

## Gebruik antidepressiva tegen depressie<sup>a</sup>

### Effectiviteit van antidepressiva tegen depressie

- \* Alle in Nederland geregistreerde antidepressiva zijn werkzaam bij de depressieve stoornis, d.w.z. effectiever dan placebo bij volwassenen.<sup>1</sup> Gebruik van een antidepressiva leidt bij 50-55% van alle volwassen patiënten met een depressieve stoornis binnen 4-6 weken tot respons,<sup>b</sup> bij gebruik van placebo is die responskans 30-35%. Voor het bereiken van remissie<sup>c</sup> zijn deze kansen respectievelijk 35-50% bij het gebruik van antidepressiva en 25-35% bij placebo. Het verschil van 15% in effectiviteit betekent dat ongeveer zeven patiënten behandeld zullen moeten worden met een antidepressivum om er ten opzichte van placebo één extra te laten herstellen.<sup>2</sup> Dat is vergelijkbaar met medicatie voor lichamelijke aandoeningen of zelfs beter.<sup>3</sup> Een groter percentage van de patiënten zal niet helemaal herstellen maar wel voor een deel opknappen (partiële respons). Deze percentages gelden zowel voor patiënten die in een GGZ-setting behandeld worden als voor patiënten in de eerste lijn.<sup>4</sup>
- \* Antidepressiva zijn effectiever dan placebo bij patiënten met een meer ernstige vorm van depressie. Deze grotere effectiviteit is terug te voeren op een lagere placeborespons bij de ernstiger vormen van depressie.<sup>5</sup> Na analyse van individuele patiëntgegevens blijkt in sommige onderzoeken de ernst van de depressie geen invloed op de effectiviteit te hebben.<sup>6</sup>
- \* Bij lichtere depressies zijn antidepressiva minder duidelijk werkzaam.<sup>5</sup> Bij patiënten met lichte depressies is de placeborespons echter hoger (tot 50%) en herstelt 50% van de patiënten binnen drie maanden spontaan.<sup>7</sup> Omdat het verschil met placebo kleiner is, ligt het gebruik van antidepressiva bij lichtere depressies niet voor de hand, maar is de eerste stap een niet-medicamenteuze interventie.<sup>8</sup>
- \* De onderlinge verschillen in effectiviteit tussen antidepressiva zijn klein en de keuze voor een bepaald middel hangt sterk samen met het bijwerkingenprofiel.<sup>8</sup> In een eerste 'netwerk'-meta-analyse van 12 antidepressiva werd een vergelijkende ranking aangegeven voor effectiviteit (top 4: mirtazapine, escitalopram, venlafaxine en sertraline) en bijwerkingen (top 4: escitalopram, sertraline, bupropion, en citalopram), hoewel een andere meta-analyse geen significante onderlinge verschillen rapporteerde.<sup>9</sup>
- \* Er zijn aanwijzingen dat een gecombineerde behandeling met antidepressiva én psychotherapie effectiever is dan één van beiden, ongeacht ernst van de depressie.<sup>10</sup>

- \* Verschillende antidepressiva zijn werkzamer dan placebo bij de dysthyme stoornis.<sup>d,11</sup>
- \* Bovenstaande cijfers gelden niet voor kinderen en adolescenten waarbij de effectiviteit van antidepressiva beperkt lijkt, met enig bewijs voor de effectiviteit van het antidepressivum fluoxetine.<sup>12</sup>

