afzonderlijk.

Opstelling van een lijst van aanbevelingen volgens Gianni Vanden Bulcke

Er werden in totaal 74 aanbevelingen weerhouden door Gianni Vanden Bulcke. Deze werden in een voorlopige lijst gezet. 30 aanbevelingen handelden over stemmingsstoornissen, 18 aanbevelingen over angststoornissen en 12 aanbevelingen over somatische stoornissen. Er werden 14 algemene aanbevelingen (over interacties, contra-indicaties, neveneffecten) geselecteerd.

Deze aanbevelingen werden genoteerd in een tabel per categorie (stemming, angst, somatische stoornissen en algemene aanbevelingen). Een aantal aanbevelingen van de verschillende richtlijnen bleken overlappend te zijn en werden samengezet.

Bij deze selectie dient een opmerking gemaakt te worden. Er werd via de selectiecriteria geopperd om *off-label* gebruik uit te sluiten. Toch werd de aanbeveling omtrent gebruik van antidepressiva bij slaapstoornissen geïncludeerd in de lijst met aanbevelingen. Dit omdat deze aanbeveling het gebruik van antidepressiva bij slaapstoornissen en dus *off-label* gebruik afraadt.

Opstelling van een lijst van aanbevelingen volgens Wouter Vander Linden

Wouter Vander Linden werkte parallel aan een voorlopige lijst van aanbevelingen. Dit wordt uitgebreider beschreven in de masterproef van Wouter Vander Linden. De aanbevelingen omtrent stemmings- en angststoornissen werden in zijn

tabel opgelijst volgens ernst en dit naar het voorbeeld van het 'Stepped Care' model. Dit model wordt beschreven in de Domus Medica-richtlijn 'Depressie bij volwassenen' en de NICE-richtlijn over depressie en angst [8, 30, 32]. Er werden door Wouter Vander Linden oorspronkelijk 28 aanbevelingen weerhouden. De aanbevelingen werden onderverdeeld in vier categorieën: stemmingsstoornissen, angststoornissen, somatiforme stoornissen en algemene termen. De stemmingsstoornissen werden onderverdeeld in vier domeinen: milde depressie, herkende depressieve klachten, majeure depressie en bipolaire stoornis. De angststoornissen werden onderverdeeld in 3 domeinen: gegeneraliseerde angststoornis, panische angststoornis en andere angststoornissen. Bij de somatiforme stoornissen werd er aandacht besteed aan fibromyalgie en diabetische neuropathie. Bij de algemene overwegingen werd er een onderverdeling gemaakt in 5 domeinen: ouderen, adolescenten, zwangere vrouwen, suïcidaliteit en cardiovasculaire belasting. Voor elk van deze domeinen werd een ruime aanbeveling geformuleerd op basis van de 7 NICE-richtlijnen [30 – 36]. Er werd eenmalig een aanvulling gedaan vanuit een EBM PracticeNet-richtlijn [29].

Fase 3: Zoektocht naar artikels (secundaire en tertiaire bronnen)

Zoals eerder beschreven werd er via het watervalprincipe gezocht naar secundaire en tertiaire bronnen. Zo werden er in totaal 100 unieke referenties gevonden en nagekeken: 47 unieke referenties die via de zoektocht van Gianni Vanden Bulcke [37 – 83] gevonden werden en 53 via de zoektocht van Wouter Vander Linden [84 – 136].

Fase 4: Opstellen van de beslishulp

De geselecteerde aanbevelingen werden geformuleerd in een tabel die uiteindelijk zou leiden tot de ontwikkeling van een beslishulp. De onderzoekers deden dit onafhankelijk (blind) van elkaar. De aanbevelingen werden, zoals eerder vermeld, initieel geordend in 2 groepen: start-criteria en stop-criteria. De aanbevelingen van deze 2 groepen zouden ook geordend worden in 4 categorieën: stemmingsstoornissen, angststoornissen, somatische stoornissen (pijn) en algemene aanbevelingen.

Voorlopige tabel van Gianni Vanden Bulcke

Hieronder wordt de werkwijze voor de tabel van Gianni Vanden Bulcke beschreven. Er werden 30 aanbevelingen geformuleerd bij de categorie 'stemmingsstoornissen', 18 aanbevelingen bij de categorie 'angststoornissen' en 12 aanbevelingen bij de categorie 'somatische stoornissen'. Er werden 14 aanbevelingen geformuleerd bij de categorie 'algemene aanbevelingen'. Dit waren aanbevelingen over interacties, contra-indicaties en neveneffecten.

Deze ruwe lijst werd verder verfijnd door een aantal aanbevelingen te herformuleren en te herschikken. De tabel was uitgebreid en niet overzichtelijk. Ondanks de selectiecriteria waren er toch enkele aanbevelingen in de tabel terechtgekomen die niet helemaal aan deze criteria voldeden.

Een van de eerste aanpassingen was het opsplitsen van een aantal aanbevelingen die samen geformuleerd werden. Er gebeurde een betere opsplitsing per indicatie. Zo werden de aanbevelingen voor het opstarten van een antidepressivum bij een ernstige depressie initieel samen geformuleerd met dezelfde aanbeveling voor een persisterende depressieve stoornis. Bovendien werd in dezelfde rij van de tabel ook meteen de keuze van het antidepressivum besproken en de dosering ervan. Dit maakte de tabel complex. Er werd daarom gekozen om de tabel overzichtelijker te maken door de aanbevelingen over de indicatie tot opstarten van het antidepressivum, de keuze van het antidepressivum, de behandelduur en de dosering op te splitsen. Een aantal aanbevelingen die daarentegen opgesplitst maar overlappend waren, konden samen geformuleerd worden. Er kon een algemene aanbeveling geformuleerd worden voor neuropathische pijn. Deze werd aangevuld met enkele aanbevelingen voor specifieke gevallen (vb. diabetische neuropathie). Enkele aanbevelingen die toch *off-label* bleken te zijn werden uit de lijst verwijderd. Ook aanbevelingen die steunden op onvoldoende evidentie (zie GRADE) werden uit de lijst verwijderd. Zo werden aanbevelingen over functionele maagdarmaandoeningen uit de tabel verwijderd.

Tevens gebeurden er een aantal aanpassingen op vlak van de formulering van de aanbeveling. Formuleringen zoals 'we bevelen aan dat' werden geherformuleerd tot 'er wordt aanbevolen dat'.

GRADING van de tabel van Gianni

In de voorlopige tabel van Gianni Vanden Bulcke werd aan elke aanbeveling een GRADE toegekend. De methode hiervoor staat beschreven in materiaal en methode. Sommige aanbevelingen hadden reeds een GRADE gekregen vanuit de oorspronkelijke richtlijnen. Dit was onder meer het geval bij een aantal richtlijnen

van Domus Medica en van KCE. Voor andere aanbevelingen werd er via de referenties onderzocht op welke evidentie de aanbeveling kon steunen. De meest doorslaggevende factor was de studiemethode waarop de aanbeveling steunt. Daarna kon de graad van evidentie worden aangepast afhankelijk van aanwezige *up- of downgraders*. In bijlage I kunt u de lijst met aanbevelingen terugvinden en hun GRADE met argumentatie voor de graad van evidentie.

Voorlopige tabel van Wouter Vander Linden

Wouter Vander Linden werkte eveneens aan een voorlopige tabel. Dit gebeurde onafhankelijk en blind van Gianni Vanden Bulcke. De opstelling hiervan wordt uitgebreider beschreven in de masterproef van Wouter Vander Linden. De voorlopige tabel van Wouter Vander Linden had 28 aanbevelingen. Het ging om 8 algemene aanbevelingen onder stemmingsstoornissen, 6 onder angststoornissen, 4 onder somatische stoornissen en 10 onder algemene overwegingen. De aanbevelingen werden opgelijst volgens de indeling van het 'Stepped Care' model. De tabel werd onderverdeeld in 4 kolommen: een kolom 'indicaties', een kolom 'richtlijn' (een korte algemene stelling), een kolom 'aanbeveling' (een ruime aanbeveling per indicatie) en een kolom 'GRADE' (graad van evidentie van de aanbeveling). De aanbevelingen waren ruim en niet opgesplitst. Zo werden verschillende behandelstrategieën opgenomen in eenzelfde veld van de kolom aanbeveling. Zowel screening, farmacotherapie, psychotherapie als follow-up waren opgenomen in één aanbeveling. Ook andere behandelstrategieën dan antidepressiva waren in de tabel opgenomen.

GRADING van de tabel van Wouter Vander Linden

Ook voor de tabel van Wouter Vander Linden werd een GRADING toegepast volgens de methodes beschreven onder 'materiaal en methoden'. De resultaten en de argumentatie van de GRADING worden uitgebreider beschreven in de masterproef van Wouter Vander Linden. Naast de 7 NICE-richtlijnen werd er gebruik gemaakt van de referenties om een graad van evidentie toe te kennen. De graad van evidentie werd toegekend aan de ruime aanbevelingen. Dit betekent dat elk beschreven onderdeel (behandelstrategie), beschreven bij een bepaalde indicatie, eenzelfde GRADE toegekend kreeg. Een lijst met aanbevelingen is te vinden in de masterproef van Wouter Vander Linden.

Opstelling van de voorlopige versie van de beslishulp

Na het afzonderlijk opstellen van een eigen tabel werd er opnieuw overleg gepleegd tussen de onderzoekers en de promotor via een consensusvergadering. Oorspronkelijk zou er een gemeenschappelijke tabel opgesteld worden op basis van overeenkomsten en consensus. Er werd echter geopteerd om de tabel van Gianni Vanden Bulcke te gebruiken en verder uit te werken. De onderzoekers bereikten hierover een consensus op basis van een aantal argumenten. In de tabel van Gianni Vanden Bulcke waren de aanbevelingen duidelijker opgesplitst en kreeg iedere aanbeveling een eigen GRADE toegekend. De tabel van Wouter Vander Linden was eerder ruim beschrijvend en er werd een GRADE toegekend aan deze algemeen beschrijvende aanbevelingen. In de tabel van Wouter Vander Linden waren er eveneens aanbevelingen opgenomen betreffende niet-medicamenteuze therapie en medicamenteuze therapie anders dan antidepressiva. Door deze verschillende manier van formulering en GRADING was het niet mogelijk om de tabellen te vergelijken en samen te voegen. Er werd in het verder verloop van het onderzoek verder gewerkt met de tabel van Gianni Vanden Bulcke om tot een voorlopige versie van de beslishulp te komen.

Via consensus tussen de onderzoekers en de promotor werd de tabel van Gianni Vanden Bulcke herzien. Zo werden een aantal aanbevelingen die initieel opgenomen waren in de stop-criteria nu onderverdeeld in 3 groepen: stop-criteria, niet-starten-criteria en *switch*-criteria. De stop-criteria omvatten aanbevelingen die stellen in welke situaties een antidepressivum kan gestopt worden. De niet-starten-criteria omvatten aanbevelingen die voor specifieke situaties stellen dat het starten van een antidepressivum (nog) niet geïndiceerd is. De *switch*-criteria omvatten aanbevelingen die stellen dat in specifieke gevallen de therapie niet meer geschikt of zelfs gecontra-indiceerd is en waarbij verandering naar een ander antidepressivum geïndiceerd is. Tevens geven deze aanbevelingen een inlichting over de mogelijke antidepressiva die in deze situaties wel geïndiceerd zijn.

Een aantal aanbevelingen die initieel werden opgenomen in een voorlopige versie van de beslishulp werden na overleg tussen de onderzoekers toch geschrapt. De argumentatie was dat de rol van antidepressiva in bepaalde situaties te beperkt was voor implementatie in de beslishulp. Als voorbeeld kan het thema rookstop aangehaald worden waar een behandeling met bupropion een mogelijke strategie is in de ondersteuning van rookstop. Uit de beslishulp zou echter kunnen geïnterpreteerd worden dat dit de enige en beste strategie is bij rookstop, terwijl de werkelijke behandelstrategieën ruimer kunnen zijn [10].

Daarnaast werden 2 uitzonderingen gemaakt op de exclusiecriteria. *Off-label*gebruik zou niet opgenomen worden in onze tabel. Zo is het gebruik van antidepressiva bij slaapstoornissen *off-label* [9]. Toch worden antidepressiva, voornamelijk trazodon, wel vaak gebruikt als alternatief voor de klassieke slaap- en kalmeermiddelen [1]. Om deze reden werd gekozen om een aanbeveling op te nemen in de beslishulp die het gebruik van antidepressiva bij slaapstoornissen ontraadt. Daarnaast zijn er aanbevelingen over de behandeling van pijn bij fibromyalgie opgenomen in de beslishulp. Amitriptyline is geïndiceerd bij de behandeling van pijn bij fibromyalgie [29]. Duloxetine kent strikt genomen geen indicatie voor behandeling van pijn bij fibromyalgie. Er is echter wel sterke evidentie dat duloxetine mogelijk een gunstige invloed heeft op pijnklachten bij fibromyalgie [29]. Daarom werd deze aanbeveling toch opgenomen in de voorlopige versie van de beslishulp.

Tot slot werden nog eens 4 aanbevelingen afgesplitst van de algemene aanbevelingen in de categorie van de *switch*-criteria. Dit waren aanbevelingen omtrent geneesmiddeleninteracties. Ze werden opgenomen in een aparte groep 'Interacties' bij de *switch*-criteria.

Uiteindelijk omvatte de voorlopige versie van de beslishulp 22 aanbevelingen over stemmingsstoornissen, 14 aanbevelingen over angststoornissen, 5 aanbevelingen over pijn, 11 algemene aanbevelingen en 4 aanbevelingen over interacties. Er zijn in de lange versie van de beslishulp 22 start-criteria, 8 niet-starten-criteria, 19 *switch*-criteria en 7 stop-criteria opgenomen. In totaal werden er 56 aanbevelingen in opgenomen. De voorlopige versie van de lange beslishulp is te vinden in bijlage II.

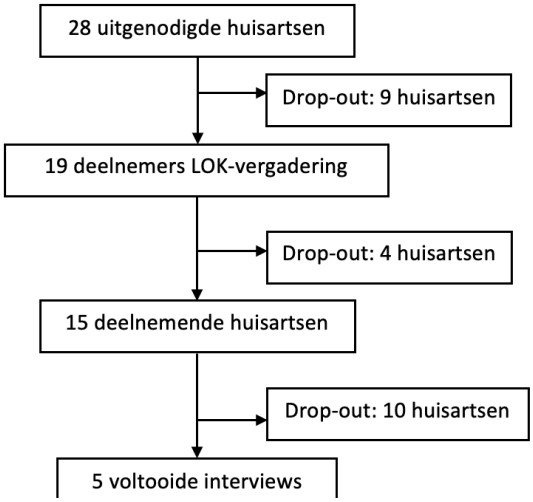
De korte versie van de beslishulp omvat 13 start-criteria, 6 niet-starten-criteria, 3 *switch*-criteria en 6 stop-criteria. Dit waren 15 aanbevelingen over stemmingsstoornissen, 9 aanbevelingen over angststoornissen, 3 aanbevelingen over somatische aandoeningen en 1 algemene aanbeveling. In totaal werden er 28 aanbevelingen opgenomen in de korte versie van de beslishulp. De korte versie van de beslishulp is te vinden in bijlage III.

Veldstudie

Fase 6: Voorstelling en bevraging bij experten

Van de 5 gecontacteerde experten was er uiteindelijk slechts 1 expert bereid om deel te nemen aan het onderzoek. 2 experten hebben laten weten dat ze niet wensten deel te nemen. De 2 andere experten hebben niet gereageerd op de uitnodiging om deel te nemen.
De deelnemende expert heeft echter niet gereageerd via de opgestelde vragenlijst. De expert reageerde via het rechtstreeks noteren van opmerkingen in de lange beslishulp. De resultaten van deze bevraging worden besproken bij fase 8. De opmerkingen van de expert werden verwerkt in een nieuwe versie van de beslishulp in fase 9.

Fase 7: Voorstelling en bevraging bij huisartsen



Figuur 1: Overzicht deelnemende huisartsen

Er werden 2 LOK-groepen gecontacteerd voor het organiseren van de presentatie van de beslishulp. Dit waren de LOK-groepen Roosdaal en Groot-Ternat. In totaal werden 28 huisartsen uitgenodigd. De presentatie gebeurde door de 2 onderzoekers elk voor de eigen LOK-groep.

Uiteindelijk waren er in totaal 19 huisartsen aanwezig op de presentaties. Na de presentatie waren er 15 huisartsen, verspreid over de beide LOK-groepen, bereid om deel te nemen aan het onderzoek. De huisartsen kregen de voorlopige versie van de beslishulp die nog niet nagekeken was door de experten. Na 2 maanden werden de huisartsen opnieuw gecontacteerd voor een interview. 5 huisartsen hebben hun deelname aan het onderzoek voltooid via een afsluitend interview. De overige 10 huisartsen waren niet meer bereikbaar voor feedback via interview. 2 van deze

huisartsen hebben wel schriftelijk een feedback gegeven. Een schema van de deelnemende huisartsen in de verschillende fasen wordt weergegeven in figuur 1.

Fase 8: Verwerking van de gegevens van de veldstudie

Verwerking van de vragenlijst van de experten

Slechts 1 expert heeft gereageerd op onze uitnodiging om feedback te geven op de beslishulp. Deze expert heeft echter niet geantwoord via de vragenlijst. Hij vermelde zijn opmerkingen rechtstreeks in de beslishulp. Hieronder worden de opmerkingen beschreven en geëvalueerd. De expert formuleerde 20 opmerkingen bij de voorlopige versie van de beslishulp. Er waren 3 opmerkingen bij de start-criteria, 3 bij de niet-starten-criteria, 10 bij de *switch*-criteria en 4 bij de stop-criteria. De verwerking van de opmerkingen van de expert gebeurde door Gianni Vanden Bulcke.
Hieronder worden de opmerkingen van de expert vermeld. Daarna wordt de toetsing aan de geraadpleegde literatuur beschreven.

Opmerkingen bij de start-criteria

Opmerking 1

Een eerste opmerking werd genoteerd bij de keuze van het antidepressivum bij stemmingsstoornissen. Bij de keuze voor een TCA stelt de expert voor om te vermelden dat bij ouderen de voorkeur uitgaat naar behandeling met nortriptyline. Dit werd opnieuw nagekeken in de literatuur. Uit de opgezochte literatuur bleek er inderdaad bij ouderen een voorkeur te zijn voor nortriptyline ten opzichte van amitriptyline. Dit vanwege minder risico op anticholinerge effecten en orthostatische hypotensie [11, 137, 138].

Opmerking 2

Daarna stelde de expert de voorkeur voor paroxetine bij invaliderende specifieke fobieën in vraag. Deze aanbeveling werd geïncludeerd via de Duodecim-richtlijn over angststoornissen en een aantal referenties daarvan [18, 46, 47]. Bij specifieke fobieën blijkt er geen belangrijke plaats te zijn voor behandeling met antidepressiva. Enkel bij invaliderende klachten die niet voldoende reageren op psychotherapie kan er een SSRI overwogen worden. De lichte voorkeur voor paroxetine blijkt voort te komen uit beperkte data van een kleine RCT uit 2000 [18, 46, 47].

Opmerking 3

De expert vermeldt bij de dosering van antidepressiva bij PTSS dat volgens de goede klinische praktijkvoering bij elke vorm van angststoornis de dosis van antidepressiva best traag opgebouwd wordt. De literatuur leert dat dit klopt voor TCA's. Voor SSRI's blijkt dit genuanceerder. De NHG Standaard over angst vermeldt dat SSRI's meteen aan de standaarddosis kunnen opgestart worden, tenzij er neveneffecten kunnen verwacht worden of bij ouderen. In deze twee laatste gevallen wordt er volgens deze richtlijn gestart aan de helft van de standaarddosis [12]. Via het Farmacotherapeutisch Kompas en het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) werden de doseringen van sertraline, paroxetine en (es)citalopram nagekeken. Hieruit blijkt dat de dosering complexer is en afhangt van het gekozen antidepressivum en het type angststoornis [7, 139].

Opmerkingen bij de niet-starten-criteria

Opmerking 4

Vervolgens merkt de expert op dat een verwijzing naar een psychiater bij een hoog risico op suïcide inderdaad geïndiceerd is, maar dat het onderwijl wel aangewezen kan zijn om reeds te starten met een antidepressivum en eventueel ook kortdurend in combinatie met een benzodiazepine. De Domus Medica-richtlijn over depressie bij volwassenen stelt zich eerder terughoudend op in verband met gebruik van benzodiazepines bij depressie [8]. Via EBM PracticeNet werd de Duodecim-richtlijn 'Een patiënt met suïcidaal risico' geraadpleegd [140]. Hierin wordt gesteld dat een patiënt met een hoog suïcidaal risico snel gespecialiseerde psychiatrische hulp of een hospitalisatie nodig heeft. Tegelijk vermeldt de richtlijn ook dat antidepressiva pas een therapeutisch effect bereiken na een week en dat benzodiazepines ondertussen snel de angst kunnen verminderen. In de richtlijn wordt er wel gewaarschuwd om slechts kleine hoeveelheden per keer voor te schrijven.

Opmerking 5

De expert vult de aanbeveling omtrent de aanpak van PTSS aan. Naast de reeds vernoemde verwijzing naar een psychiater kan een verwijzing naar een gespecialiseerde psycholoog ook aangewezen zijn. Dit is in overeenstemming met de NHG Standaard Angst [12].

Opmerking 6

Aanvullend op de vorige opmerking vulde de expert de aanbeveling nog verder aan met een mogelijke vorm van psychotherapie bij PTSS. Als voorbeeld haalt de expert EMDR (Eye Movement Desensitisation and Reprocessing) aan. Na een zoektocht via de NHG Standaard Angst werd een aanbeveling gevonden op de website van het Farmacotherapeutisch Kompas in verband met PTSS [12, 139]. Psychotherapie wordt als eerste keuze aangeraden. De volgende vormen van psychotherapie worden aangeraden: CGT (cognitieve gedragstherapie) en EMDR [139]. Behandeling met antidepressiva (SSRI's) wordt ook vermeld [139].

Opmerkingen bij de *switch*-criteria

Opmerking 7

Bij onvoldoende respons van een SSRI bij een stemmingsstoornis stelde de voorlopige versie van de beslishulp dat een overschakeling naar een ander SSRI of een TCA wordt aanbevolen. De expert stelde de overstap naar een ander SSRI in vraag. De keuze voor een ander SSRI wordt in de literatuur bevestigd door de NHG Standaard Depressie, het Farmacotherapeutisch Kompas en de NICE-richtlijn over depressie [11, 30, 141]. Er is echter geen duidelijke bronvermelding.

Opmerking 8

Aanvullend op de vorige opmerking vulde de expert de aanbeveling aan met een aanbeveling om bij onvoldoende respons op een SSRI over te stappen naar behandeling met een SNRI. De NICE-richtlijn over depressie stelt dat het voordeel van *switchen* tussen verschillende klassen van antidepressiva zwak is. In het geval er geen respons is op een SSRI dient er volgens de NICE-richtlijn eerst veranderd te worden naar een ander SSRI. In tweede instantie kan er volgens de richtlijn van klasse veranderd worden. Dit zijn volgens de richtlijn de SNRI's en de TCA's (en de MAO-inhibitoren) [30].

Opmerking 9

Vervolgens maakte de expert bij deze aanbeveling ook een opmerking over de mogelijkheid van augmentatie en combinatietherapie in samenwerking met de psychiater. In de Domus Medica-richtlijn 'Depressie bij volwassenen' wordt hier kort op ingegaan [8]. Combinatietherapie is een behandeling bij therapieresistente depressie waarbij 2 klassen van antidepressiva worden gecombineerd. Augmentatietherapie is een combinatie van een antidepressivum met een antipsychoticum of een stemmingsstabilisator. Deze strategieën vereisen een zekere bekwaamheid en gebeuren volgens de richtlijn het best in overleg met of na verwijzing naar een psychiater [8].

Opmerking 10

Bij de aanbeveling over een partiële respons op antidepressiva bij stemmingsstoornissen vond de expert de termijn om gedurende 10 weken effect van de behandeling af te wachten te lang. De literatuur werd opnieuw nagekeken. Daaruit bleek dat de termijn van 10 weken afwachten vermeld wordt in de NHG Standaard Depressie en in het Farmacotherapeutisch Kompas [11, 141]. Via de referenties werd een genuanceerdere boodschap gevonden [142]. Hieruit blijkt dat indien er na 4-6 weken onvoldoende respons is op de ingestelde behandeling de behandeling gedurende nog eens 4-6 weken kan worden verdergezet. Eventueel kan maximaal 10 weken afgewacht worden, maar dit kan volgens de aanbeveling enkel onder begeleiding van psychotherapie. Daarnaast kan het volgens de aanbeveling nuttig zijn om de diagnose te heroverwegen of therapietrouw na te gaan. Indien volledige respons toch uitblijft moet aanpassing van de therapie overwogen worden [142].

Opmerking 11

Bij de aanbeveling om de dosis van TCA's verder op te drijven bij een partiële respons had de expert een aanvulling. De expert stelde voor om deze aanbeveling aan te vullen met de waarschuwing dat dit enkel mogelijk is zolang de neveneffecten het toelaten om de dosis op te drijven. Bovendien zou dit volgens de expert het best gebeuren in overleg met de psychiater. De bronnen voor deze aanbeveling werden opnieuw nagekeken. De aanvullingen van de expert werden via de Domus Medica-richtlijn 'Depressie bij volwassenen' bevestigd [8].

Opmerking 12
De expert vulde de aanbeveling omtrent het toegenomen (gastro-intestinaal) bloedingsrisico door SSRI's aan met de nuance dat dit gaat om hoog gastro-intestinale bloedingen. Dit blijkt te kloppen uit de richtlijn van NHG Standaard 'Depressie' en 'Maagklachten' [11, 14].

Opmerking 13
De expert vult de aanbeveling omtrent het serotoninesyndroom aan met de waarschuwing dat Sint-Janskruid vrij te verkrijgen is [7].

Opmerking 14
De expert vult de aanbevelingen omtrent de cardiovasculaire risico's van antidepressiva aan met een aanbeveling dat TCA's absoluut gecontra-indiceerd zijn bij een voorgeschiedenis van een myocardinfarct. Via een zoektocht in de literatuur werd teruggevonden dat TCA's gecontra-indiceerd zijn bij een recent myocardinfarct en hartfalen [7, 76, 77, 78, 141].

Opmerking 15
De expert vult de aanbeveling omtrent anticholinerge effecten van TCA's aan. Bij de aanbeveling dat TCA's vermeden moeten worden bij glaucoom vermeldt de expert dat het gaat om gesloten hoek glaucoom. De NHG Standaard 'Depressie' vermeldt een contra-indicatie van TCA's voor glaucoom, maar het type glaucoom wordt niet gespecifieerd [11]. De contra-indicatie voor gesloten hoek glaucoom wordt wel vermeld in het Farmacotherapeutisch Kompas, het BCFI en de Domus Medica-richtlijn 'Depressie bij volwassenen' [7, 8, 141].

Opmerking 16
De expert maakte een opmerking bij de aanbeveling omtrent behandeling met antidepressiva bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Er wordt een contra-indicatie voor SSRI's vermeld. De expert stelt dat sertraline wel kan gebruikt worden bij de ziekte van Parkinson en staaft dit met informatie uit het Formularium Ouderenzorg (Farmaka) [137]. In dit formularium wordt sertraline vermeldt naast TCA's als een mogelijke behandeling van depressieve klachten. Er wordt ook in dit formularium vermeld dat sertraline met voorzichtigheid dient gebruikt te worden bij de ziekte van Parkinson. Informatie over gebruik van andere SSRI's bij ouderen (en bij patiënten met de ziekte van Parkinson) ontbreekt in dit formularium. Andere literatuur is niet eenduidig over gevaren van SSRI's bij de ziekte van Parkinson.

Opmerkingen bij de stop-criteria

Opmerking 17
De expert vult de aanbeveling omtrent het stoppen van antidepressiva aan. De expert stelt dat antidepressiva niet enkel abrupt mogen gestopt worden wegens het risico op ontwenningsverschijnselen, maar ook wegens een hoger risico op herval. Uit een literatuuronderzoek via de Domus Medica-richtlijn 'Depressie bij volwassenen' werd een artikel gevonden dat deze aanbeveling ondersteunt [8, 143].

Opmerking 18
De expert maakte een aanvulling op de aanbeveling in verband met de duur van de behandeling met antidepressiva bij stemmingsstoornissen. Er wordt vermeld dat een behandeling ten minste 6 maanden dient te duren. De expert vulde dit aan met de opmerking dat dit minstens 6 maanden is na remissie. Dit klopt uit de bronnen die gebruikt werden voor deze aanbeveling [8, 11, 45].

Opmerking 19
De expert maakte bij dezelfde aanbeveling nog een aanvulling. De expert stelt dat bij ouderen een behandeling met antidepressiva 9 tot 12 maanden gecontinueerd dient te worden. Via de Domus Medica-richtlijn 'Depressie bij volwassenen' en NHG Standaard 'Depressie' werden aanbevelingen gevonden omtrent de behandelingsduur bij ouderen. Beide richtlijnen bevelen een behandelingsduur bij ouderen aan van minstens 6 tot 12 maanden na remissie [8, 11, 144].

Opmerking 20
Bij de stop-criteria van de angststoornissen vulde de expert de aanbeveling omtrent afbouw van antidepressiva bij OCS aan met het advies om dit te doen in overleg met de psychiater. Dit is in overeenstemming met de start-criteria bij OCS, waarin vermeld wordt dat behandeling dient te gebeuren in overleg met de psychiater.

Verwerking van de antwoorden van de huisartsen

In totaal werden 5 interviews afgelegd. 3 interviews werden afgelegd in de LOK-groep van Wouter Vander Linden, 2 interviews in de LOK-groep van Gianni Vanden Bulcke. De resultaten werden gegroepeerd per onderzoeksvraag. De verwerking van de resultaten van de interviews gebeurde door de onderzoekers samen.

Onderzoeksvraag 1. Heeft de huisarts de beslishulp daadwerkelijk gebruikt en op welke manier?

De antwoorden waren verdeeld. Drie van de vijf huisartsen gaven aan de beslishulp actief gebruikt te hebben tijdens de proefperiode. Twee huisartsen gebruikten de beslishulp tijdens de consultaties. De huisartsen vermeldden vooral de korte versie te gebruiken tijdens de consultaties. Alle huisartsen gaven aan dat de lange beslishulp voor hen nuttig was als naslagwerk. Twee huisartsen hadden de tabel als een soort beslishulp voor de patiënt gebruikt. De beslishulp werd dan voorgelegd aan de patiënt ter bespreking van een bepaalde behandeling en de mogelijke nevenwerkingen ervan.

Onderzoeksvraag 2. Welke beslishulp heeft de voorkeur? Welke elementen spelen hierbij een rol?

Alle huisartsen gaven aan dat ze de voorkeur geven aan de korte beslishulp, maar nuanceerden hun antwoord. Voor het gebruik tijdens de consultaties hadden alle deelnemende huisartsen een voorkeur voor de korte beslishulp, maar de lange versie van de beslishulp werd als een nuttig naslagwerk bestempeld. De volgende argumenten werden aangehaald om de voorkeur voor de korte versie van de beslishulp te staven: de eenvoud, de gebruiksvriendelijkheid, kort en snel in gebruik, praktisch en overzichtelijk. Een aantal deelnemende huisartsen gaven aan dat er geen nood is aan een (té) uitgebreid document, maar dat overzicht belangrijk is voor een werkinstrument tijdens de consultaties.

Onderzoeksvraag 3. Welke elementen vond de deelnemer goed aan deze beslishulp(en)?

De commentaren konden algemeen ingedeeld worden in 2 categorieën: opmerkingen over de structuur en opmerkingen over de inhoud. Op vlak van structuur kwamen de volgende argumenten vaak terug: een goede systematiek, een goed overzicht en een duidelijke indeling. De beslishulp werd regelmatig als gebruiksvriendelijk beschouwd.

Op vlak van inhoud werden de volgende elementen goed bevonden: de vermelding van informatie over het gebruik van verschillende types antidepressiva, de informatie over de behandelingsduur en de vermelding van contra-indicaties (‘rode vlaggen’). Tenslotte bleken een aantal huisartsen positief te zijn over de aanwezigheid van een *switch*-categorie.

Onderzoeksvraag 4. Wat zou er kunnen verbeterd worden aan deze beslishulp?

Opnieuw konden de opmerkingen ingedeeld worden in 2 categorieën: opmerkingen over de structuur en opmerking over de inhoud van de beslishulp.

Op vlak van de inhoud werden de volgende opmerkingen gegeven. Enkele huisartsen hadden negatieve ervaringen met TCA’s en merkten op dat ze liever een voorkeur voor SSRI’s zouden terugvinden bij de aanbevelingen omtrent stemmings- en angststoornissen. Daarnaast hadden enkele huisartsen ook graag een aanbeveling gezien omtrent de situering van SNRI’s (naast deze van SSRI’s) bij stemmingsstoornissen. Enkele huisartsen wensten nog meer het tijdsaspect van de behandeling terug te vinden in de beslishulp. Wanneer dient het gebruik van een antidepressivum geherevalueerd te worden? Wanneer kan het effect van het antidepressivum beoordeeld worden? Nog een huisarts mistte informatie omtrent de aanpak bij een suïcidale patiënt. De arts vroeg zich af wat als alternatieve aanbeveling geldt als niet meteen kan doorverwezen worden naar een psychiater. Ook miste een huisarts specifieke aanbevelingen voor adolescenten. Een nuance die daarbij wel meteen gemaakt werd, is of de medicamenteuze behandeling met antidepressiva bij adolescenten nog behoort tot het domein van de huisarts.

Er waren ook opmerkingen omtrent verbetering van de structuur van de beslishulp. Een huisarts zou in de korte beslishulp aparte bladzijden willen voor stemmingsstoornissen en angststoornissen. Ook vond een huisarts dat het mogelijk nuttig zou zijn om zowel start-, stop-, niet-starten- als *switch*-criteria te groeperen per stoornis. Eenmaal werd er gesuggereerd om een *online*versie te ontwikkelen. De huisarts merkte op dat dit voor de jongere huisartsen mogelijk nuttig zou kunnen zijn, maar twijfelde of het effectief een meerwaarde zou betekenen.

Tweemaal werd er een opmerking gemaakt omtrent de ontwikkeling van een *flowchart*. In andere interviews werd hier ook soms naar verwezen. Een huisarts suggereerde om een *flowchart* op te stellen per indicatie en om vertrekkende vanaf het eerste keuze antidepressivum weer te geven welke keuzes in het verder beleid dienen gemaakt te worden afhankelijk van patiëntkenmerken, contra-indicaties, nevenwerkingen en respons.

Een te uitgebreide lange versie van de beslishulp werd afgeraden door een van de huisartsen. De *switch*-criteria werden door deze arts als nuttig ervaren maar de beslishulp mag niet te moeilijk worden. Indien de *switch*-criteria te uitgebreid zouden worden suggereerde de huisarts dat de verdere behandeling waarschijnlijk buiten het domein van de huisarts ligt en een verwijzing naar een psychiater wenselijker is.
Er werd ook gesuggereerd om deze beslishulp voor te stellen aan en te laten gebruiken door psychologen om na te gaan of ze dezelfde criteria hanteren als in deze beslishulp.

Onderzoeksvraag 5. Hoe en in welke mate heeft de beslishulp de deelnemer geholpen in diens praktijkvoering?