### Bijwerkingen van antidepressiva

- \* Een overzicht van relatieve risico's op bijwerkingen (sedatie, insomnia, agitatie, houdingsafhankelijke bloeddrukdaling, misselijkheid/maagdarmklachten, seksuele functiestoornissen, gewichtstoename) is onder andere te vinden in de richtlijn Depressie van de British Association of Psychopharmacology.<sup>2,13</sup>
- \* Het bijwerkingenprofiel van nieuwere antidepressiva is in het algemeen gunstiger dan dat van de klassieke (tricyclische) antidepressiva.<sup>14</sup>
- \* Bijwerkingen zijn een belangrijke reden voor patiënten om de behandeling te staken; uitleg en overleg hierover voorafgaand en gedurende de behandeling is belangrijk.<sup>15</sup>
- \* Serotonerg werkende antidepressiva geven meer seksuele bijwerkingen dan antidepressiva die op andere neurotransmitters aangrijpen zoals bupropion. Seksuele bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en in principe volledig omkeerbaar na het staken van het antidepressivum, spontane remissie bij voortgezet gebruik is zeldzaam.<sup>16</sup>
- \* Bij volwassenen vanaf 25 jaar en ouderen wordt na start met een antidepressivum geen verhoogd maar eerder juist een verlaagd risico op suïcidaliteit (doodswens of suïcide (poging)) geobserveerd t.o.v. placebobehandeling. Bij jongvolwassenen (18-24 jaar) en kinderen (6-18 jaar) is een significante toename van suïcidaal gedrag (voorbereiding, poging, suïcide) geobserveerd voor alle antidepressiva tezamen t.o.v. placebo (Number Needed to Harm<sup>e</sup> = 113). Dit wordt als een mogelijke bijwerking van de antidepressiva beschouwd.<sup>17</sup> Maar alleen voor de individuele middelen venlafaxine en paroxetine is vastgesteld dat bij kinderen en adolescenten er een significante toename van suïcidaal gedrag t.o.v. placebo optreedt, voor andere individuele antidepressiva is dit niet aangetoond.<sup>18</sup>
- \* Hoewel er in richtlijnen geen informatie staat over risicofactoren en de grootte van het risico van toegenomen agressie, lijkt hiervoor eenzelfde leeftijds patroon te bestaan als bij toegenomen suïcidaliteit: bij kinderen en jongeren meer risico, bij volwassenen geen verhoogd risico.<sup>19</sup>

<sup>a</sup> Dit betreft de unipolaire depressie (volgens DSM-IV en DSM-5), effectiviteit voor dysthymie (DSM-5: persistent depressive disorder) wordt eveneens weergegeven.

<sup>b</sup> Gedefinieerd als 50% verbetering op een voor depressiespecifieke meetschaal.

<sup>c</sup> Gedefinieerd als een score lager dan een afkappunt waarbij er alleen restklachten van depressie zijn (bijv. een Hamilton-score ≤7, een Montgomery-Åsberg score ≤10 of Inventory voor depressie score ≤14).

<sup>d</sup> Dysthymie is een chronische depressie die ten minste 2 jaar duurt en waarbij er ten minste lichtere depressieve klachten zijn.

<sup>e</sup> Het Number Needed to Harm (NNH) is het aantal mensen dat gedurende de looptijd van het onderzoek behandeld moet worden om 1 extra geval van de betreffende bijwerking (hier suïcidaal gedrag) te observeren.

## Wanneer te starten met antidepressiva bij depressie?

- \* Bij patiënten met een matig tot ernstige depressie is de mogelijkheid van een antidepressivum een goed behandeladvies. Psychotherapeutische behandelingen (met name cognitieve therapie, gedragsactivatie en interpersoonlijke psychotherapie) zijn eveneens effectief.<sup>20</sup>
- \* De keuze van het al dan niet starten met een antidepressivum wordt na overleg over de verschillende behandelopties en de voor- en nadelen, in samenspraak tussen de patiënt, diens directbetrokkenen en de behandelend arts bepaald. Het kan wenselijk zijn om de patiënt enige bedenktijd te geven om de keuze van een farmacotherapeutische behandeling te overwegen. Dit zal de therapietrouw vergroten.
- \* Bij lichte depressies kan als eerste stap interventie een niet-medicamenteuze interventie aangeboden worden om te zien of de depressie daarmee verdwijnt.<sup>8</sup>
- \* Als een lichtere depressie langer duurt en niet reageert op andere behandelingen, kan een farmacotherapeutische behandeling alsnog zinvol zijn.<sup>8</sup>
- \* Als besloten is een antidepressivum voor te schrijven, is voorlichting over depressie, de medicamenteuze behandeling en mogelijke effecten en bijwerkingen (mondeling en schriftelijk) belangrijk (ook aan directbetrokkenen).<sup>21</sup>
- \* Bij het gebruik van antidepressiva moet na ±6 weken gekeken worden of er een respons is opgetreden. Mocht uit deze evaluatie blijken dat er onvoldoende resultaat is, dan wordt de behandeling aangepast.