De meeste huisartsen geven aan dat de beslishulp hen in beperkte mate heeft geholpen in hun praktijkvoering. Toch nuanceren de meeste huisartsen dit antwoord. Zo geven verschillende huisartsen aan dat er tijdens het gebruik van de beslishulp meer aandacht was voor de mogelijke interacties van medicatie met antidepressiva in geval van polyfarmacie. Volgens een van de huisartsen werd er zo eenmaal vroegtijdig een serotoninesyndroom ontdekt. Een huisarts gaf aan bij bepaalde indicaties anders te gaan voorschrijven door het gebruik van de beslishulp. Zo schreef de huisarts bij fibromyalgie eerder een TCA voor in plaats van een SSRI en bij neuropathische pijn eerder een SNRI. Twee huisartsen geven aan dat de beslishulp geholpen heeft als een geheugensteun en houvast. Een huisarts suggereerde dat de beslishulp mogelijk nuttig zou kunnen zijn als hulp voor het opstellen van een behandelingsstrategie (protocol) in groepspraktijken.

Fase 9: Herwerking van de beslishulp

Op basis van de opmerkingen van de expert werd de beslishulp herwerkt. Er was te weinig respons van de deelnemende huisartsen en de antwoorden waren te divers om op basis van deze opmerkingen aanpassingen te doen aan de beslishulp. De herwerking van de beslishulp gebeurde door Gianni Vanden Bulcke.

Herwerking van de start-criteria

Op basis van de eerste opmerking werd een aanbeveling aan de beslishulp toegevoegd betreffende de voorkeur van nortriptyline ten opzichte van amitriptyline bij ouderen met een stemmingsstoornis die met een antidepressivum dient behandeld te worden [138]. Op basis van de tweede opmerking van de expert en het beperkte bewijs voor het effect van paroxetine bij specifieke fobieën werd de aanbeveling omtrent eenvoudige fobieën aangepast. De aanbeveling van paroxetine werd vervangen door een aanbeveling van SSRI's en de graad van aanbeveling werd verlaagd naar 2C [46, 47]. Op basis van de derde opmerking van de expert en de diversiteit van de aanbevelingen in de literatuur werd er voor de eenvoud gekozen voor een algemene aanbeveling voor de dosering van antidepressiva bij angststoornissen. De specifieke aanbeveling voor de dosering bij PTSS werd verwijderd uit de beslishulp.

Herwerking van de niet-starten-criteria

De vierde opmerking van de expert werd samen met relevante informatie uit de zoektocht in de literatuur toegevoegd aan de beslishulp [140]. Vervolgens werden de aanvullingen bij het niet-starten-criterium van PTSS toegevoegd aan de beslishulp. De aanvulling van de expert omtrent EMDR-therapie werd niet toegevoegd omdat psychotherapie buiten het domein van de beslishulp valt [139].

Herwerking van de switch-criteria

Op basis van opmerking 7 van de expert werd de aanbeveling omtrent onvoldoende respons op antidepressiva bij stemmingsstoornissen niet aangepast. Op basis van de gevonden literatuur werd het advies om bij onvoldoende respons op een behandeling met een SSRI voor een ander SSRI te kiezen, behouden [11, 30, 141]. Er werd wel op basis van de volgende opmerkingen van de expert en de gevonden literatuur toegevoegd dat tweede keuze antidepressiva, bij onvoldoende respons op een SSRI, TCA's en SNRI's zijn. Op basis van opmerking 9 en informatie uit de Domus Medica-richtlijn werd een bijkomende aanbeveling aan de beslishulp toegevoegd omtrent augmentatie- en combinatietherapie [8]. Op basis van opmerking 10 en de literatuur werd er beslist om de aanbeveling omtrent partiële respons op antidepressiva

aan te passen. De termijn om effect af te wachten gedurende 10 weken werd verkort naar 4 tot 6 weken [142]. Op basis van opmerking 11 en de Domus Medica-richtlijn werd de aanbeveling omtrent dosisverhoging van TCA's bij partiële respons aangepast [8]. Ook bij de aanbeveling omtrent het bloedingsrisico bij gebruik van SSRI's werd de aanvulling van de expert toegevoegd aan de beslishulp. Op basis van opmerking 13 werd bij de aanbeveling over het serotoninesyndroom vermeld dat Sint-Janskruid verkrijgbaar is als OTC-product (*over the counter*). Op basis van opmerking 14 en de reeds onderzochte literatuur werd de aanbeveling omtrent de contra-indicatie van TCA's bij een voorgeschiedenis van een myocardinfarct terug toegevoegd aan de beslishulp [7, 76, 77, 78, 141]. Op basis van opmerking 15 en de literatuur werd de aanbeveling omtrent de contra-indicatie van TCA's bij glaucoom aangevuld [7, 8, 11, 141]. De aanvullingen van de expert uit opmerking 16 werden gezien de onduidelijkheid uit de literatuur niet toegevoegd aan de beslishulp. De algemene aanbeveling om voorzichtig te zijn met SSRI's bij de ziekte van Parkinson werd behouden [137].

Herwerking van de stop-criteria

Op basis van opmerking 17 en de onderzochte literatuur werd de aanbeveling omtrent het abrupt stoppen van antidepressiva aangevuld met een bijkomende waarschuwing dat abrupt stoppen ook een hoger risico op herval inhoudt [8, 143]. De aanbeveling omtrent de duur van de behandeling met antidepressiva bij stemmingsstoornissen werd aangevuld op basis van opmerkingen 18 en 19 en op basis van de gevonden literatuur. Er werd ook aangevuld dat de behandeling bij ouderen 6 tot 12 maanden verdergezet dient te worden na remissie [8, 9, 144]. Opmerking 20 van de expert werd toegevoegd aan de beslishulp. Deze aanvulling is in overeenstemming met de start-criteria.

Na deze herwerking werd een aangepaste beslishulp bekomen. Deze aangepaste versie is opgenomen in bijlage IV.

Discussie

Het doel van dit onderzoek was om via een literatuur- en veldonderzoek een hulpmiddel (beslishulp) te ontwikkelen dat de huisarts kan ondersteunen bij het correct voorschrijven van antidepressiva. Via het literatuuronderzoek werd een op wetenschappelijke evidentie gebaseerde voorlopige versie van de beslishulp opgesteld. Via het veldonderzoek werden de aanbevelingen in de beslishulp getoetst bij een expert en kon op basis van de opmerkingen een aangepaste beslishulp worden opgemaakt. Tegelijkertijd werd tijdens het veldonderzoek de feedback van een aantal huisartsen gevraagd. Dit leverde enkele mogelijk relevante inzichten op.

Door de toetsing bij de expert werden bij een aantal aanbevelingen waardevolle aanvullingen en opmerkingen bekomen. Deze werden opnieuw getoetst aan de wetenschappelijke literatuur. Een groot aantal aanvullingen en opmerkingen bleken via het herhaald literatuuronderzoek te kloppen en werden opgenomen in de beslishulp. Een klein aantal opmerkingen of aanvullingen leidden niet tot aanpassingen in de beslishulp. Zo heeft de expert de aanbeveling omtrent PTSS aangevuld met een aanbeveling van EMDR. Dit werd echter niet in de definitieve versie opgenomen, omdat er via de in- en exclusiecriteria was besloten om geen aanbevelingen te doen over psychotherapie. Ook de aanbeveling om na onvoldoende respons op een SSRI over te stappen naar een behandeling met een ander SSRI werd niet aangepast, omdat dit in alle onderzochte richtlijnen bevestigd wordt [11, 30, 141]. De aanvullling van de expert omtrent het veilig gebruik van sertraline bij de ziekte van Parkinson werd niet toegevoegd aan de beslishulp. Bij gebruik van SSRI's bij de ziekte van Parkinson bestaat er een mogelijkheid op toename van extrapiramidale symptomen. De aanbeveling van de expert steunde op een vermelding van sertraline in het Formularium Ouderenzorg bij de richtlijn over de ziekte van Parkinson [145]. Het is echter ook van belang om te vermelden dat sertraline het enige SSRI is dat beschreven wordt in het Formularium Ouderenzorg [137]. Bovendien wordt er ook in deze richtlijn gewaarschuwd voor het gebruik van SSRI's (en sertraline) bij de ziekte van Parkinson om de redenen die reeds vernoemd werden. Daarnaast kan het gebruik van SSRI's in combinatie met MAO-inhibitoren (medicatie die gebruikt kan worden voor de behandeling van motorische symptomen van de ziekte van Parkinson) het risico verhogen op het ontwikkelen van een serotoninesyndroom. Voor de eenvoud en de veiligheid bleef de aanbeveling omtrent het gebruik van TCA's als eerste keuze bij de ziekte van Parkinson ongewijzigd [8, 137, 145, 146, 147, 148]. Voor alle overige opmerkingen en aanvullingen van de expert werd er voldoende wetenschappelijke ondersteuning gevonden en gebeurden er aanpassingen aan de beslishulp.

Er dient echter te worden opgemerkt dat de deelname van slechts 1 expert een belangrijke beperking betekent voor de validiteit van dit deel van het onderzoek. De commentaar van meerdere experten was een belangrijke meerwaarde geweest voor de herwerking van de beslishulp. Er werd in de literatuur en in eerdere masterproefprojecten nagegaan of er zich in het verleden ook problemen hebben voorgedaan met de rekrutering van experten. Er werd een masterproefproject gevonden omtrent het starten en stoppen van medicatie bij palliatieve patiënten waarbij er eveneens problemen bleken te bestaan bij het rekruteren van deelnemers voor deelname aan een enquête [149]. Bij andere masterproefprojecten en publicaties omtrent starten en stoppen van medicatie of voor aanpassingen van richtlijnen via de Delphi-methode bleken er geen problemen te bestaan voor de rekrutering van experten [150 – 153]. De reden voor de rekruteringsproblemen in dit onderzoek kan kaderen in het beperkt tijdsinterval waarbinnen de experten dienden te reageren. Bovendien werden slechts een beperkt aantal experten gecontacteerd.

Uit het veldonderzoek bij de huisartsen bleek de korte beslishulp de voorkeur te genieten voor gebruik tijdens de consultaties. De lange beslishulp bleek een nuttig naslagwerk te zijn. Dit is een waardevolle bevinding omdat dit in overeenstemming is met het doel van de onderzoekers. De deelnemende huisartsen waren over het algemeen positief over de structuur en de inhoud van de beslishulp. Er werden een aantal suggesties gegeven voor verbetering van de inhoud van de beslishulp. Enkele huisartsen bleken een voorkeur te hebben voor het gebruik van bepaalde klassen van antidepressiva bij stemmingsstoornissen daar waar de richtlijnen geen duidelijke voorkeur formuleren. Deze opmerkingen zijn mogelijk eerder gebaseerd op ervaringen van de huisartsen dan op wetenschappelijke evidentie. Ook kunnen de meningen van de huisartsen beïnvloed zijn door vertegenwoordigers van de farmaceutische industrie. De keuze voor een bepaald antidepressivum hangt vooral af van het profiel van de patiënt [8, 11, 141]. Zoals vermeld in de resultaten merkten enkele huisartsen op dat het tijdsaspect te weinig belicht werd in de beslishulp. Een aantal tijdsaspecten zijn reeds aanwezig in de beslishulp. Deze zijn opgenomen in enkele aanbevelingen van de *switch*- en stop-criteria. Wel ontbreekt er een aanbeveling omtrent de tijdstippen van herevaluaties. Dit hangt echter af van de patiënt en van de ernst van de klachten [11]. Dit kan nuttig zijn om toe te voegen aan de beslishulp, maar het kan de beslishulp mogelijk net complexer maken. Opmerkingen omtrent de structuur van de beslishulp waren divers. De suggesties waren sterk afhankelijk van de persoonlijke voorkeuren van de geïnterviewden. Door de kleine deelnemersgroep kon hieruit geen duidelijk besluit getrokken worden.

De meeste deelnemende huisartsen gaven aan dat de beslishulp in beperkte mate geholpen heeft bij de praktijkvoering. Zo gaven ze aan dat er meer aandacht was voor nevenwerkingen, contra-indicaties en interacties. Een van de vijf deelnemende huisartsen gaf aan bij een aantal indicaties andere antidepressiva voor te schrijven door het gebruik van de beslishulp. Hoewel een kwantitatief onderzoek naar een wijziging in het voorschrijfgedrag van de artsen niet werd uitgevoerd in dit onderzoek is dit toch een interessante bevinding.

De in deze masterproef ontwikkelde beslishulp is gebaseerd op het principe van de START-STOPP-criteria mits het toevoegen van 2 andere groepen (de *switch*- en niet-starten-groep). De bestaande START-STOPP-criteria worden toegepast in het domein van de geriatrie om de nood aan het opstarten of stoppen van medicatie bij ouderen te detecteren [6]. Via een PubMed-zoektocht werd ontdekt dat er recent ook een beslishulp ontwikkeld werd voor de detectie van mogelijk onaangepast medicatiegebruik in de internistische geneeskunde. Deze beslishulp heet PIM-Check, waarbij PIM staat voor 'potentially inappropriate medication'. De beslishulp werd ontwikkeld door een internationale samenwerking van verschillende algemene en universitaire ziekenhuizen. De *checklist* bevat 160 stellingen voor 17 medische domeinen en 56 verschillende pathologiën [153]. In 2017 ontwikkelde een groep geneeskundestudenten aan de KU Leuven voor een masterproefproject een instrument voor het nazien van medicatie bij palliatieve patiënten [154]. Voor zover bekend bestaat er nog geen beslishulp voor het correct voorschrijven van antidepressiva. Mogelijk kan de in deze masterproef ontwikkelde tabel bijdragen tot de ontwikkeling van een dergelijk instrument. Recent publiceerde het BCFI via de Folia Pharmacotherapeutica een handleiding voor het afbouwen van antidepressiva [155]. Deze handleiding biedt praktische handvaten om antidepressiva af te bouwen of om te schakelen. Deze handleiding geeft echter niet aan bij welke indicaties dit dient te gebeuren.

Toch zijn dit nuttige aanbevelingen die zouden kunnen toegevoegd worden aan een beslishulp rond het correct voorschrijven van antidepressiva.

Sterktes en beperkingen van de studie

Een sterkte van dit onderzoek is de uitgebreidheid van het literatuuronderzoek. Er werden 28 richtlijnen en via het watervalprincipe nog eens 100 artikels onderzocht. Hieruit was het mogelijk om een beslishulp op te stellen met aanbevelingen. Een bijkomende sterkte is het toekennen van een GRADE. Dit maakt het mogelijk om in de tabel te zien op welke mate van wetenschappelijke evidentie de aanbevelingen kunnen steunen. Een beperking stelt zich op vlak van het veldonderzoek door het kleine aantal deelnemers onder de experten en de huisartsen. Idealiter zouden meer experten bereikt moeten worden om via een Delphi-studie op een gestandaardiseerde manier tot een consensus te komen onder experten en om zo tot een validatie te komen van de beslishulp. Ook de kleine groep deelnemende huisartsen zorgt ervoor dat niet duidelijk is in welke mate de bevindingen te extrapoleren zijn naar de volledige populatie huisartsen.

Implicaties voor de toekomst

Er valt op te merken dat er in de ontwikkelde beslishulp meer criteria opgenomen zijn voor het opstarten van antidepressiva dan criteria voor het stoppen ervan. De aanbevelingen werden geïncludeerd vanuit de bestaande richtlijnen. In deze richtlijnen bleek er meer informatie voor handen omtrent het opstarten van antidepressiva dan voor het afbouwen ervan. Gezien het overgebruik van antidepressiva en psychofarmaca in het algemeen lijkt het noodzakelijk dat er meer onderzoek wordt gevoerd naar indicaties of criteria voor de afbouw van deze medicatie [2, 3, 4].

Ondanks een aantal beperkingen kan deze beslishulp als basis dienen voor verder onderzoek. Er zou een nieuwe validatieronde kunnen plaatsvinden door de beslishulp opnieuw voor te stellen bij experten. Idealiter zou een Delphi-studie kunnen plaatsvinden om op een gestandaardiseerde en geanonimiseerde manier tot een consensus te komen en tot een gevalideerde beslishulp te komen. Deze beslishulp zou daarna nog eens kunnen voorgelegd worden aan een groep huisartsen om na te kijken in welke mate deze beslishulp effectief het voorschrijfgedrag kan veranderen of ondersteunen. Uit de interviews van de huisartsen blijkt alvast een positiviteit te bestaan voor het gebruik van een dergelijke ondersteunende beslishulp.

Conclusie

Door een uitgebreid literatuuronderzoek en een veldstudie bij een expert waren de onderzoekers in staat om een hulpmiddel (beslishulp) te ontwikkelen om de huisarts te ondersteunen bij het correct voorschrijven van antidepressiva. Er werd een lange en een korte versie opgesteld. De veldstudie bij de huisartsen bevestigde het vermoeden van de onderzoekers dat de huisartsen de korte versie verkiezen voor gebruik tijdens de consultatie en de lange versie als naslagwerk. De veldstudie leerde ook dat de deelnemende huisartsen door gebruik van de beslishulp meer aandacht hadden voor correct voorschrijven, neveneffecten, interacties en contra-indicaties. Verder onderzoek is nodig om de beslishulp verder te valideren. Idealiter gebeurt dit via een Delphi-studie bij een panel van experten.

Bronnen

[1] RIZIV (BE); Infospot. De antidepressiva. Brussel: RIZIV; 2014.

[2] De Donder E. Factsheet Psychoactieve medicatie. Brussel: VAD; 2016.

[3] Dan Lewer, Claire O'Reilly, Ramin Mojtabai and Sara Evans-Lacko. Antidepressant use in 27 European countries: associations with sociodemographic, cultural and economic factors. The British Journal of Psychiatry 2015; 207: 221–226.

[4] Vander Laenen F., Lievens D., Pauwels L, et al. De sociale kost van legale en illegale drugs in België. Antwerpen (BE): Federaal Wetenschapsbeleid (BELSPO); 2016.

[5] RIZIV (BE); MORSE-rapport 2018 (gegevens 2016). Brussel: RIZIV, Directie Farmaceutisch beleid, Dienst voor Geneeskundige verzorging; 2018.

[6] Knol W., Verduijn M., Lelie-van der Zande A.C.A.M. Onjuist geneesmiddelgebruik bij ouderen opsporen. De herziene STOPP- en START-criteria. Ned Tijdschr Geneeskd. 2015; 159:A8904.

[7] BCFI. Antidepressiva. BCFI (2019). Te raadplegen via URL: http://www.bcfi.be/nl/chapters/11

[8] Domus Medica-richtlijn Depressie bij volwassenen
Declercq T., Habraken H., van den Ameele H., et al. Depressie bij volwassenen. Domus Medica 2017: 1 – 80.

[9] Domus Medica-richtlijn Aanpak van slapeloosheid in de eerste lijn
Declercq T., Rogiers R., Habraken H. Aanpak van slapeloosheid in de eerste lijn. Huisarts Nu 2005: 34(7); 346 – 371.

[10] Domus Medica-richtlijn Stoppen met roken
Gailly J. Stoppen met roken. Huisarts Nu 2006: 35(7); 395 – 425.

[11] NHG-Standaard Depressie (tweede herziening)
Van Gelderen M.G., Hassink-Franke L.J.A., Van Heest F.B., et al. NHG-Standaard Depressie. NHG Standaarden 2012, tweede herziening. Te raadplegen via URL: https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-depressie-tweede-herziening

[12] NHG-Standaard Angst (tweede herziening)
Van Gelderen M.G., Hassink-Franke L.J.A., Van Heest F.B., et al. NHG-Standaard Angst. NHG-Standaarden 2012, tweede herziening. Te raadplegen via URL: https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-angst

[13] NHG-Standaard Pijn
De Jong L., Janssen P.G.H., Keizer D., et al. NHG-Standaard Pijn. NHG-Standaarden 2018. Te raadplegen via URL: https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn

[14] NHG Standaard Maagklachten (derde herziening)
Numans M.E., De Wit N.J., Dirven J.A.M., et al. NHG-Standaard Maagklachten. NHG Standaarden 2013, derde herziening. Te raadplegen via URL: https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-maagklachten-derde-herziening

[15] KCE-richtlijn Majeure depressie
Karyotaki E., Smit Y., Cuijpers P., et al. Majeure depressie (bij volwassenen): doeltreffendheid op lange termijn van psychotherapie, op zichzelf of in combinatie met antidepressiva. Goede klinische praktijk (GKP) Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2014. KCE-rapporten 230As. D/2014/10.273/69.

[16] Van Royen P. GRADE. Huisarts Nu 2008: 37(9); 505 – 509.

[17] Erkki Isometsä. Duodecim-richtlijn Bipolaire stoornis. EBM Practice Net (2017). Te raadplegen via URL: https://edit.ebpnet.be/nl/gp/pages/display.aspx?ebmid=ebm00717

[18] Koponen H., Lepola U. Duodecim-richtlijn Angststoornis. EBM Practice Net (2017). Te raadplegen via URL: https://edit.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00729

[19] Duodecim Medical Publications Ltd. Duodecim-richtlijn Chronische pijn. EBM Practice Net (2018). Te raadplegen via URL: https://edit.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00931&rd=false

[20] Voutilainen M. Duodecim-richtlijn Functionele darmstoornissen en prikkelbaredarmsyndroom (IBS). EBM Practice Net (2017). Te raadplegen via URL: https://edit.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00184

[21] Duodecim Medical Publications Ltd. Duodecim-richtlijn Stoppen met roken. EBM Practice Net (2017). Te raadplegen via URL: https://edit.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00897&rd=false

[22] Nikkilä M. Duodecim-richtlijn Hypertensie: onderzoeken en start van de behandeling. EBM Practice Net (2017). Te raadplegen via URL: https://edit.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00069

[23] Rytsälä H. Duodecim-richtlijn Medicatie bij psychiatrische spoedgevallen. EBM Practice Net (2017). Te raadplegen via URL: https://edit.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00711

[24] Alaspää A. Duodecim-richtlijn Intoxicatie door geneesmiddelen. EBM Practice Net (2017). Te raadplegen via URL: https://edit.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00887

[25] Mali M., Hannonen P. Duodecim-richtlijn Fibromyalgie. EBM Practice Net (2017). Te raadplegen via URL: https://edit.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00395

[26] Mervaala E., Isomaa B. Duodecim-richtlijn Diabetische neuropathie. EBM Practice Net (2017). Te raadplegen via URL: https://edit.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00495

[27] Ponteva M. Duodecim-richtlijn Acute stressreactie en posttraumatische stressstoornis. EBM Practice Net (2017). Te raadplegen via URL: https://edit.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00734

[28] Lepola U., Leinonen E., Koponen H. Duodecim-richtlijn Obsessief-compulsieve stoornis (OCS). EBM Practice Net (2017). Te raadplegen via URL: https://edit.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00732

[29] Henrard G, Cordyn S, Chaspierre A, et al. Richtijn Aanpak van Chronische pijn in de eerste lijn. EBM Practice Net (2017): 1 – 57.

[30] NICE-richtlijn – Depressie
The treatment and management of depression in adults (updated edition). National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Leicester (UK): British Psychological Society; 2016. 707p. 568 – 569.

[31] NICE-richtlijn – Neuropathische pijn
NICE (2017) Neuropathic pain – pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. Updated edition. Clinical Guideline 96. London: NICE.

[32] NICE-richtlijn – Angststoornissen
NICE (2004b) Anxiety: Management of Anxiety (Panic Disorder, with or without Agoraphobia, and Generalised Anxiety Disorder) in Adults in Primary, Secondary and Community Care. Clinical Guideline 22. London: NICE.

[33] NICE-richtlijn – Bipolaire stoornissen
NICE (2006c) Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary care. NICE Clinical Guideline 38. London: NICE.

[34] NICE-richtlijn – OCS
NICE (2005) Obsessive-compulsive Disorder: Core Interventions in the Treatment of Obsessive-compulsive Disorder and Body Dysmorphic Disorder. Clinical Guideline 31. London: NICE.

[35] NICE-richtlijn – PTSD
NICE (2005) Post-traumatic stress disorder. The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. Clinical Guideline 26. London: NICE. 167p.

[36] NICE-richtlijn – Ante- en postnatale mentale gezondheid
NICE (2018). Antenatal and postnatal mental health. Clinical management and service guidance Updated edition. Clinical Guideline 192. London: NICE. 923p.

[37] Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Med 2008; 5. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050045.

[38] Lima M, Moncrief J. Drugs versus placebo for dysthymia (Cochrane review). The Cochrane Library 2015;4.

[39] Levkovitz Y, Tedeschini E, Papakostas G. Efficacy of antidepressants for dysthymia: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. J Clin Psychiatry 2011; 72: 509 – 514.

[40] Arroll B, Elley CR, Fishman T, Goodyear-Smith FA, Kenealy T, Blashki G, et al. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. Cochrane Database Syst Rev 2009; CD007954.

[41] Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev 2012; 10.

[42] Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev 2011; 12. DOI: 10.1002/14651858.CD006528.pub2.

[43] Farmaka, BCFI. Nortriptyline. Formularium Ouderenzorg (2018). Te raadplegen via URL: https://farmaka.bcfi.be/nl/geneesmiddelen/geneesmiddel/224?search_term=nort

[44] Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. Lancet 2013; 381: 1672 – 82.

[45] Spijker J, Bockting CLH, Meeuwissen JAC, et al. Multidisciplinaire richtlijn Depressie (Derde revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een depressieve stoornis. Utrecht (NL): Trimbos-instituut, Werkgroep Multidisciplinaire richtlijnontwikkeling; 2013. Derde revisie.

[46] Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2005; 19(6): 567 – 96.

[47] Benjamin J., Ben-Zion I.Z., Karbofsky E., Dannon P. Double-blind placebo-controlled pilot study of paroxetine for specific phobia. Psychopharmacology 2000; 149: 194 – 196.

[48] Kapczinski F., Schmitt R., Lima M.S.The use of antidepressants for generalized anxiety disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003.

[49] Stocchi F.G., Nordera G., Jokinen R.H. Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64: 250 – 258.

[50] Allgulander C., Huusom A.K.T., Florea I. Escitalopram for relapse prevention in generalized anxiety disorder (GAD). Poster presentation, ADAA meeting, Maart 2005. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2006; 9(6): 495 – 505.

[51] Stein D.J., Ipser J.C., Balkom A.J. Pharmacotherapy for social phobia. Cochrane Database Syst Rev 2004; (4): CD001206.

[52] Blanco C., Raza M.S., Schneier F., Liebowitz M.R. The evidence- based pharmacotherapy of social anxiety disorder. Int J Neuropsychopharmacology 2003; 6: 427 – 442.

[53] Stein D.J., Ipser J.C., Seedat S. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder (PTSD). Cochrane Database Syst Rev 2006; (1): CD002795.

[54] Soomro G.M., Altman D., Rajagopal S., Oakley-Browne M. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD001765.

[55] Gava I., Barbui C., Aguglia E., et al. Psychological treatments versus treatment as usual for obsessive compulsive disorder (OCD). Cochrane Database Syst Rev 2007; (2): CD005333.

[56] Fineberg N.A., Tonnoir B., Lemming O., et al. Escitalopram prevents relapse of obsessive-compulsive disorder. European Neuropsychopharmacology 2007; 17: 430 – 9.

[57] Hauser W., Bernardy K., Uceyler N., Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. JAMA 2009; 301(2): 198 – 209.

[58] Moore R.A., Derry S., Aldington D., Cole P., Wiffen P.J. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, (12).

[59] Derry S., Wiffen P.J., Aldington D., Moore R.A. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2015; 1: CD011209.

[60] Lunn M.P., Hughes R.A., Wiffen P.J. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, (4).

[61] Roskell N.S., Beard S.M., Zhao Y., Le T.K. A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. Pain Pract 2011 ;11(6): 516 – 27.

[62] Jung A.C., Staiger T., Sullivan M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain. J Gen Intern Med 1997; 12(6): 384 – 9.

[63] Jackson J.L., O'Malley P.G., Tomkins G., Balden E., Santoro J., Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. Am J Med 2000; 108(1): 65 – 72.

[64] Hughes J.R., Stead L.F., Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2007; (1): CD000031.

[65] Van den Bruel A., Cleemput I., Van Linden A., et al. Effectiviteit en kosteneffectiviteit van behandelingen voor rookstop. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2004. KCE Reports Vol. IA. Ref. PF04-26.02A.

[66] Barbui C., Cipriani A., Patel V., et al. Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2011; 198: 11 – 6. DOI: 10.1192/bjp.bp.109.076448.

[67] Koninklijke Nederlandse Maatschappij der bevordering der Pharmacie. Informatorium Medicamentorum 2011. Den Haag: KNMP, 2011.

[68] Vlaminck J.J.D., Van Vliet I.M., Zitman F.G. Onttrekkingsverschijnselen van antidepressiva. Ned Tijdschr Geneeskd 2005; 149: 698 – 701.

[69] Fineberg N.A., Tonnoir B., Lemming O. et al. Escitalopram prevents relapse of obsessive-compulsive disorder. European Neuropsychopharmacology 2007; 17: 430 – 9.

[70] Jung A.C., Staiger T., Sullivan M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain. J Gen Intern Med 1997; 12(6): 384 – 9.

[71] De Abajo F.J., Garcia-Rodriguez L.A. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. Arch Gen Psychiatry 2008; 65: 795 – 803.

[72] Opatrny L., Delaney J.A., Suissa S. Gastro-intestinal haemorrhage risks of selective serotonin receptor antagonist therapy: a new look. Br J Clin Pharmacol 2008; 66: 76 – 81.

[73] Vidal X., Ibanez L., Vendrell L., Conforti A., Laporte J.R. Risk of upper gastrointestinal bleeding and the degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants: a case-control study. Drug Saf 2008; 31: 159 – 68.

[74] Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Diemen: Zorginstituut Nederland 2018. Te raadplegen via URL: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl

[75] Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Infromatie. Tricyclische antidepressiva. Brussel: BCFI 2018.

[76] Aronson J.K., et al. (eds). Meyler's side effects of drugs. 16e editie. Amsterdam: Elsevier, 2016.

[77] Cohen H.W., Gibson G., Alderman M.H. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. Am J Med 2000; 108: 2 – 8.

[78] Hamer M., Batty G.D., Seldenrijk A. Antidepressant medication use and future risk of cardiovascular disease: the Scottish Health Survey.

[79] Koninklijke Nederlandse Maatschappij der bevordering der Pharmacie. Den Haag: KNMP, 2011.

[80] Preston C.L. Stockley's Drug Interactions. 11e editie. Londen (VK): Pharmaceutical Press, 2016.

[81] Van Oijk A.L., Jansen P.A.F., Brouwers J.R.B.J. Ephor-rapport: Serotonine heropnameremmers en andere 2e generatie antidepressiva. Utrecht (NL): Ephor; 2012.

[82] Wijnen H.H., Van Schendel F.M., Olde Rikkert M.G., Van der Hooft C.S., Van Puijenbroek E.P. Hyponatriëmie bij gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers: meldingen in 1992-2002. Ned Tijdschr Geneeskd 2004; 148: 1921 – 4.

[83] Kirby D., Ames D. Hyponatraemia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patients. Int J geriatr Psychiatry 2001; 16: 484 – 493.

[84] Zimmerman M., Chelminski I., McGlinchey J.B., et al. Diagnosing major depressive disorder X: can the utility of the DSM–IV symptom criteria be improved? The Journal of Nervous and Mental Disease 2006; 194: 893 – 897.

[85] Miller P., Chilvers C., Dewey M., et al. Counselling versus antidepressant therapy for the treatment of mild to moderate depression in primary care: economic analysis. International Journal of Technology Assessment in Health Care 2003; 19: 80 – 90.

[86] Kendrick T., Chatwin J., Dowrick C., et al. Randomised controlled trial to determine the clinical effectiveness and cost effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors plus supportive care, versus supportive care alone, for mild to moderate depression with somatic symptoms in primary care: the THREAD (THREshold for AntiDepressant response) study. Health Technology Assessment 2009; 13: 22.

[87] Rost K., Nutting P.A., Smith J., et al. Designing and implementing a primary care intervention trial to improve the quality and outcome of care for major depression. General Hospital Psychiatry 2000; 22: 66 – 77.

[88] Wittchen H.U., Hofler M., Meister W. Prevalence and recognition of depressive syndromes in German primary care settings: poorly recognized and treated? International Clinical Psychopharmacology 2001; 16: 121 – 135.

[89] Tiemens B., Ormel J., Jenner J. A., et al. Training primary-care physicians to recognise, diagnose and manage depression: does it improve patient outcomes? Psychological Medicine 1999; 29: 833 – 845.

[90] Thompson C., Ostler K., Peveler R.C., et al. Dimensional perspective on the recognition of depressive symptoms in primary care: the Hampshire Depression Project 3. British Journal of Psychiatry 2001; 179, 317 – 323.

[91] Szegedi A., Jansen W.T., van Willigenburg A.P.P., et al. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. Journal of Clinical Psychiatry 2009; 70: 344 – 353.

[92] Bauer M., Whybrow P.C., Angst J., et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. The World Journal of Biological Psychiatry 2002; 3: 69 – 86.

[93] Waugh J., Goa K.L. Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive and anxiety disorders. CNS Drugs 2003; 17: 343 – 362.

[94] Wade A.G., Fernàndez J.L., François C., et al. Escitalopram and duloxetine in major depressive disorder: a pharmacoeconomic comparison using UK cost data. Pharmacoeconomics 2008; 26: 969 – 981.

[95] Papakostas G.I., Montgomery S.A., Thase M.E., et al. Comparing the rapidity of response during treatment of major depressive disorder with bupropion and the SSRIs: a pooled survival analysis of 7 double-blind, randomized clinical trials. Journal of Clinical Psychiatry 2007; 68: 1907 – 1912.

[96] Licht R.W., Qvitzau S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. Psychopharmacology 2002; 161: 143 – 151.

[97] Fernandez J.L., Montgomery S., Francois C. Evaluation of the cost effectiveness of escitalopram versus venlafaxine XR in major depressive disorder. Pharmacoeconomics 2005; 23: 155 – 167.

[98] NCCMH. Bipolar Disorder: the Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care. Leicester and London: The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists; 2006.

[99] Roy-Byrne P.P., Wagner A. Primary care perspectives on generalized anxiety disorder. Journal of Clinical Psychiatry 2004; 65 (13), 20 – 26.

[100] King M., Sibbald B., Ward E., et al. Randomised controlled trial of nondirective counselling, cognitive-behaviour therapy and usual general practitioner care in the management of depression as well as mixed anxiety and depression in primary care. Health Technology Assessment 2000; 4: 1 – 83.

[101] Van Straten A., Tiemens B., Hakkaart L., et al. Stepped care vs. matched care for mood and anxiety disorders: a randomized trial in routine practice. Acta Psychiatrica Scandinavica 2006; 113: 468 – 476.

[102] Waugh J., Goa K.L. Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive and anxiety disorders. CNS Drugs 2003; 17: 343 – 362.

[103] Nadiga D.N., Hensley P.L., Uhlenhuth E.H. Review of the long-term effectiveness of cognitive behavioral therapy compared to medications in panic disorder. Depression and Anxiety 2003; 17: 58 – 64.

[104] Rollman B.L., Belnap B.H., Mazumdar S., et al. A randomized trial to improve the quality of treatment for panic and generalized anxiety disorders in primary care. Archives of General Psychiatry 2005; 62, 1332 – 1341.

[105] Roy-Byrne P.P., Wagner A.W., Schraufnagel T.J. Understanding and treating panic disorder in the primary care setting. Journal of Clinical Psychiatr 2005; 66 (4): 16 – 22.

[106] Rubin H.C., Rapaport M.H., Levine B., et al. Quality of wellbeing in panic disorder: the assessment of psychiatric and general disability. Journal of Affective Disorders 2000; 57: 217 – 221.

[107] Tarrier N. & Main C.J. Applied relaxation training for generalised anxiety and panic attacks: the efficacy of a learnt coping strategy on subjective reports. British Journal of Psychiatry 1986; 149: 330 – 336.