## Wanneer te stoppen met antidepressiva bij depressie?

- \* Heeft een patiënt voldoende gereageerd op een antidepressivum, dan moet om terugval te voorkomen enige tijd (ten minste 6 maanden, soms langer) worden doorbehandeld. Het is belangrijk dit vooraf te bespreken.<sup>8</sup>
- \* De beslissing om te stoppen met antidepressiva wordt in overleg tussen behandelaar en patiënt, op basis van een (klinische) inschatting van het risico op terugval/recidief genomen. Het is belangrijk dat de behandelaar en patiënt samen een plan voor de wijze van het afbouwen maken. Voor meer informatie hierover wordt verwezen naar de multidisciplinaire Richtlijn en de Zorgstandaard Depressie.<sup>8</sup>
- \* Antidepressiva verminderen het risico op terugval of recidief met 50% (t.o.v. placebo), ongeacht de duur van de nabehandeling of kenmerken van de depressieve episode.<sup>22</sup>
- \* In principe is de dosering gedurende de voortgezette behandeling dezelfde als die in de eerste fase. De kans op een terugval tijdens de voortgezette behandeling wordt groter als de dosering waarmee het effect optrad wordt verlaagd. Indien bijwerkingen een groot obstakel vormen kan een dosisreductie – met het hogere risico op terugval – overwogen worden.<sup>24</sup>
- \* Als besloten is de behandeling te staken, dient dit altijd geleidelijk (in weken tot maanden) te gebeuren, omdat anders onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden. Hiervoor zijn voor verschillende antidepressiva ‘tapering strips’ of druppels of suspensiepreparaten te gebruiken (of te laten maken).
- \* Als mensen niet (voldoende) reageren op een antidepressivum, kan overwogen worden om het antidepressivum af te bouwen en vervolgens opnieuw te beoordelen welke vervolgstap gezet kan/moet worden.

## Kritische kanttekeningen bij de kennis over antidepressiva

- \* Doordat slechts een deel van de antidepressivastudies wordt gepubliceerd (publicatiebias), is het mogelijk dat een te positief beeld ontstaat over de effectiviteit. Als ook niet gepubliceerde trials meegenomen worden is de effectgrootte voor antidepressiva gemiddeld 32% lager (range 11-69%), maar blijven antidepressiva effectiever dan placebo als hier rekening mee gehouden wordt.<sup>25</sup> Bij kinderen en adolescenten geldt dit alleen voor fluoxetine.<sup>26</sup> Het optreden van publicatiebias is niet specifiek voor antidepressiva en geldt voor alle andere geneesmiddelen en ook psychotherapeutische interventies zoals cognitieve gedragstherapie (CGt) en mindfulness.<sup>27</sup>
- \* In de studies die gebruikt worden om de effectiviteit van antidepressiva aan te tonen (registratiestudies) worden patiënten met ernstiger vormen van depressie (bijv. psychotische symptomen en suïcidaliteit) meestal uitgesloten van deelname. De generaliseerbaarheid van deze studies naar de dagelijkse praktijk van behandeling is daarom problematisch. Dit is ook belangrijk bij de interpretatie van het risico op suïcidaliteit dat grotendeels gebaseerd is op deze registratiestudies.
- \* Uit (niet-placebogecontroleerde) farmacologische database studies komt naar voren dat het percentage mensen dat een suïcidepoging doet voorafgaand aan de start van antidepressiva groter is dan het percentage suïcidepogingen na de start van antidepressiva.<sup>28</sup>
- \* Omdat 50 tot 85% van de depressieve stoornissen recidiveert in een periode van 15 jaar,<sup>29</sup> is het belangrijk depressieve stoornissen vanaf het eerste recidief als potentieel chronische aandoeningen te beschouwen. Het perspectief van de behandeling moet daarom vooral gericht zijn op symptoombestrijding, recidiefpreventie en welbevinden/functioneel herstel op de lange termijn.