[108] Tyrer P., Seivewright H., Johnson T. The Nottingham study of neurotic disorder: predictors of 12-year outcome of dysthymia, panic disorder and generalized anxiety disorder. Psychological Medicine 2004; 34: 1385 – 1394.

[109] Lovell K., Bee P. Implementing the NICE OCD/BDD guidelines. Psychology and Psychotherapy: Research and Practice 2008; 81: 365 – 376.

[110] Morello C.M., Leckband S.G., Stoner C.P. et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. Arch Intern Med 1999; 159: 1931 – 7.

[111] Yasuda H., Hotta N., Nakao K., et al. Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain: Results of a randomized controlled trial in Japan. Journal of Diabetes Investigation 2011; 2(2): 132 – 139.

[112] Wernicke J.F., Pritchett Y.L., D'Souza D.N. et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. Neurology 2006; 67: 1411 – 1420.

[113] Simpson D.A. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. Journal of Clinical Neuromuscular Disease 2001; 3: 53 – 62.

[114] Hunkeler E.M., Katon W., Tang L., et al. Long term outcomes from the IMPACT randomised trial for depressed elderly patients in primary care. British Medical Journal 2006; 332: 259 – 263.

[115] Iliffe S., Haines A., Gallivan S., et al. Assessment of elderly people in general practice. Social circumstances and mental state. British Journal of General Practice 1991; 41, 9 – 12.

[116] Serby M., Yu M. Overview: depression in the elderly. Mount Sinai Journal of Medicine 2003; 70: 38 – 44.

[117] Wilson K., Mottram P., Sivanranthan A., et al. Antidepressant versus placebo for depressed elderly (Cochrane Review). Cochrane Library 2001; 2.

[118] Walraven C., van Mamdani M.M., Wells P.S., et al. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. British Medical Journal 2001; 323: 655 – 658.

[119] Bostwick J.M., Pankratz V.S. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. American Journal of Psychiatry 2000; 157: 1925 – 1932.

[120] Isacsson G., Holmgren P., Druid H., et al. (1997) The utilisation of antidepressants – a key issue in the prevention of suicide: an analysis of 5281 suicides in Sweden during the period 1992–1994. Acta Psychiatrica Scandinavica 1997; 96: 94 – 100.

[121] Simon G.E., Savarino J., Operskalski B., et al. Suicide risk during antidepressant treatment. American Journal of Psychiatry 2006; 163, 41 – 47.

[122] Jick H., Kaye J.A., Jick S.S. Antidepressants and the risk or suicidal behaviours. Journal of the American Medical Association 2004; 292: 338 – 343.

[123] Gunnell D., Saperia J., Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. British Medical Journal 2005; 330: 385 – 395.

[124] Oberlander T.F., Warburton W., Misri S., Aghajanian J., Hertzman C. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. Archives of General Psychiatry. 2006; 63: 898 – 906.

[125] Ross L.E., Grigoriadis S., Mamisashvili L., et al. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: A systematic review and meta-analysis. Psychiatry. Journal of the American Medical Association. 2013; 70: 436 – 443.

[126] Maschi S., Clavenna A., Campi R., Schiavetti B., Bernat M., Bonati M. Neonatal outcome following pregnancy exposure to antidepressants: a prospective controlled cohort study. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2008; 115: 283 – 89.

[127] Sharp D.J., Chew-Graham C., Tylee A., et al. A pragmatic randomised controlled trial to compare antidepressants with a community-based psychosocial intervention for the treatment of women with postnatal depression: the RESPOND trial. Health Technology Assessment 2010; 14: 1 – 153.

[128] Department of Health & Social Care Institute for Excellence SCIE Guide 30: Think Child, Think Parent, Think Family: a Guide to Parental Mental Health and Child Welfare. London: Department of Health, 2009.

[129] Kovacs M. Presentation and course of major depressive disorder during childhood and later years of the life span. Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry 1996; 35: 705 – 715.

[130] Roberts D., Bernard M., Misca G., et al. Experiences of Children and Young People Caring for a Parent with a Mental Health Problem. Research Briefing No. 24. London: Social Care Institute for Excellence, 2008.

[131] Strik J.J., Honig A., Lousberg R., et al. Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of patients with major depression after first myocardial infarction: findings from a double-blind, placebo-controlled trial. Psychosomatic Medicine 2000; 62: 783 – 789.

[132] Jackson W.K., Roose S.P., Glassman A.H. Cardiovascular toxicity of antidepressant medications. Psychopathology 1987; 20 (1), 64 – 74.

[133] Glassman A.H., Roose S.P., Bigger J.T. The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients. Risk–benefit reconsidered. Journal of the American Medical Association 1993; 269: 2673 – 2675.

[134] Penttinen J., Valonen P. Use of psychotropic drugs and risk of myocardial infarction: a case-control study in Finnish farmers. International Journal of Epidemiology 1996; 25: 760 – 762.

[135] Roose S.P., Glassman A.H., Giardina E.G.V., et al. Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. Archives of General Psychiatry 1987; 44: 273 – 275.

[136] Pratt L.A., Ford D.F., Crum R.M., et al. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. Circulation 1996; 94: 3123 – 3129.

[137] Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Formularium Ouderenzorg. Brussel: BCFI, Farmaka, 2018.

[138] Zorginstituut Nederland. Centraal zenuwstelsel (psychische aandoeningen)/Depressie en antidepressiva. Diemen: Farmacotherapeutisch Kompas, 2011.

[139] Zorginstituut Nederland. Angststoornissen. Diemen: Farmacotherapeutisch Kompas, 2011. Te raadplegen via URL: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/angststoornissen

[140] Heilä H. Duodecim-richtlijn Een patiënt met suïcidaal risico. EBM Practice Net (2017). Te raadplegen via URL: https://edit.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00712

[141] Zorginstituut Nederland. Depressie. Diemen: Farmacotherapeutisch Kompas, 2011. Te raadplegen via URL: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/depressie

[142] Werkgroep Multidisciplinaire richtlijnontwikkeling Angststoornissen/Depressie. Multidisciplinaire richtlijn Depressie (Derde revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een depressieve stoornis. Utrecht: Trimbos-instituut, 2013.

[143] Baldessarini M. Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. Am J Psychiatry 2010; 167: 934 – 41.

[144] National Institute for Health and Clinical Excellence Depression: management of depression in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 2004.

[145] Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Formularium ouderenzorg. Ziekte van Parkinson. Gecompliceerde fase: depressie. Brussel: BCFI, Farmaka, 2019.

[146] Draijer L.W., Eizenga W.H., Sluiter A. NHG Standaard Ziekte van Parkinson. NHG Standaarden 2011. Te raadplegen via URL: https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-ziekte-van-parkinson

[147] Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO 2010; pagina 92-96

[148] Bloem BR, Van Laar T, Keus SHJ, et al. namens de Centrale Werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Parkinson 2006-2010. Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications, 2010.

[149] Embrechts R. Starten en stoppen van medicatie bij palliatieve patiënten. Antwerpen: Universiteit Antwerpen; 2018.

[150] De Paepe R. Wanneer starten huisartsen antidepressiva? Persoonlijke opvattingen en ervaringen van huisartsen. Leuven: KU Leuven; 2017.

[151] Smets M. Bepalen van kwaliteitsindicatoren voor hartfalen in de huisartsenpraktijk met de RAND Delphi methode. L Leuven: KU Leuven; 2017.

[152] Vercammen M. Burn-out: aanpassing van de Duodecim-richtlijn aan de Belgische zorgcontext: deel 1. Leuven: KU Leuven; 2017.

[153] Desnoyer A, Blanc AL, Poucher V. PIM-Check: development of an international prescription-screening checklist designed by a Delphi method for internal medicine patients. BMJ Open 2017; 7:e016070. doi:10.1136/bmjopen-2017-016070

[154] Knippenberg L, Van Muysen L, Versmissen J, Wevers J. Ontwikkeling van een tool voor medicatiereview bij palliatieve patiënten. Leuven: KU Leuven; 2017.

[155] Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Folia Pharmacotherapeutica: Handleiding voor het afbouwen van antidepressiva. Brussel: BCFI, 2019.

Bijlagen

Bijlage I – Lijst met aanbevelingen en hun graad van aanbeveling met argumentatie

Bronnen voor de START-lijst

Aanbeveling	Bron	GRADE	Argumentatie
A. Stemmingsstoornissen			
Bij ernstige depressie wordt een antidepressivum aanbevolen.	Domus Medica-richtlijn over depressie bij volwassenen + referentie [37]	1A	Grote meta-analyse met 34 weerhouden RCT's, goed uitgevoerd
Overweeg bij persisterende depressieve stoornissen/ dysthyme stoornis het opstarten van een antidepressivum.	Domus Medica-richtlijn over depressie bij volwassenen + referenties [38, 39]	2A	2 grote meta-analyses, waarvan 1 cochrane database review
De antidepressiva van eerste keuze in de eerste lijn zijn SSRI's en TCA's.	Domus Medica-richtlijn over depressie bij volwassenen + in overeenstemming met NICE	1B	Bron van Domus Medica niet gevonden. In overeenstemming met NICE-richtlijn.
De effectiviteit van SSRI's en TCA's is gelijk.	NHG Standaard Depressie (tweede herziening) + referentie [40]	1B	Cochrane review o.b.v. RCT's, maar de meeste werden gesponsord door de farmaceutische firma's. Mogelijke bias?
Er is een lichte voorkeur voor SSRI's boven TCA's in de eerste lijn gezien het gunstiger bijwerkingenprofiel.	NHG Standaard Depressie (tweede herziening)	?	Geen bron
Er is geen voorkeur voor een bepaald SSRI	Domus Medica-richtlijn over depressie bij volwassenen + referenties [41, 42]	1B	Cochrane reviews, meta-analyses o.b.v. RCT's, goed uitgevoerd. Sponsoring vanuit farmaceutische sector aan de individuele RCT's, verschillende manieren van rapporteren van resultaten in de verschillende RCT's.
Er is geen voorkeur voor een bepaald TCA.	Domus Medica-richtlijn over depressie bij volwassenen	?	Geen bron.
Amitriptyline is het meest sederend (sterk anticholinerg) en Nortriptyline is meer activerend (minst anticholinerg)	Domus Medica-richtlijn over depressie bij volwassenen + referentie [43]	1B	
De startdosis van SSRI's is gelijk aan de onderhoudsdosis.	Domus Medica-richtlijn over depressie bij volwassenen + NHG Standaard Depressie (Tweede herziening)	GCP	Geen bron, berust op consensus.
Bij TCA's: opstarten met een lage dosis vb. 25 mg (bij ouderen 10 mg) en de dosis per 2 – 3 dagen opdrijven met 25 mg tot bereiken van onderhoudsdosis (75 – 100 mg).	NHG Standaard Depressie (Tweede herziening)	GCP	Bepaald via consensus.
De opstartdosis van SSRI's bij ouderen bedraagt de helft van de onderhoudsdosis.	Domus Medica-richtlijn over depressie bij volwassenen + NHG Standaard Depressie (Tweede herziening)	GCP	Bepaald door consensus.
Bij ouderen worden TCA's opgestart aan een dosis van 10 mg.	NHG Standaard Depressie (Tweede herziening)	GCP	Door consensus. Geen zekerheid over welk TCA het hier gaat.
Bij milde-matige depressie die onvoldoende reageert op psychotherapie alleen wordt de opstart van een antidepressivum gesuggereerd.	Domus Medica-richtlijn over depressie bij volwassenen + in overeenstemming met stepped care model van NICE	2A?	Dit is in overeenstemming met het stepped care model van NICE.
Verwijs bij een vermoeden van bipolaire stoornis of een depressie met psychotische kenmerken naar een psychiater.	Domus Medica-richtlijn over depressie bij volwassenen	GCP	Berust op consensus.
Het opstarten van een antidepressivum zonder een stemmingsstabilisator bij een bipolaire stoornis kan een manische episode uitlokken.	EBM Practice Net (Duodecim Richtlijn) – Bipolaire stoornis + Bron [44]	1C	Review

Verwijs bij een vermoeden van een hoog suïciderisico naar een psychiater.	Domus Medica-richtlijn over depressie bij volwassenen	GCP	Berust op consensus.
Een patiële respons op het antidepressivum is te verwachten na 4 – 6 weken.	Domus Medica-richtlijn over depressie bij volwassenen	GCP	
Na opstart van een antidepressivum is een wekelijkse tot tweewekelijkse follow-up vereist. Daarna kan een follow-up maandelijks plaatsvinden.	Domus Medica-richtlijn over depressie bij volwassenen	GCP	Consensus.
Er wordt een behandelingsduur met een antidepressivum van ten minste 6 maanden aanbevolen om herval te voorkomen.	Domus Medica-richtlijn over depressie bij volwassenen + NHG Standaard Depressie (Tweede herziening) + referenties [45]	1C	Expert consensus enerzijds, steunt ook op meta-analyses van verschillende RCT's, maar inconsistentie data en uitkomsten
Bij patiënten met een verhoogd risico[1] op herval wordt aanbevolen om de onderhoudsbehandeling te continueren gedurende ten minste 2 jaar.	Domus Medica-richtlijn over depressie bij volwassenen	GCP	Consensus
B. Angststoornissen			
Bij eenvoudige fobiën (specifieke fobiën) is er geen plaats voor farmacotherapie.	EBM Practice Net (Duodecim Richtlijn) - Angststoornis + referentie [46]	1C	Review van bestaande wetenschappelijke evidentie en expertconsensus
Overweeg paroxetine bij personen met invaliderende specifieke fobiën als psychotherapie alleen niet voldoende beterschap geeft.	EBM Practice Net (Duodecim Richtlijn) – Angststoornis + referenties [46, 47]	2B	Expertconsensus en review van enkele kleine RCT's.
Bij GAS (gegeneraliseerde angststoornis) en ernstige functionele beperkingen wordt een behandeling met SSRI of SNRI aanbevolen in combinatie met psychotherapie.	EBM Practice Net (Duodecim Richtlijn) – Angststoornissen + referenties [46, 48]	1A	Goed uitgevoerde Cochrane meta-analyse
Gezien het gunstiger bijwerkingenprofiel is er een lichte voorkeur voor behandeling met SSRI's.	NHG Standaard Angst (Tweede herziening)	2C/GCP	Op basis van expertconsensus.
Er wordt een behandelingsduur van ten minste 6 maanden aangeraden bij GAS (met SSRI's)	NHG Standaard Angst (Tweede herziening) + referenties [46, 49, 50]	GCP/1B	Expertconsensus + 2 RCT's goed uitgevoerd, maar patiënten met comorbiditeit geëxcludeerd.
Bij sociale fobie met ernstige functionele beperkingen wordt het gebruik van SSRI's (en Venlafaxine) aanbevolen	EBM Practice Net (Duodecim richtlijn – Angststoornis) + referentie [51]	1B	Cochrane systematische review, 36 RCT's. Nadeel: RCT's van korte duur, opletten voor publicatie bias.
Bij sociale fobie wordt een behandelingsduur van ten minste 6 maanden aangeraden.	NHG Standaard Angst (Tweede herziening) + referenties [46, 52]	1C/GCP	Expertconsensus, review van een aantal oudere RCT's, kleine RCT's
Bij PTSS wordt een doorverwijzing naar een psychiater voor specialistische behandeling aanbevolen.	NHG Standaard Angst (Tweede herziening) + NICE-richtlijn over angststoornissen	1C/GCP	Expertconsensus
Als farmacotherapie bij PTSS worden sommige SSRI's (o.a. fluoxetine, paroxetine en sertraline) en sommige TCA's (amitriptyline) aanbevolen.	NICE-richtlijn over angststoornissen + referenties [46, 53]	2C	Cochrane Systematische review op basis van RCT's, maar onduidelijke allocatie van de deelnemende patiënten in de RCT's, bovendien korte follow-up
Psychotherapie blijft bij PTSS de voorkeursbehandeling.	NICE-richtlijn over angststoornissen	2C/GCP?	Consensus, geen referentie
Er wordt aanbevolen om bij PTSS antidepressiva aan een lage dosis (vb. helft van de standaarddosis) op te starten en traag op te bouwen	EBM Practice Net (Duodecim richtlijn – Angststoornis)	GCP	Geen referentie
Er wordt aanbevolen om patiënten met OCS te verwijzen naar de psychiater voor specialistische hulp.	NHG Standaard Angst (Tweede herziening)	1C/GCP	Expertconsensus

[1] - patiënten met recidiverende depressie in het recent verleden, waarbij ze aanzienlijke problemen ondervonden om te functioneren
- patiënten met restsymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige of langdurige depressie-episodes
- patiënten bij wie herval ernstige consequenties zou hebben (bv. suïcidepoging, functieverlies, onmogelijkheid om te werken,...)

Een behandeling met SSRI's wordt aanbevolen als eerste keuze bij OCS met ernstige functionele beperkingen.	EBM Practice Net (Duodecim richlijn – Obsessieve-compulsieve stoornis OCS) + referentie [54]	1A	Cochrane review o.b.v. RCT's goed uitgevoerd + mogelijke bias en confounders werden uitgesloten
Clomipramine en imipramine zijn een mogelijke tweede keuze voor de behandeling van OCS.	EBM Practice Net (Duodecim richtlijn – Obsessieve-compulsieve stoornis OCS) + NICE-richtlijn over OCS	?	Geen referentie
De farmacologische behandeling van OCS dient gecombineerd te worden met psychotherapie (CGT).	EBM Practice Net (Duodecim richlijn – Obsessieve-compulsieve stoornis OCS) + referentie [55]	1B	Cochrane review, kleine populatie, onduidelijke allocatie in enkele van de RCT's
Er wordt bij OCS een farmacologische behandelingsduur van ten minste 1 jaar vooropgesteld.	EBM Practice Net (Duodecim richtlijn – Obsessieve-compulsieve stoornis OCS) + NICE-richtlijn over angststoornissen + referentie [56]	2B/C	Referentie: multicenter RCT, korte studieduur
C. Somatische stoornissen			
Bij neuropathische pijn worden o.a. amitriptyline en duloxetine aanbevolen als eerste keuze.	EBM Practice Net Richtlijn – Aanpak van chronische pijn in de eerste lijn + SIGN-richtlijn over chronische pijn + referenties [57, 58]	1A	Meta-analyse en Cochrane Systematische review, goed uitgevoerd.
Neuropathische pijn kan tevens behandeld worden met nortriptyline. (Off-labelgebruik in België)	EBM Practice Net Richtlijn – Aanpak van chronische pijn in de eerste lijn + SIGN-richtlijn over chronische pijn + referentie [59]	2A	Slechts 1/6 RCT's toonde een significant verschil t.o.v. placebo in de verbetering van pijn (ten minste 50 % pijnreductie)
Bij ouderen kan nortriptyline overwogen worden i.k.v. neuropathische pijn wegens minder anticholinerge effecten.	NHG Standaard Pijn	GCP?	Bron? Consensus?
Voor de behandeling van diabetische perifere neuropathie worden amitriptyline en duloxetine aanbevolen.	EBM Practice Net Richtlijn – Aanpak van chronische pijn in de eerste lijn + SIGN-richtlijn over chronische pijn + referentie [60]	1A	Cochrane systematische review, goed uitgevoerd, meerdere richtlijnen.
Amitriptyline wordt aanbevolen voor de behandeling van pijn bij fibromyalgie als klassieke nociceptieve analgetica onvoldoende beterschap geven.	EBM Practice Net Richtlijn – Aanpak van chronische pijn in de eerste lijn + SIGN-richtlijn over chronische pijn + referenties [57, 58]	1A	Meta-analyse en Cochrane Systematische review, goed uitgevoerd.
Gebruik van duloxetine voor de behandeling van pijn bij fibromyalgie is effectief, maar off-label in België.	EBM Practice Net Richtlijn – Aanpak van chronische pijn in de eerste lijn + SIGN-richtlijn over chronische pijn + referentie [61]	2A	Meta-analyse van 21 studies, waarvan 4 studies met duloxetine (vs. placebo), goed uitgevoerd.
Gebruik van SSRI's bij neuropathische pijn wordt niet aanbevolen.	EBM Practice Net (Duodecim richtlijn – Chronische pijn) + referentie [62]	2C	Beperkte en inconsistente data Bovendien off-label
De rol van antidepressiva bij functionele maagdarmaandoeningen is bepert. TCA's hebben hier mogelijk een gunstig effect op de abdominale pijnklachten.	EBM Practice Net (Duodecim richtlijn – functionele darmstoornissen en prikkelbaredarmsyndroom (IBS)) + referentie [63]	2A	Sytematische review o.b.v. 11 RCT's, goed uitgevoerd.
Bupropion (Zyban®) is effectief in het ondersteunen van het rookstopproces.	Domus Medica-richtlijn Stoppen met roken, EBM Practice Net (Duodecim richtlijn – Stoppen met roken) + referentie [64]	2A	Cochrane systematische review, 65 studies voor bupropion, goed uitgevoerd. Echter keuze voor dit product is situatieafhankelijk.
Tracht rookstop te bereiken tijdens de eerste 2 weken van de behandeling. Men adviseert om bupropion 6 tot 8 weken te continueren na de rookstop.	Domus Medica-richtlijn Stoppen met roken + referentie [65] (KCE)	GCP	Consensus
Bij gebruik van bupropion bij rookstop wordt de volgende dosering gebruikt: - **1e week: 150 mg 1/dag** - **2e week: 150 mg 2/dag**	EBM Practice Net (Duodecim richtlijn Stoppen met roken) + Domus Medica richtlijn Stoppen met roken + referentie [64]	GCP/2A	Goed uitgevoerde cochrane systematische review, consensus
D. Algemeen			
Een verwijzing naar of overleg met psychiater wordt aanbevolen als het gebruik van antidepressiva wordt overwogen tijdens zwangerschap of lactatie.	NHG richtlijn Depressie (Tweede herziening)	GCP	Consensus

Bronnen voor de STOP/SWITCH-lijst

Aanbeveling	Bron	GRADE	Argumentatie
A. Stemmingsstoornissen			
Bij een milde tot matige depressie wordt aanbevolen om niet routinematig antidepressiva voor te schrijven	Domus Medica-richtlijn over depressie bij volwassenen + referentie [66]	1B	Kleine meta-analyse (slechts 6 RCT's), 4 studies geen randomisatie volgens diagnostisch subtype, 3 studies die minder dan 50 patiënten bevatten
Als er bij een stemmingsstoornis onvoldoende respons is na 4-6 weken behandeling met SSRI kan er overgeschakeld worden op een ander SSRI of op een TCA	NHG Standaard Depressie	?	Referentie?
Als er bij een stemmingsstoornis onvoldoende respons is na 4-6 weken behandeling met TCA kan er overgeschakeld worden op een ander SSRI	NHG Standaard Depressie	?	Referentie?
Bij partiële respons kan overwogen worden om de behandelperiode maximaal te verlengen tot 10 weken alvorens aanpassingen aan de behandeling toe te passen.	NHG Standaard Depressie	?	Referentie?
Dosisverhoging van SSRI's is niet zinvol	NHG Standaard Depressie	?	Referentie?
Bij onvoldoende effect van TCA's kan de dosis verhoogd worden naar de maximale dosering	NHG Standaard Depressie	?	Referentie?
Bij meermaals uitblijvend effect van de antidepressiva overweeg een andere diagnose of overleg met/verwijs naar een psychiater	NHG Standaard Depressie	?	Referentie?
Bij onvoldoende effect van een antidepressivum is het eerder aangewezen om over te schakelen op een ander antidepressivum dan te combineren.	NICE richtlijn over depressie	?	Referentie?
Bij een hoog risico op suïcide wordt de voorkeur gegeven aan een behandeling met SSRI's dan met TCA's vanwege een hoger risico op overdosering met TCA's dan bij SSRI's	NHG Standaard Depressie	GCP	Consensus
Er wordt aanbevolen om niet abrupt te stoppen met een antidepressium om onttrekkingsverschijnselen te voorkomen.	Domus Medica richtlijn Depressie bij volwassenen + NHG Standaar Depressie (Tweede herziening) + referenties [67, 68]	GCP/1C	Expertconsensus
B. Angststoornissen			
TCA's bij OCS zijn niet zinvol, tenzij; clomipramine of imipramine.	EBM Practice Net (Duodecim richlijn – Obsessieve-compulsieve stoornis OCS) + NICE-richtlijn over OCS	?	Referenties onduidelijk
Bij OCS wordt een behandelingsduur van ten minste 1 jaar aanbevolen.	NICE-richtlijn over OCS + referentie [69]	2B	Afhankelijk van de omstandigheden en patiëntenkenmerken, multicenter RCT, goed uitgevoerd, sommige centra echter kleine patiëntengroepen.
C. Somatische stoornissen			
SSRI's worden niet aanbevolen bij chronische neuropathische pijn, aangezien ze slechts zwak analgetisch zijn.	EBM Practice Net (Duodecim – richtlijn Chronische pijn) + referentie [70]	2B/C	Systematische review, maar beperkte en inconsistente resultaten.
D. Algemeen			
SSRI's verhogen het gastro-intestinaal bloedingsrisico. Vermijd een combinatie van SSRI met een niet-selectief NSAID (of met ASA boven de leeftijd van 70 jaar). Combineren zo nodig met een PPI of overweeg een TCA.	NHG Standaard Depressie (Tweede herziening) + NHG Standaard Maagklachten (Derde herziening) + referenties [71, 72, 73]	2B	Afhankelijk van de omstandigheden en patiëntenkenmerken. Evidentie steunt op grote observationele studies. Het waargenomen verschil in risico is klein in deze studies.

TCA's zijn gecontra-indiceerd bij een recent myocardinfarct en bij hartfalen.	NHG Standaard Depressie (Tweede herziening) + NICE-richtlijn over depressie + referenties [74, 75, 76, 77, 78]	1C	Grote observationele studies, maar met mogelijke confounders, geen significante bevindingen, wel associaties tussen TCA-gebruik en cardiovasculaire events.
Voorzichtigheid is geboden bij hartritmestoornissen. TCA's kunnen zorgen voor een toename van QT-tijd en een vertraagde intracardiale geleiding.	NHG Standaard Depressie (Tweede herziening) + referenties [74, 76]	2C/GCP	Naslagwerk over neveneffecten, referenties? Aanbeveling is afhankelijk van patiëntenkenmerken.
Orthostatisme en klachten door hypotensiekunnen kunnen verergeren als gevolg van het gebruik van TCA's.	NHG Standaard Depressie (Tweede herziening) + referenties [74, 76]	1C/GCP	Naslagwerk over neveneffecten, referenties?
SNRI's (duloxetine en venlafaxine) zijn gecontra-indiceerd bij ongecontroleerde hypertensie, wegens het risico op verhoging van de bloeddruk.	NHG Standaard Depressie (Tweede herziening) + referenties [74, 76] + BCFI (+ bijsluiters) + EBM Practice Net (Duodecim richtlijn Hypertensie)	1C/GCP	2 naslagwerken over farmacotherapie en neveneffecten; 1 richtlijn met onduidelijke bron
TCA's verlagen de epilepsiedrempel. Voorzichtigheid is ook geboden bij het gebruik van andere antidepressiva bij patiënten met risico op een epilepsieaanval.	EBM Practice Net (Duodecim-richtlijn Medicatie bij psychiatrische spoedgevallen) + BCFI (+bijsluiters amitriptyline, clomipramine en nortriptyline)	1C	Naslagwerk over farmacotherapie en neveneffecten; 1 richtlijn zonder bronvermelding
Vermijd combinaties van een SSRI of een serotonerg TCA met een MAO-inhibitor, wegens verhoogd risico op een serotonine syndroom.	NHG Standaard Depressie (Tweede herziening) + referentie [79] + EBM Practice Net (Duodecim-richtlijn Intoxicatie door geneesmiddelen) + BCFI (Folia mei 2016) + referentie [80]	1C	1 richtlijn zonder bronvermelding; 2 naslagwerken over farmacotherapie en neveneffecten
Vermijd tevens combinaties van serotonerge antidepressiva met tramadol, Sint-Janskruid of triptanen omdat deze ook een verhoogd risico op serotonine syndroom inhouden.	NHG Standaard Depressie (Tweede herziening) + referentie [79] + EBM Practice Net (Duodecim-richtlijn Intoxicatie door geneesmiddelen) + BCFI (Folia mei 2016) + referentie [80]	1C	1 richtlijn zonder bronvermelding; 2 naslagwerken over farmacotherapie en neveneffecten
TCA's worden afgeraden bij patiënten met cognitieve stoornissen, omdat deze middelen via hun anticholinerge effecten een negatieve invloed hebben op het cognitief functioneren.	NHG Standaard Depressie (Tweede herziening)	GCP	Geen bron. Consensus?
Vermijd gebruik van TCA's bij patiënten met een risico op urineretentie, valproblematiek (door orthostatisme en duizeligheid) en glaucoom wegens anticholinerge neveneffecten.	Domus Medica-richtlijn over depressie bij volwassenen + BCFI + Farmaka (Formularium Ouderenzorg)	1C	Naslagwerk over farmacotherapie en neveneffecten.
Bij gecombineerd gebruik van een SSRI met een diureticum bestaat er een risico op hyponatriëmie. Nauwe opvolging is vereist (bloedonderzoek 5 tot 9 dagen na opstart van het antidepressivum).	NHG Standaard Depressie (Tweede herziening) + referenties [74, 81, 82, 83]	2B/C	1 naslagwerk over farmacotherapie en neveneffecten, 1 review, 1 case-report. Aanbeveling is afhankelijk van patiëntenkenmerken.
TCA's zijn het eerstekeuze antidepressivum bij patiënten met ziekte van Parkinson, aangezien er een risico bestaat op toename van de extrapiramidale symptomen bij het gebruik van SSRI's.	Domus Medica-richtlijn over depressie bij volwassenen	2C/GCP	Geen referentie. Expertconsensus?
Gebruik van sederende antidepressiva (o.a. trazodone, mirtazapine, amytriptyline) als alternatief voor een hypnoticum in kader van de behandeling van slapeloosheid is off-label en wordt niet aanbevolen gezien het risico op bijwerkingen.	Domus Medica-richtlijn over Aanpak van slapeloosheid in de eerste lijn	GCP	Consensus

Bijlage II – Voorlopige versie van de beslishulp (lange versie)

START- criteria

Criterium	Aanbeveling	GRADE
A. Stemmingsstoornissen		
Indicaties	Bij **ernstige depressie** wordt een antidepressivum aanbevolen.	1A
	Overweeg bij **persisterende depressieve stoornissen/ dysthyme stoornis**[2] het opstarten van een antidepressivum.	2A
	Overweeg bij **milde-matige depressie** die onvoldoende reageert op psychotherapie alleen de opstart van een antidepressivum.	2A
Keuze van het antidepressivum	**SSRI's en TCA's** zijn eerste keuze antidepressiva. Ze hebben een gelijkaardige effectiviteit.	1B
	Er is geen voorkeur voor een bepaald SSRI.	1B
	Er is geen voorkeur voor een bepaald TCA. Amitriptyline is eerder sederend en nortriptyline is meer activerend.	1B
Dosering van het antidepressivum	Bij SSRI's is de startdosis gelijk aan de onderhoudsdosis.	GCP
	De opstartdosis van SSRI's bij ouderen is de helft van de onderhoudsdosis.	1C/ GCP
	Bij TCA's: opstarten met een lage dosis vb. 25 mg (bij ouderen 10 mg) en de dosis per 2 à 3 dagen opdrijven met 25 mg tot bereiken van de onderhoudsdosis (75 – 100 mg).	1C/ GCP
B. Angststoornissen		
Gegeneraliseerde angststoornis (GAS)	Bij een patiënt met **GAS en ernstige functionele beperkingen** wordt een behandeling aanbevolen met een SSRI of SNRI[3] in combinatie met psychotherapie.	1A
	SSRI's krijgen bij **GAS** een lichte voorkeur gezien het gunstiger bijwerkingenprofiel.	2C
Sociale fobie	Bij **sociale fobie met ernstige functionele beperkingen** worden SSRI's als eerste keuze aanbevolen.	1B
Eenvoudige fobiën	Als psychotherapie alleen niet voldoende beterschap geeft bij personen met **invaliderende specifieke fobiën** kan paroxetine overwogen worden.	2B
Posttraumatische stressstoornis (PTSS)	Psychotherapie is bij **PTSS** de voorkeursbehandeling. Als farmacotherapie kunnen in overleg met de psychiater sommige SSRI's[4] en TCA's[5] overwogen worden (zie niet starten-criteria).	2C
	Bij **PTSS** worden antidepressiva traag opgebouwd. De startdosis is de helft van de standaarddosis.	GCP
Obsessief-compulsieve stoornis (OCS)	Patiënten met **OCS en ernstige functionele beperkingen** worden bij voorkeur behandeld met een SSRI, *in overleg met de psychiater (zie niet starten-criteria).*	1A
	De farmacologische behandeling dient gecombineerd te worden met psychotherapie.	1B

[2] Een dysthyme stoornis is een milde depressie gedurende meer dan 2 jaar.
[3] SSRI en SNRI zijn eerste keuze bij GAS
[4] o.a. fluoxetine, paroxetine en sertraline
[5] Amitriptyline

C. Somatische stoornissen		
Neuropathische pijn	Bij neuropathische pijn worden als antidepressiva o.a. **amitriptyline en duloxetine** aanbevolen als eerste keuze[6].	1A
Diabetische neuropathie	Bij **diabetische neuropathische pijn** worden amitriptyline en duloxetine aanbevolen.	1A
Fibromyalgie	Amitriptyline is een geschikte behandeling voor pijn bij patiënten die lijden aan **fibromyalgie**, na klassieke nociceptieve analgetica.	1A
	Gebruik van duloxetine voor de behandeling van pijn bij fibromyalgie is off-label in België, maar heeft mogelijk wel een effectieve werking in de pijnbestrijding.	*2A*
D. Algemeen		
Zwangerschap en lactatie	**Verwijs naar of overleg met de psychiater** als het gebruik van antidepressiva wordt overwogen tijdens zwangerschap of lactatie.	GCP

NIET STARTEN- criteria

Criterium	Aanbeveling	GRADE
A. Stemmingsstoornissen		
Milde-matige depressie	Bij een milde tot matige depressie wordt aanbevolen om **niet routinematig antidepressiva** voor te schrijven.	1B
Bipolaire stoornis of depressie met psychotische kenmerken	**Verwijs** bij vermoeden van een bipolaire stoornis, hoog suïciderisico of een depressie met psychotische kenmerken **naar een psychiater**.	GCP
	Het opstarten van een antidepressivum zonder stemmingsstabilisator bij een bipolaire stoornis kan een manische episode uitlokken.	1C
Hoog suïciderisico	**Verwijs** bij vermoeden van een hoog suïciderisico **naar een psychiater**.	GCP
B. Angststoornissen		
Eenvoudige fobieën	Bij eenvoudige fobieën (specifieke fobieën) is er **geen plaats voor farmacotherapie**.	1C
PTSS	Patiënten met **PTSS** dienen verwezen te worden naar de psychiater voor specialistische hulp.	1C/GCP
OCS	Patiënten met **OCS** dienen verwezen te worden naar de psychiater voor specialistische hulp.	1C/GCP
C. Somatische stoornissen		
Chronisch neuropathische pijn	SSRI's worden niet aanbevolen aangezien ze slechts zwak analgetisch zijn.	2B

[6] Andere eerste keuze geneesmiddelen (gabapentine en pregabaline – GRADE 2A) zijn geen antidepressiva en vallen buiten het domein van deze tool.