## Openstaande vragen bij het gebruik van antidepressiva tegen depressie

- \* Depressieve stoornissen vormen een heterogene groep stoornissen. De DSM is verre van ideaal voor de indicatiestelling van psychofarmaca. De grote uitdaging voor de toekomst ligt in het vinden van factoren die kunnen voorspellen wie op welk antidepressivum gaat reageren.

Deze Factsheet *Gebruik antidepressiva tegen depressie* is opgesteld op 27 maart-2017 door:

H.G. Ruhé, J. Spijker, en C.H. Vinkers.

Utrecht, Nederlands Kenniscentrum Angst en Depressie (NedKAD), 2017

Eerste update is gepland in maart 2018.

Da Costakade 45  
3521 VS Utrecht  
030-2959326  
[www.nedkad.nl](http://www.nedkad.nl)

**NedKAD**  
Nederlands Kenniscentrum Angst en Depressie

## Referenties

1. Bijl D, Verhoeven WMA. Antidepressiva bij depressie: een kritische beschouwing. *Geneesmiddelen-bulletin* 2002;36:51-59.  
Gibbons RD1, Hur K, Brown CH, Davis JM, Mann JJ. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(6):572-9.  
Henssler J, Kurschus M, Franklin J, Bschor T, Baethge C. Long-Term Acute-Phase Treatment With Antidepressants, 8 Weeks and Beyond: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Psychiatry*. 2017 Jan 3. doi: 10.4088/JCP.15r10545. [Epub ahead of print]  
Hieronymus F, Emilsson JF, Nilsson S, et al. Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression. *Mol Psychiatry*. 2016;21:523-530.  
Gartlehner G, Hansen RA, Thieda P, DeVeaugh-Geiss AM, Gaynes BN, Krebs EE, Lux L, Morgan LC, Shumate JA, Monroe LG, Lohr KN. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression. Agency for Healthcare Research and Quality. 2007. Rockville, MD. National Institute for Clinical Excellence, 2004. Depression: management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 23. London, NICE.  
Sartorius N, Baghai, TC, Baldwin DS, Barrett B, Brand U, Fleischhacker W, Goodwin G, Grunze H, Knapp M, Leonard BE, Lieberman J, Nakane Y, Pinder RM, Schatzberg AF, Svestka J, Baumann P, Ghalib K, Markowitz JC, Padberg F, Fink M, Furukawa T, Fountoulakis KN, Jensen P, Kanba S, Riecher-Rossler A. Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10: S1–207.  
Melander H, Salmonson T, Abadie E, van Zwieten-Boot B. A regulatory Apologia—a review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. *Eur Neuropharmacol*. 2008;18:623-7.
2. British Association for Psychopharmacology Depression guideline (2015).
3. Leucht S, Hierl S, Kissling W, Dold M, Davis JM. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry*. 2012;200:97-106.  
Leucht S, Helfer B, Gartlehner G, Davis JM. How effective are common medications: a perspective based on meta-analyses of major drugs. *BMC Med*. 2015 Oct 2;13:253. doi: 10.1186/s12916-015-0494-1.
4. Williams JW, Mulrow CD, Chiquette E, et al. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Int Med* 2000;132:749-756.  
Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, Crombie I. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Ann Fam Med*. 2005;3:449-56.  
MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, Crombie I. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1014.
5. 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:e45.
6. Rabinowitz J, Werbeloff N, Mandel FS, Menard F, Marangell L, Kapur S. Initial depression severity and response to antidepressants v. placebo: patient-level data analysis from 34 randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*. 2016;209:427-428.  
Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Davis JM, Mann JJ. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69:572-9.  
Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, Fawcett J. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA*. 2010;303:47-53.  
Furukawa TA, Weitz ES, Tanaka S, Hollon SD, Hofmann SG, Andersson G, Twisk J, DeRubeis RJ, Dimidjian S, Hegerl U, Mergl R, Jarrett RB, Vittengl JR, Wanatabe N, Cuijpers P. Initial severity of depression and efficacy of cognitive-behavioural therapy: individual-participant data meta-analysis of pill-placebo-controlled trials. *Br J Psychiatry*. 2017;210:190-196.
7. Spijker J, Bijl RV, de Graaf R, Beekman AFK, Ormel J, Nolen WA. Duration of major depressive episodes in the general population. Results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS) *Br J Psychiatry* 2002;181:208-213.
8. Spijker J, Bockting CLH, Meeuwissen JAC, Vliet IM van, Emmelkamp PMG, Hermens MLM, Balkom ALJM van namens de Werkgroep Multidisciplinaire richtlijnontwikkeling Angststoornissen/Depressie (2013). *Multidisciplinaire Richtlijn Depressie (derde revisie, 2013). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een depressieve stoornis*. Utrecht: Trimbos-instituut.
9. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:746-58.  
Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, Mager U, Thieda P, Gaynes BN, Wilkins T, Strobelberger M, Lloyd S, Reichenpfer U, Lohr KN. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;155:772-85.
10. Cuijpers P, M. Sijbrandij, S.L., Koole, G., Andersson, A.T. Beekman and C.F. Reynolds, 3rd (2014). Adding psychotherapy to medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry* 13(1): 56-67.  
Swift JK, Greenberg RP, Tompkins KA, Parkin SR. Treatment refusal and premature termination in psychotherapy, pharmacotherapy, and their combination: A meta-analysis of head-to-head comparisons. *Psychotherapy (Chic)*. 2017;54:47-57.
11. von Wolff A, Hölzel LP, Westphal A, Härter M, Kriston L. Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2013;144:7-15.
12. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C, Coghill D, Zhang Y, Hazell P, Leucht S, Cuijpers P, Pu J, Cohen D, Ravindran AV, Liu Y, Michael KD, Yang L, Liu L, Xie P. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016;388:881-90.
13. British Association for Psychopharmacology Depression guideline (2015): tabel 5, p487-8; par. Practical issues in management, p36.
14. Balkom ALJM van, Vliet IM van, Emmelkamp PMG, Bockting CLH, Spijker J, Hermens MLM, Meeuwissen JAC namens de Werkgroep Multidisciplinaire richtlijnontwikkeling Angststoornissen/Depressie. *Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen (Derde revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een angststoornis*. 2013. Utrecht. Trimbos-instituut.  
Van Weel-Baumgarten EM, Van Gelderen MG, Grundmeijer HGLM, Licht-Strunk E, Van Marwijk HWJ, Van Rijswijk HCAM, Tjaden BR, Verduijn M, Wiersma Tj, Burgers JS, Van Avendonk MJP, Van der Weele GM. *NHG-Standaard Depressie (tweede herziening)*. Huisarts Wet 2012;55:252-9.  
Gartlehner G, Thieda P, Hansen RA, Gaynes BN, DeVeaugh-Geiss A, Krebs EE, Lohr KN. Comparative risk for harms of second-generation antidepressants : a systematic review and meta-analysis. *Drug Safety* 2008;31:851–865.

## (vervolg referenties)

15. Spijker J, Bockting CLH, Meeuwissen JAC, Vliet IM van, Emmelkamp PMG, Hermens MLM, Balkom ALJM van namens de Werkgroep Multidisciplinaire richtlijnontwikkeling Angststoornissen/Depressie (2013). Multidisciplinaire Richtlijn Depressie (derde revisie, 2013). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een depressieve stoornis. Utrecht: Trimbos-instituut.  
Anderson C, Kirkpatrick S, Ridge D, Kokanovic R, Tanner C. Starting antidepressant use: a qualitative synthesis of UK and Australian data. *BMJ Open*. 2015;5:e008636.  
Cartwright C, Gibson K, Read J, Cowan O, Dehar T. Long-term antidepressant use: patient perspectives of benefits and adverse effects. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1401-1407.
16. Systematic review GM Bijwerkingen 2017 (Bijlage 3.2.1.A2) [Seldenrijk A, Meijer A, Bakker R, Ruhe HG, namens de werkgroepen. Generieke Module Bijwerkingen door Geneesmiddelen bij Psychiatrische aandoeningen (GM Bijwerkingen). Netwerk Kwaliteitsontwikkeling GGZ. Utrecht. 2017.]
17. Systematic review GM Bijwerkingen 2017 (Bijlage 3.2.1.A3) [Seldenrijk A, Meijer A, Bakker R, Ruhe HG, namens de werkgroepen. Generieke Module Bijwerkingen door Geneesmiddelen bij Psychiatrische aandoeningen (GM Bijwerkingen). Netwerk Kwaliteitsontwikkeling GGZ. Utrecht. 2017.]  
Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, Simmons MB, Merry SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD004851.  
Julious SA. Efficacy and suicidal risk for antidepressants in paediatric and adolescent patients. *Stat Methods Med Res*. 2013;22:190-218.  
Sharma T, Guski LS, Freund N, Gøtzsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ*. 2016 Jan 27;352:i65.
18. Systematic review GM Bijwerkingen 2017 (Bijlage 3.2.1.A3) [Seldenrijk A, Meijer A, Bakker R, Ruhe HG, namens de werkgroepen. Generieke Module Bijwerkingen door Geneesmiddelen bij Psychiatrische aandoeningen (GM Bijwerkingen). Netwerk Kwaliteitsontwikkeling GGZ. Utrecht. 2017.]  
Julious SA. Efficacy and suicidal risk for antidepressants in paediatric and adolescent patients. *Stat Methods Med Res*. 2013;22:190-218.  
Le Noury J, Nardo JM, Healy D, Jureidini J, Raven M, Tufanaru C, Abi-Jaoude E. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ*. 2015;351:h4320.  
Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C, Coghill D, Zhang Y, Hazell P, Leucht S, Cuijpers P, Pu J, Cohen D, Ravindran AV, Liu Y, Michael KD, Yang L, Liu L, Xie P. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016;388:881-90.
19. Systematic review GM Bijwerkingen 2017 (Bijlage 3.2.1.A3) [Seldenrijk A, Meijer A, Bakker R, Ruhe HG, namens de werkgroepen. Generieke Module Bijwerkingen door Geneesmiddelen bij Psychiatrische aandoeningen (GM Bijwerkingen). Netwerk Kwaliteitsontwikkeling GGZ. Utrecht. 2017.]
20. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, Amsterdam JD, Salomon RM, O'Reardon JP, Lovett ML, Young PR, Haman KL, Freeman BB, Gallop R. (2005) Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:417-422.  
DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC, Young PR, Salomon RM, O'Reardon JP, Lovett ML, Gladis MM, Brown LL, Gallop R. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2005;62:409-416.  
Dimidjian S, Hollon SD, Dobson KS, Schmalzing KB, Kohlenberg RJ, Addis ME, Gallop R, McGlinchey JB, Markley DK, Gollan JK, Atkins DC, Dunner DL, Jacobson N. S. Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:658-670.
21. Zie de patiëntbrieven van het Nederlands Huisartsgenootschap en de folders van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie.
22. Hansen R, Gaynes B, Thieda P, Gartlehner G, Deveaugh-Geiss A, Krebs E, Lohr K. Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. *Psychiatr Serv*. 2008;59:1121-30.  
Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*. 2003;361:653-61.
23. Papakostas GI, Perlis RH, Seifert C, Fava M. Antidepressant dose reduction and the risk of relapse in major depressive disorder. *Psychother Psychosom*. 2007;76:266-70.
24. Thase ME, Sullivan LR. Relapse and recurrence of depression: a practical approach for prevention. *CNS Drugs* 1995;4:261-277.
25. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*. 2008;358:252-60.
26. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Bodington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet*. 2004;363:1341-1345.
27. Coronado-Montoya S, Levis AW, Kwakkenbos L, Steele RJ, Turner EH, Thoms BD. Reporting of Positive Results in Randomized Controlled Trials of Mindfulness-Based Mental Health Interventions. *PLoS One*. 2016 Apr 8;11(4):e0153220.  
Cuijpers P, Cristea IA, Karyotaki E, Reijnders M, Huibers MJ. How effective are cognitive behavior therapies for major depression and anxiety disorders? A meta-analytic update of the evidence. *World Psychiatry*. 2016;15:245-258.
28. Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry*. 2006;163:41-47.
29. Hardeveld F, Spijker J, De Graaf R, Nolen WA, Beekman AT. Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122:184-91.  
Lorenzo-Luaces L. Heterogeneity in the prognosis of major depression: from the common cold to a highly debilitating and recurrent illness. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2015;24:466-72.