SWITCH- criteria

Criterium	Aanbeveling	GRADE
A. Stemmingsstoornissen		
Bij onvoldoende respons op de ingestelde farmacotherapie	Bij **onvoldoende respons op een SSRI**[7] wordt er aanbevolen om over te schakelen op een ander SSRI of een TCA.	1C/GCP
	Bij **onvoldoende respons op een TCA**[8] wordt er aanbevolen om over te schakelen op een SSRI.	1C/GCP
Bij partiële respons	Bij partiële respons kan het effect nog 10 weken afgewacht worden.	GCP
	Dosisverhoging van SSRI's is niet zinvol.	GCP
	De dosis van TCA's kan verder verhoogd worden naar de maximale dosis.	GCP
Hoog suïciderisico	**Gebruik bij voorkeur SSRI's** wegens het groter risico op fatale gevolgen van overdosering bij TCA's.	GCP
B. Interacties		
Bloedingsrisico	**SSRI's** verhogen het **gastro-intestinaal bloedingsrisico** in combinatie met een NSAID, ASA en vit. K-antagonisten. Overweeg een TCA of combineer met een PPI bij risicogroepen.	2B
Serotoninesyndroom[9]	Vermijd combinaties van SSRI's of serotonerge TCA's met **MAO-inhibitoren**, wegens het risico op serotonine syndroom.	1B
	Vermijd combinaties van serotonerge antidipressiva met **tramadol, Sint-Janskruid of triptanen**, wegens een verhoogd risico op serotonine syndroom.	1B
Elektrolytenstoornissen	Nauwe opvolging is vereist bij combinatie van een SSRI met diuretica wegens risico op **hyponatriëmie**.	1B
C. Algemeen		
Cardiovasculair risico	Voorzichtigheid met TCA's is geboden bij **hartritmestoornissen**.	2C
	Voorzichtigheid is geboden met TCA's wegens risico op **orthostatisme en hypotensie**.	2C
	SNRI's zijn gecontra-indiceerd bij **ongecontroleerde hypertensie**, wegens het risico op toename van de bloeddruk.	1C
Epilepsie	Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van TCA's bij patiënten met risico op **epilepsieaanvallen**.	1C
Anticholinerge effecten	TCA's worden afgeraden bij **cognitieve stoornissen**.	GCP
	Vermijd TCA's bij patiënten met risico op **urineretentie**.	1C
	Vermijd TCA's bij patiënten met risico op **glaucoom**.	
	Vermijd TCA's bij patiënten met risico op **valproblematiek**[10].	
Parkinson	TCA's zijn eerste keuze antidepressiva bij ziekte van Parkinson, wegens risico op toename van **extrapiramidale symptomen** bij gebruik van SSRI's.	2C

[7] SSRI als initiële behandeling
[8] TCA als initiële behandeling
[9] Mogelijke symptomen van een serotoninesyndroom zijn zweten, ataxie, agitatie, vertigo, hyperreflexie, hypertensie, myoclonus, tremor, diarree, coördinatiestoornissen, hyperthermie en verwardheid.
[10] Valproblematiek door orthostatisme en duizeligheid

STOP- criteria

Criterium	Aanbeveling	GRADE
A. Stemmingsstoornissen		
Stoppen van het antidepressivum	Stop een antidepressivum **nooit abrupt**, wegens het risico op ontwenningsverschijnselen. Bouw over het verloop van 4 weken af.	1C/GCP
Behandelingsduur	Bij initieel goede respons behandel **ten minste 6 maanden** om herval te voorkomen. Overweeg daarna afbouw.	1C
	Bij **hoog risico op herval**[11] kan overwogen worden om het antidepressivum minstens 2 jaar te continueren. Overweeg daarna afbouw.	GCP
B. Angststoornissen		
GAS	Bij initiële goede respons wordt een **minimale behandelingsduur van 6 maanden** aanbevolen. Overweeg daarna afbouw.	1B/C
Sociale fobie	Bij initiële goede respons wordt een **minimale behandelingsduur van 6 maanden** aanbevolen. Overweeg daarna afbouw.	1C
OCS	Bij initiële goede respons wordt een **behandelingsduur van ten minste 1 jaar** aanbevolen. Overweeg daarna afbouw.	2B
C. Algemeen		
Slapeloosheid	*Gebruik van sederende antidepressiva (o.a. trazodone, mirtazapine, amytriptyline) voor de behandeling van slapeloosheid is **off-label** en wordt **niet aanbevolen** gezien het risico op bijwerkingen.*	*GCP*

Lijst van afkortingen

Afkorting	Betekenis
SSRI	Selectieve Serotonine Heropnameremmer
TCA	Tricyclisch antidepressivum
SNRI	Selectieve serotonine-en-noradrenaline heropnameremmer
GAS	Gegeneraliseerde angststoornis
PTSS	Posttraumatische stressstoornis
OCS	Obsessief-compulsieve stoornis
NSAID	Niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel
ASA	Acetylsalicylzuur
PPI	Protonpompinhibitor
MAO-inhibitor	Monoamine-oxidase-inhibitor
GCP	Good clinical practice

[11] - Recidiverende depressie met ernstige problemen in het functioneren in de voorgeschiedenis
- Restsymptomen of ernstige langdurige depressie in de voorgeschiedenis
- Ernstige consequenties van herval (vb. suïcide)

Bijlage III – Korte versie van de beslishulp

START- criteria

Criterium	Aanbeveling	GRADE
A. Stemmingsstoornissen		
Indicaties	Bij **ernstige depressie** wordt een antidepressivum aanbevolen.	1A
	Overweeg bij **persisterende depressieve stoornissen/ dysthyme stoornis**[12] het opstarten van een antidepressivum.	2A
	Overweeg bij **milde-matige depressie** die onvoldoende reageert op psychotherapie alleen de opstart van een antidepressivum.	2A
Keuze van het antidepressivum	**SSRI's en TCA's** zijn eerste keuze antidepressiva. Ze hebben een gelijkaardige effectiviteit.	1B
	Er is geen voorkeur voor een bepaald SSRI.	*1B*
	Er is geen voorkeur voor een bepaald TCA.	*1B*
B. Angststoornissen		
Gegeneraliseerde angststoornis (GAS)	Bij een patiënt met **GAS en ernstige functionele beperkingen** wordt een behandeling aanbevolen met een SSRI of SNRI[13] in combinatie met psychotherapie.	1A
	SSRI's krijgen bij **GAS** een lichte voorkeur gezien het gunstiger bijwerkingenprofiel.	2C
Sociale fobie	Bij **sociale fobie met ernstige functionele beperkingen** worden SSRI's als eerste keuze aanbevolen.	1B
C. Somatische stoornissen		
Neuropathische pijn	Bij **neuropathische pijn** worden als antidepressiva o.a. amitriptyline en duloxetine aanbevolen als eerste keuze.	1A
Diabetische neuropathie	Bij **diabetische neuropathische pijn** worden amitriptyline en duloxetine aanbevolen.	1A
Fibromyalgie	Amitriptyline is een geschikte behandeling voor pijn bij **fibromyalgie**, na klassieke nociceptieve analgetica.	1A
D. Algemeen		
Zwangerschap en lactatie	**Verwijs naar of overleg met de psychiater**.	GCP

SWITCH- criteria

Criterium	Aanbeveling	GRADE
A. Stemmingsstoornissen		
Hoog suïciderisico	**Gebruik bij voorkeur SSRI's** bij patiënten met een hoog suïciderisico wegens het groter risico op fatale gevolgen van overdosering bij TCA's.	GCP
Bij onvoldoende respons op ingestelde farmacotherapie	Bij **onvoldoende respons op een SSRI**[14] wordt er aanbevolen om over te schakelen op een ander SSRI of een TCA.	1C/GCP
	Bij **onvoldoende respons op een TCA**[15] wordt er aanbevolen om over te schakelen op een SSRI.	1C/GCP

[12] Een dysthyme stoornis is een milde depressie gedurende meer dan 2 jaar.
[13] SSRI en SNRI zijn eerste keuze bij GAS
[14] SSRI als initiële behandeling
[15] TCA als initiële behandeling

NIET STARTEN- criteria

Criterium	Aanbeveling	GRADE
A. Stemmingsstoornissen		
Milde-matige depressie	Bij een milde tot matige depressie wordt aanbevolen om **niet routinematig antidepressiva** voor te schrijven.	1B
Bipolaire stoornis of depressie met psychotische kenmerken	**Verwijs** bij vermoeden van een bipolaire stoornis of een depressie met psychotische kenmerken **naar een psychiater**.	GCP
Hoog suïciderisico	**Verwijs** bij vermoeden van een hoog suïciderisico **naar een psychiater**.	GCP
B. Angststoornissen		
Eenvoudige fobieën	Bij eenvoudige fobieën is er **geen plaats voor farmacotherapie**.	1C
PTSS	Patiënten met **PTSS** dienen verwezen te worden naar de psychiater voor specialistische hulp.	1C/GCP
OCS	Patiënten met **OCS** dienen verwezen te worden naar de psychiater voor specialistische hulp.	1C/GCP

STOP- criteria

Criterium	Aanbeveling	GRADE
A. Stemmingsstoornissen		
Stoppen van het antidepressivum	Stop een antidepressivum **nooit abrupt**, wegens het risico op ontwenningsverschijnselen. Bouw over het verloop van 4 weken af.	1C/GCP
Behandelingsduur	Bij initieel goede respons behandel **ten minste 6 maanden** om herval te voorkomen. Overweeg nadien afbouw.	1C
	Bij **hoog risico op herval**[16] kan overwogen worden om het antidepressivum minstens 2 jaar te continueren. Overweeg nadien afbouw.	GCP
B. Angststoornissen		
GAS	Bij initiële goede respons wordt een **minimale behandelingsduur van 6 maanden** aanbevolen. Overweeg nadien afbouw.	1B/C
Sociale fobie	Bij initiële goede respons wordt een **minimale behandelingsduur van 6 maanden** aanbevolen. Overweeg nadien afbouw.	1C
OCS	Bij initiële goede respons wordt een **behandelingsduur van ten minste 1 jaar** aanbevolen. Overweeg nadien afbouw.	2B

[16] - Recidiverende depressie met ernstige problemen in het functioneren in de voorgeschiedenis
- Restsymptomen of ernstige langdurige depressie in de voorgeschiedenis
- Ernstige consequenties van herval (vb. suïcide)

Bijlage IV – Definitieve versie van de lange beslishulp (na veldstudie)

Start-criteria

Criterium	Aanbeveling	GRADE
A. Stemmingsstoornissen		
Indicaties	Bij **ernstige depressie** wordt een antidepressivum aanbevolen.	1A
	Overweeg bij **persisterende depressieve stoornissen/ dysthyme stoornis**[17] het opstarten van een antidepressivum.	2A
	Overweeg bij **milde-matige depressie** die onvoldoende reageert op psychotherapie alleen de opstart van een antidepressivum.	2A
Keuze van het antidepressivum	**SSRI's en TCA's** zijn eerste keuze antidepressiva. Ze hebben een gelijkaardige effectiviteit.	1B
	Er is geen voorkeur voor een bepaald SSRI.	1B
	Er is geen voorkeur voor een bepaald TCA. Amitriptyline is eerder sederend en nortriptyline is meer activerend.	1B
	Bij ouderen is er bij de keuze voor een TCA een voorkeur voor behandeling met nortriptyline wegens minder anticholinerge effecten.	GCP
Dosering van het antidepressivum	Bij SSRI's is de startdosis gelijk aan de onderhoudsdosis.	GCP
	De opstartdosis van SSRI's bij ouderen is de helft van de onderhoudsdosis.	1C/ GCP
	Bij TCA's: opstarten met een lage dosis vb. 25 mg (bij ouderen 10 mg) en de dosis per 2 à 3 dagen opdrijven met 25 mg tot bereiken van de onderhoudsdosis (75 – 100 mg).	1C/ GCP
B. Angststoornissen		
Gegeneraliseerde angststoornis (GAS)	Bij een patiënt met **GAS en ernstige functionele beperkingen** wordt een behandeling aanbevolen met een SSRI of SNRI[18] in combinatie met psychotherapie.	1A
	SSRI's krijgen bij **GAS** een lichte voorkeur gezien het gunstiger bijwerkingenprofiel.	2C
Sociale fobie	Bij **sociale fobie met ernstige functionele beperkingen** worden SSRI's als eerste keuze aanbevolen.	1B
Eenvoudige fobieën	Als psychotherapie alleen niet voldoende beterschap geeft bij personen met **invaliderende specifieke fobieën** kan een SSRI overwogen worden.	2C
Posttraumatische stressstoornis (PTSS)	Psychotherapie is bij **PTSS** de voorkeursbehandeling. Als farmacotherapie kunnen in overleg met de psychiater sommige SSRI's[19] en TCA's[20] overwogen worden (zie niet starten-criteria).	2C
Obsessief-compulsieve stoornis (OCS)	Patiënten met **OCS en ernstige functionele beperkingen** worden bij voorkeur behandeld met een SSRI, in overleg met de psychiater (zie niet starten-criteria).	1A
	De farmacologische behandeling dient gecombineerd te worden met psychotherapie.	1B
Dosering van het antidepressivum	Bij angststoornissen worden antidepressiva opgestart aan een **lage dosis en traag opgebouwd**.	GCP
	De opstartdosis van **SSRI's** is gelijk aan de **helft van de standaarddosis**.	GCP
	Bij TCA's wordt de dosis opgebouwd zoals bij stemmingsstoornissen.	GCP

[17] Een dysthyme stoornis is een milde depressie gedurende meer dan 2 jaar.
[18] SSRI en SNRI zijn eerste keuze bij GAS
[19] o.a. fluoxetine, paroxetine en sertraline
[20] Amitriptyline

C. Somatische stoornissen		
Neuropathische pijn	Bij neuropathische pijn worden als antidepressiva o.a. **amitriptyline en duloxetine** aanbevolen als eerste keuze[21].	1A
Diabetische neuropathie	Bij **diabetische neuropathische pijn** worden amitriptyline en duloxetine aanbevolen.	1A
Fibromyalgie	Amitriptyline is een geschikte behandeling voor pijn bij patiënten die lijden aan **fibromyalgie**, na klassieke nociceptieve analgetica.	1A
	Gebruik van duloxetine voor de behandeling van pijn bij fibromyalgie is off-label in België, maar heeft mogelijk wel een effectieve werking in de pijnbestrijding.	2A
D. Algemeen		
Zwangerschap en lactatie	**Verwijs naar of overleg met de psychiater** als het gebruik van antidepressiva wordt overwogen tijdens zwangerschap of lactatie.	GCP

Niet starten-criteria

Criterium	Aanbeveling	GRADE
A. Stemmingsstoornissen		
Milde-matige depressie	Bij een milde tot matige depressie wordt aanbevolen om **niet routinematig antidepressiva** voor te schrijven.	1B
Bipolaire stoornis of depressie met psychotische kenmerken	**Verwijs** bij vermoeden van een bipolaire stoornis of een depressie met psychotische kenmerken **naar een psychiater**.	GCP
	Het opstarten van een antidepressivum zonder stemmingsstabilisator bij een bipolaire stoornis kan een manische episode uitlokken.	1C
Hoog suïciderisico	**Verwijs** bij vermoeden van een hoog suïciderisico **naar een psychiater**.	GCP
	Ondertussen kan het nodig zijn om een antidepressivum op te starten, eventueel kortstondig gecombineerd met een benzodiazepine (voor te schrijven in kleine hoeveelheden).	GCP
B. Angststoornissen		
Eenvoudige fobieën	Bij eenvoudige fobieën (specifieke fobieën) is er **geen plaats voor farmacotherapie**.	1C
PTSS	Patiënten met **PTSS** dienen verwezen te worden naar de psychiater of gespecialiseerd psycholoog voor specialistische (niet-medicamenteuze) hulp.	1C/GCP
OCS	Patiënten met **OCS** dienen verwezen te worden naar de psychiater voor specialistische hulp.	1C/GCP
C. Somatische stoornissen		
Chronisch neuropathische pijn	SSRI's worden niet aanbevolen aangezien ze slechts zwak analgetisch zijn.	2B

[21] Andere eerste keuze geneesmiddelen (gabapentine en pregabaline – GRADE 2A) zijn geen antidepressiva en vallen buiten het domein van deze tool.

Switch-criteria

Criterium	Aanbeveling	GRADE
A. Stemmingsstoornissen		
Bij onvoldoende respons op de ingestelde farmacotherapie	Bij **onvoldoende respons op een SSRI**[22] wordt er aanbevolen om over te schakelen op een ander SSRI. Een andere mogelijkheid is overschakelen op een TCA of een SNRI.	1C/GCP
	Bij **onvoldoende respons op een TCA**[23] wordt er aanbevolen om over te schakelen op een SSRI.	1C/GCP
Bij partiële respons	Bij partiële respons kan het effect nog 4 tot 6 weken afgewacht worden.	GCP
	Dosisverhoging van SSRI's is niet zinvol.	GCP
	De dosis van TCA's kan in overleg met de psychiater verder verhoogd worden naar de maximale dosis voor zover de ongewenste effecten dit toelaten.	GCP
Therapieresistente depressie	Combinatie- of augmentatietherapie[24] verhogen het risico op bijwerkingen en vragen een grote mate bekwaamheid. Dit gebeurt best in overleg met de psychiater.	
Hoog suïciderisico	**Gebruik bij voorkeur SSRI's** wegens het groter risico op fatale gevolgen van overdosering bij TCA's.	GCP
B. Interacties		
Bloedingsrisico	**SSRI's** verhogen het hoog **gastro-intestinaal bloedingsrisico** in combinatie met een NSAID, ASA en vit. K-antagonisten. Overweeg een TCA of combineer met een PPI bij risicogroepen.	2B
Serotoninesyndroom[25]	Vermijd combinaties van SSRI's of serotonerge TCA's met **MAO-inhibitoren**, wegens het risico op serotonine syndroom.	1B
	Vermijd combinaties van serotonerge antidipressiva met **tramadol, Sint-Janskruid (OTC) of triptanen**, wegens een verhoogd risico op serotonine syndroom.	1B
Elektrolytenstoornissen	Nauwe opvolging is vereist bij combinatie van een SSRI met diuretica wegens risico op **hyponatriëmie**.	1B
C. Algemeen		
Cardiovasculair risico	Voorzichtigheid met TCA's is geboden bij **hartritmestoornissen**.	2C
	TCA's zijn gecontra-indiceerd bij een voorgeschiedenis van een recent myocadinfarct of bij hartfalen.	1C
	Voorzichtigheid is geboden met TCA's wegens risico op **orthostatisme en hypotensie**.	2C
	SNRI's zijn gecontra-indiceerd bij **ongecontroleerde hypertensie**, wegens het risico op toename van de bloeddruk.	1C
Epilepsie	Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van TCA's bij patiënten met risico op **epilepsieaanvallen**.	1C
Anticholinerge effecten	TCA's worden afgeraden bij **cognitieve stoornissen**.	GCP
	Vermijd TCA's bij patiënten met risico op **urineretentie**.	1C
	Vermijd TCA's bij patiënten met risico op (gesloten hoek) **glaucoom**.	
	Vermijd TCA's bij patiënten met risico op **valproblematiek**[26].	
Parkinson	TCA's zijn eerste keuze antidepressiva bij ziekte van Parkinson, wegens risico op toename van **extrapiramidale symptomen** bij gebruik van SSRI's.	2C

[22] SSRI als initiële behandeling
[23] TCA als initiële behandeling
[24] Combinatietherapie is het combineren van 2 klassen van antidepressiva
Augmentatietherapie is het combineren van een antidepressivum met een antipsychoticum of een stemmingsstabilisator
[25] Mogelijke symptomen van een serotoninesyndroom zijn zweten, ataxie, agitatie, vertigo, hyperreflexie, hypertensie, myoclonus, tremor, diarree, coördinatiestoornissen, hyperthermie en verwardheid.
[26] Valproblematiek door orthostatisme en duizeligheid

Stop-criteria

Criterium	Aanbeveling	GRADE
A. Stemmingsstoornissen		
Stoppen van het antidepressivum	Stop een antidepressivum **nooit abrupt**, wegens het risico op ontwenningsverschijnselen en het hoger risico op herval. Bouw over het verloop van 4 weken af.	1C/GCP
Behandelingsduur	Bij initieel goede respons behandel **ten minste 6 maanden** na remissie om herval te voorkomen. Bij ouderen is dat 6 tot 12 maanden na remissie. Overweeg daarna afbouw.	1C
	Bij **hoog risico op herval**[27] kan overwogen worden om het antidepressivum minstens 2 jaar te continueren. Overweeg daarna afbouw.	GCP
B. Angststoornissen		
GAS	Bij initiële goede respons wordt een **minimale behandelingsduur van 6 maanden** aanbevolen. Overweeg daarna afbouw.	1B/C
Sociale fobie	Bij initiële goede respons wordt een **minimale behandelingsduur van 6 maanden** aanbevolen. Overweeg daarna afbouw.	1C
OCS	Bij initiële goede respons wordt een **behandelingsduur van ten minste 1 jaar** aanbevolen. Overweeg daarna afbouw in overleg met de psychiater.	2B
C. Algemeen		
Slapeloosheid	Gebruik van sederende antidepressiva (o.a. trazodone, mirtazapine, amytriptyline) voor de behandeling van slapeloosheid is **off-label** en wordt **niet aanbevolen** gezien het risico op bijwerkingen.	GCP

Lijst van afkortingen

Afkorting	Betekenis
SSRI	Selectieve Serotonine Heropnameremmer
TCA	Tricyclisch antidepressivum
SNRI	Selectieve serotonine-en-noradrenaline heropnameremmer
GAS	Gegeneraliseerde angststoornis
PTSS	Posttraumatische stressstoornis
OCS	Obsessief-compulsieve stoornis
NSAID	Niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel
ASA	Acetylsalicylzuur
PPI	Protonpompinhibitor
MAO-inhibitor	Monoamine-oxidase-inhibitor
GCP	Goede klinische praktijkvoering

[27] - Recidiverende depressie met ernstige problemen in het functioneren in de voorgeschiedenis
- Restsymptomen of ernstige langdurige depressie in de voorgeschiedenis
- Ernstige consequenties van herval (vb. suïcide)

Bijlage V – Protocol

Achtergrond

Regelmatig bereiken ons nieuwsberichten over het overgebruik van antidepressiva in België en/of Vlaanderen. Ondanks deze berichtgeving en campagnes die het verantwoord gebruik van geneesmiddelen wensen te promoten, is het gebruik van antidepressiva nog steeds in stijgende lijn. Dit blijkt uit cijfers van het RIZIV [1] en de VAD [2]. Volgens cijfers van de VAD gebruikte in 2013 16 % van de bevolking binnen het Vlaamse Gewest psychofarmaca [2]. 8 % van deze bevolkingsgroep gebruikte antidepressiva. Uit deze factsheet blijkt tevens het gebruik van psychofarmaca toe te nemen met de leeftijd van de patiënten. Bij personen ouder dan 80 jaar blijkt het gebruik van psychofarmaca hoog te zijn en komt het gebruik van antidepressiva op de tweede plaats na benzodiazepines. Op internationaal vlak blijkt België op gebied van het gebruik van psychofarmaca, bij personen van 18 jaar of ouder, op de tweede plaats te komen met 17 %. Enkel Portugal doet slechter met 22 %.

Antidepressiva worden niet enkel gebruikt voor depressie, maar ook andere psychiatrische aandoeningen (posttraumatische stress, gegeneraliseerde angststoornissen, paniekstoornissen, obsessieve-compulsieve stoornissen), neuropathische pijn en tabakstop. Daarnaast worden bepaalde klassen van antidepressiva ook aangewend voor off-label gebruik, zoals bijvoorbeeld bij slaapstoornissen.

Volgens cijfers van het RIZIV [1] wordt de klasse van SSRI's het vaakst aangewend als antidepressivum. Het gebruik van deze groep van antidepressiva is nog in stijgende lijn, maar de groei lijkt wel stillaan af te nemen. Het gebruik van TCA's blijft volgens het RIZIV stabiel. De grootste stijging van het gebruik van antidepressiva bevindt zich in andere klassen van antidepressiva.

Deze cijfers in acht genomen lijkt het de onderzoekers nuttig om een tool/beslishulp te ontwikkelen, naar analogie van de START-STOPP-criteria, om de arts te ondersteunen in zijn beslissing om al of niet te starten of te stoppen met het voorschrijven van antidepressiva.

Studie objectieven

Dit onderzoek wil een tool (hulpmiddel) ontwikkelen die kan dienen als beslishulp voor de Vlaamse huisarts omtrent het correct gebruik van antidepressiva. Het moet de huisarts onder meer begeleiden in de beslissing tot het al dan niet starten of stoppen van antidepressiva. Deze tool beoogt een hulpmiddel te zijn voor het verantwoord gebruik van antidepressiva gebaseerd op 'Evidence Based Medicine'.

In een eerste fase zal het literatuuronderzoek moeten leren welke informatie deze tool zal moeten bevatten. Vervolgens zal in een tweede fase getracht worden om de tool te valideren via de 'Delphi'-methode. Hieruit zal een definitieve tool ontwikkeld worden. De volgende stap is onderzoeken of deze tool bruikbaar en werkbaar wordt bevonden door de Vlaamse huisarts via het voorstellen van de tool en bevragen naar ervaringen via de LOK-groep.

Tijdens dit onderzoek zal er gefocust worden op het on-label gebruik van antidepressiva. Het off-label gebruik van antidepressiva zal niet behandeld worden.

Onderzoeksmethode

Dit onderzoek zal bestaan uit een stuk literatuuronderzoek en een veldstudie.

Literatuuronderzoek:

Op basis van criteria uit het literatuuronderzoek zal de tool (beslishulp) opgesteld worden. Deze zullen in de eerste plaats gebaseerd zijn op bestaande richtlijnen over depressie (o.a. NHG-standaarden, Domus Medica, Duodecim), over angststoornissen (o.a. NHG-standaarden, EBM PracticeNet/Duodecim), over neuropathische pijn (o.a. NHG-standaarden, EBM PracticeNet) en rookstop (o.a. NHG-standaarden, Domus Medica). Daarnaast zal ook beroep gedaan worden op reeds bestaande START-STOPP-criteria (gebruikt voor ouderen) zoals gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (3) en op de DSM-criteria voor depressie en angststoornissen.

Veldstudie:

In de veldstudie zal getracht worden om de ontwikkelde tool te valideren. Dit zal in een eerste stap gebeuren via de 'Delphi'-methode. De ontwikkelde tool zal voorgesteld worden aan een groep van experten in het veld (psychiaters, huisartsen met ervaring in het voorschrijven van antidepressiva, farmacologen, auteurs van richtlijnen…) In eerste ronde zullen de experts aangeschreven worden en zullen zij de nodige informatie over het gebruik van het 'prototype' van de tool ontvangen via een informatiebrief. Zij zullen vrijblijvend kunnen deelnemen aan dit onderzoek na akkoord via een informed consent. Na akkoord kunnen de experts los van elkaar en geanonimiseerd hun advies geven en opmerkingen verschaffen over mogelijke aanpassingen die dienen te gebeuren aan dit 'prototype' van de tool. Al deze opmerkingen zullen na deze eerste ronde geëvalueerd worden. Op basis van deze opmerkingen zal de tool geoptimaliseerd worden en zal er een tweede evaluatieronde gebeuren door de deelnemende experts, waarna zij opnieuw hun opmerkingen kunnen formuleren op een anonieme manier. Deze opmerkingen zullen opnieuw geïntegreerd worden in een geoptimaliseerde versie van de tool. Zo nodig zal er nog een extra evaluatieronde plaatsvinden tot er consensus wordt bereikt. Uit deze evaluatie door experten zal een 'definitieve' tool ontwikkeld ontstaan.

Een volgende stap in de validatie van deze tool zal bestaan uit het voorstellen van deze tool aan de huisartsen in de LOK-groepen waar de studenten/onderzoekers bij aangesloten zijn. Huisartsen die geïnteresseerd zijn om de tool te gebruiken kunnen volledig vrijwillig deelnemen aan het onderzoek na het verstrekken van een informed consent. Zij zullen de tool ontvangen in een handig formaat gepaard met een informatiebrief met de schriftelijke informatie over het gebruik van de tool en het doel van het onderzoek. Zij zullen na 2 maand opnieuw gecontacteerd worden om hun ervaringen met de tool te delen met de onderzoekers. In eerste instantie zal deze bevraging gebeuren via een anonieme online enquête. Eventueel

kunnen de artsen die dat wensen ook deelnemen aan een interview om hun antwoorden en bevindingen mondeling toe te lichten. Er zal gevraagd worden naar de bruikbaarheid, het gebruiksgemak en of de tool geholpen heeft in het correct gebruik van antidepressiva. De gegevens van dit interview zullen ook geanonimiseerd worden.

Verwachte duur

Voor dit onderzoek trachten de onderzoekers de volgende tijdslijn aan te houden:

Voor het jaar 2018:

Literatuuronderzoeken afronden voor eind juli 2018 met als doel het ontwikkeld hebben van een 'prototype' van de tool (beslishulp).

In juli – augustus 2018 het aanschrijven van experten en het houden van een eerste evaluatieronde van het 'prototype' van de tool via de 'Delphi'-methode in september 2018.

In oktober 2018 het houden van een tweede evaluatieronde van de aangepaste tool via de 'Delphi'-methode.

In november 2018 start van de tweede stap van het validatieproces met het voorstellen van de tool aan de eigen LOK-groepen van de onderzoekers.

Voor het jaar 2019:

In december 2018 – januari 2019 zullen de deelnemende huisartsen uit de LOK-groepen kunnen starten met het uitproberen van de ontwikkelde tool.

In januari – februari 2019 zullen de deelnemende huisartsen hun ervaringen met de ontwikkelde tool kunnen toelichten via een interview met de onderzoekers.

Recrutering

Om de tool te valideren zullen experten aangeschreven worden om deel te nemen aan het onderzoek via een informatiebrief. Zij zullen gevraagd worden naar hun vrijwillige deelname aan dit onderzoek via een informed consentformulier. In een tweede fase zullen de huisartsen in de LOK-groep van de beide onderzoekers aangesproken worden tijdens een LOK-vergadering. Ze zullen er uitleg krijgen over het onderzoek en over de ontwikkelde tool. Ze zullen vrijwillig kunnen deelnemen aan het tweede deel van het veldonderzoek. Ze kunnen hun vrijwillige deelname bevestigen via het informed consentformulier. Schriftelijke informatie zal worden overhandig onder de vorm van een informatiebrief. Niet deelname van bepaalde artsen is een volledig vrije keuze van deze artsen en zal geen nadelige gevolgen hebben voor de verder samenwerking in de toekomst.

Data-analyse

Naar ons oordeel lijkt voor de eerste stap van de validatie van onze tool via de 'Delphi'-methode een panel van 8 experten voldoende. De 'Delphi'-methode is een gevalideerde techniek om onder verschillende 'experten' een consensus te bereiken over een bepaald onderwerp. Dit onderzoek zal gebruik maken van een aangepaste versie van de 'Delphi'-methode. Om bias te vermijden zullen de verschillende panelleden elkaars opmerkingen niet te horen of te zien krijgen. De antwoorden zullen ook anoniem zijn. Er worden verschillende vragenrondes gehouden, waarna telkens de tool aangepast zal worden tot consensus wordt bereikt onder de experts. Er zullen minstens 2 rondes gehouden worden, met een maximum van 3 rondes om tijdig onze tool afgewerkt te krijgen alvorens de tweede stap van de veldstudie te kunnen aanvatten.

De gegevens van de Delphi-studie zullen elektronisch verzameld worden via een online vragenlijst. Deze gegevens zullen dan verzameld en beoordeeld worden in een Excel-tabel. De gegevens in deze Excel-tabel zullen geanonimiseerd zijn.

In een tweede stap van de veldstudie zullen de huisartsen van de eigen LOK-groepen van de onderzoekers aangesproken worden en gevraagd worden om deel te nemen aan het onderzoek. Ze zullen de tool kunnen gebruiken gedurende een 2-tal maanden waarna ze terug door de onderzoekers zullen gecontacteerd worden voor het invullen van een anonieme online enquête. Er zal ook nagevraagd worden of de deelnemende artsen gemotiveerd zijn om mondeling via een interview hun antwoorden en bevindingen toe te lichten. Via de enquête zal er gepeild worden naar de ervaringen van de artsen en naar het gebruiksgemak. Tevens zal er nagevraagd worden of het via de tool gelukt is om anders te starten met antidepressiva en of eventueel afbouwen met antidepressiva gelukt is. De gegevens uit het interview zullen geanonimiseerd worden.

Datamanagement

Tijdens dit onderzoek zullen er geen patiëntengegevens verzameld worden. Dit onderzoek zal anonieme opmerkingen van experten verzamelen. Deze gegevens zullen via een anonieme online vragenlijst verzameld worden en daarna verwerkt worden in een Excel-tabel. De meningen van de huisartsen zullen bij de deelnemende huisartsen verzameld worden via een anonieme online enquête. Huisartsen die dat wensen kunnen hun antwoorden en bevindingen ook mondeling toelichten tijdens een interview. Dit interview zal ook telefonisch kunnen plaatsvinden. Dit interview zal opgenomen worden, maar de gegevens zullen geanonimiseerd worden.

Na het onderzoek zullen deze documenten en de opnames overhandigd worden aan de promotor van dit onderzoek die verder zal instaan voor de veilige bewaring van de informatie voor minstens 5 jaar zoals dit voorgeschreven is door het beleid van de KU Leuven.

Veiligheid

In het geval van adverse events (ongewenste gebeurtenissen) zal de promotor van dit onderzoek deze opvolgen. De contactgegevens van de promotor zullen hiervoor vermeld worden in de informatiebrief die aan het begin van het onderzoek aan de deelnemende artsen en experts zal overhandigd worden.

Als deelnemende artsen en experten tijdens of na het onderzoek (nog) met bepaalde vragen zouden zitten, kunnen ze altijd terecht bij de studenten-onderzoekers of de promotor, dewelke hun contactgegevens zullen vermeld zijn op de informatiebrief die ze ontvangen aan het begin van hun deelname.

Bijlage VI – Gunstig advies van de Ethische Commissie

Geachte Marc Van Nuland
Geachte Wouter Vander Linden, Gianni Vanden Bulcke

De Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven verleent hierbij een gunstig advies aan de voorgestelde studie, zoals ze werd beschreven in het protocol. De Commissie is van oordeel dat er vanuit ethisch standpunt geen bezwaren zijn bij de voorgestelde studie. De studie werd goedgekeurd op 23-05-2018

De Commissie keurt de aanvraag goed, mits aanpassing van het ICF. Hierbij moet er een verwijzing zijn naar de KU Leuven, moet er gebruik gemaakt worden van een KU Leuven emailadres (ipv gmail) en moet vermeld worden dat de studie goedgekeurd is door de

Aangezien het om een Masterproefproject binnen de Groep Biomedische Wetenschappen van de KU Leuven gaat, werd de aanvraag tot de Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven ingediend via de Onderwijs-Begeleidings-Commissie.

De Commissie heeft geen bezwaar tegen het project mits vertrouwelijke behandeling van de gegevens en naleving van de Belgische wetgeving omtrent privacy. De Ethische Commissie Onderzoek UZ KU Leuven wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiënt-gegevens bij contact met levende personen, patiënten en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten.

Dit gunstig advies betreft de indiening van 07-05-2018 en wordt gegeven voor de duur van de Masterproef van de betrokken student(en). Elke wijziging aan het protocol doet dit gunstig advies vervallen. U dient in dat geval tijdig een amendement voor advies voor te leggen aan de commissie die eerder uw dossier goedkeurde.

De Commissie bevestigt dat ze werkt in overeenstemming met de ICH-GCP principes (International Conference on Harmonization Guidelines on Good Clinical Practice), met de meest recente versie van de Verklaring van Helsinki en met de van toepassing zijnde wetten en regelgeving.

De Commissie bevestigt dat in geval van belangenconflict, de betrokken leden niet deelnemen aan de besluitvorming omtrent de studie.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. Minne Casteels
Voorzitter
Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven