

# Aan antidepressiva een atypisch antipsychoticum toevoegen bij majeure depressie?

- **Klinische vraag** Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van het toevoegen van een atypisch antipsychoticum versus placebo aan een antidepressivum bij volwassen patiënten met een therapieresistente majeure depressie?
- **Achtergrond** Ongeveer vijf tot tien procent van de globale populatie maakt minstens één majeure depressie door tijdens het leven<sup>1</sup>. Echter, 38% vertoont geen respons en 54% bereikt geen remissie na zes tot twaalf weken behandeling met een antidepressivum<sup>2</sup>. Het nut van de toevoeging van andere medicatie in het geval van therapieresistente depressie is nog onvoldoende bewezen<sup>1,3,4</sup>. Inmiddels groeit wel de wetenschappelijke evidentie voor het toevoegen van een laag gedoseerd atypisch antipsychoticum (AAP) in het geval van therapieresistente depressie<sup>5</sup>.

## Duiding

S. Wyckaert

## Referentie

Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009;166:980-91.

## Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE 1966 tot januari 2009 met de zoektermen majeure depressie, aripiprazol, olanzapine, paliperidon, quetiapine, risperidon of ziprasidon
- Cochrane Clinical Trials Register
- posterpresentaties van belangrijke psychiatrische congressen sinds 2000
- contacteren van producenten van atypische antipsychotica.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: acute fase, parallelgroepen, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met toevoeging van een atypisch antipsychoticum versus placebo aan een behandeling met antidepressiva
- zestien (waarvan vijf ongepubliceerde) studies behouden met in het totaal 3480 patiënten; bij 2014 patiënten werd een atypisch antipsychoticum aan de behandeling toegevoegd.

### Bestudeerde populatie

- patiënten met een niet-psychotische unipolaire therapieresistente majeure depressie, die volgens de persoonlijke voorgeschiedenis of naar aanleiding van een voorafgaande prospectieve studie resistent bleek te zijn aan een behandeling met een antidepressivum
- man/vrouw verhouding, leeftijd, ernst van depressie van de deelnemers niet bekend.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: respons ( $\geq 50\%$  verbetering op de **Hamilton Depression Rating Scale** of de **Montgomery-Asberg Depression Rating Scale**) of remissie

- secundaire uitkomstmaten: behandelingsstop omwille van ongewenste effecten
- intention to treat analyse en fixed-effects model.

## Resultaten

- primaire uitkomstmaten
  - ~ significant meer respons met AAP (44,2 %) dan met placebo (22,9%); OR 1,69 (N=16; 95% BI van 1,46 tot 1,95;  $p < 0,00001$ )
  - ~ significant meer remissie met AAP (30,7%) dan met placebo (17,2%); OR 2,00 (N=16; 95% BI van 1,69 tot 2,37;  $p < 0,00001$ ); er was geen significant verschil tussen de verschillende AAP's
- secundaire uitkomstmaten
  - ~ significant meer behandelingsstop omwille van ongewenste effecten met een AAP (9,1%) dan met placebo (2,3%); OR 3,91 (N=15; 95% BI van 2,68 tot 5,72;  $p < 0,00001$ ); ook hier geen significante verschillen tussen de verschillende AAP's onderling.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het toevoegen van atypische antipsychotica aan een behandeling met antidepressiva een werkzame strategie is bij de behandeling van majeure depressie, maar geassocieerd is met een verhoogd risico van behandelingsstop omwille van ongewenste effecten.

## Financiering: geen externe fondsen

**Belangenconflicten:** beide auteurs kregen vergoedingen van en waren sprekers of consultants voor verschillende farmaceutische firma's.

1. Barbui C, Butler R, Cipriani A, et al. Depression in adults (drug and other physical treatments). *Clinical Evidence*. Web edition (search date April 2006).
2. Gartlehner C, Hansen RA, Thieda P, et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression. *Comparative Effectiveness Review*, No. 7. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2007.
3. Het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie. Consensusvergadering RIZIV, Brussel 11 mei 2006
4. De Meyere M. Citalopramresistente majeure depressie: een antidepressivum toevoegen of overschakelen? *Minerva* 2007;6(1):9-12.
5. Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, et al. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68:826-31.
6. Keitner GI. Adding atypical antipsychotics to antidepressants increases response in treatment-resistant major depression but increases discontinuation as a result of adverse events. *Evid Based Med* 2010;15:19-20. Comment on: Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009;166:980-91.
7. NICE. Depression. The treatment and management of depression in adults., NICE clinical guideline 90, October 2009.
8. Rush AJ. STAR\*D: What have we learned? *Am J Psychiatry* 2007;164:201-4.
9. Heyman J, Declercq T, Rogiers R, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. *Huisarts Nu* 2008;37:284-317.

## Methodologische beschouwingen

De auteurs zochten zeer uitgebreid in de literatuur. Toch toonde een **funnel plot** een verhoogd risico aan van publicatiebias. De resultaten zouden volgens de auteurs hierdoor echter niet beïnvloed zijn. Alleen placebocontroleerde gerandomiseerde studies werden behouden. Enerzijds beperkte de studie zich tot patiënten met een unipolaire, niet-psychotische depressie, anderzijds was de definitie van therapieresistentie te vaag om een homogene studiepopulatie te kunnen verzekeren. Zo is het niet duidelijk of alle studies wel een even non-responsieve populatie hebben onderzocht. Het is ook niet bekend voor welke behandelingen de patiënten resistent waren. Enerzijds zijn de uitkomstmaten (respons, remissie, behandelingsstap) duidelijk vermeld, anderzijds doen de auteurs voor de definitie van remissie beroep op de verschillende omschrijvingen van de geïncludeerde studies. Het verschil tussen respons en remissie is daarom onvoldoende afgelijnd in de meta-analyse. Het belangrijkste euvel van deze meta-analyse is echter dat de auteurs de kwaliteit van de geïncludeerde studies niet controleerden.

In sensitiviteitsanalyses onderzochten ze de invloed van verschillende producten, studieduur (variatie van 4 tot 12 weken) en definitie van therapieresistentie (voorgeschiedenis of op basis van RCT). Ze konden geen significante impact aantonen van deze variabelen op de resultaten. Sensitiviteitsanalyses in functie van ongepubliceerde studies en in functie van financiering van studies ontbreken jammer genoeg.

## Resultaten in perspectief

Hoewel deze meta-analyse significante resultaten oplevert voor de werkzaamheid van het toevoegen van een AAP, blijven heel wat vragen onbeantwoord. De auteurs vermelden, zowel voor respons als remissie, een NNT van 9, maar het is niet duidelijk hoe ze dit cijfer berekenden. Er worden evenmin betrouwbaarheidsintervallen voor de NNT's vermeld. Verder kunnen we niets besluiten over de optimale dosering van het AAP en over het aanhouden van het therapeutische effect op middellange en lange termijn (de studies liepen slechts tot acht weken, behalve één van twaalf weken). Ook het feit dat in de placebogroep antidepressiva bij één op vijf patiënten toch tot respons leidde en bij één op zes tot remissie, maakt het moeilijk om het resultaat te interpreteren. Over bijkomende intolerantieverschijnselen bij langer gebruik van de combinatietherapie kunnen we niets besluiten<sup>6</sup>. Denken we hierbij aan het verband tussen AAP's en hun risico van de ontwikkeling van metabole stoornissen en tardieve dyskinesieën. Evenmin werd nagegaan hoe snel respons optrad, wat voor de klinische praktijk nochtans relevant kan zijn bij ernstige depressieve toestandsbeelden en bij depressies die gepaard gaan met suïcidaliteit, waar een snelle respons cruciaal kan zijn. Ten slotte includeer-

den de auteurs alleen studies met vier AAP's: olanzapine, aripiprazol, risperidon en quetiapine. De resultaten kunnen dus niet geëxtrapoleerd worden naar andere AAP's.

Het toevoegen van een AAP is pas de laatste jaren onderzocht en zodoende vindt men een vermelding van deze strategie alleen terug in de meest recente richtlijnen voor de behandeling van depressie. De update van de NICE-richtlijn voor de behandeling van depressie bij volwassenen beveelt in het geval van nonrespons met één antidepressivum aan om de dosis te optimaliseren, over te schakelen naar een andere klasse, twee antidepressiva te combineren of een niet-antidepressivum (lithium, mianserin en mirtazapine, olanzapine, aripiprazol of risperidon) aan de behandeling toe te voegen<sup>7</sup>. Optimalisatie van de dosis en overschakeling naar een andere klasse moeten volgens deze richtlijn echter de voorkeur krijgen, gezien met een monotherapie minder ongewenste effecten te verwachten zijn dan met een combinatietherapie. De besproken meta-analyse van Nelson et al. toont aan dat de bezorgdheid over een toename van de ongewenste effecten met combinatietherapie inderdaad niet onterecht zijn. Vergelijkende studies tussen de verschillende augmentatiestrategieën onderling en versus andere strategieën in het geval van therapieresistentie zijn niet voorhanden. Uit de resultaten van de STAR\*D-studie, een open label onderzoek zonder randomisatie, over het gebruik van de verschillende behandelingsopties, blijkt vooral dat de acceptatie van een vervolgbehandeling (overschakeling of verhoging dosis) sterk afhangt van de werkzaamheid en de tolerantie van de lopende behandeling: beperkte werkzaamheid en slechte tolerantie doen kiezen voor overschakeling van het antidepressivum<sup>8</sup>.

Andere evaluaties blijven wenselijk: de associatie van een AAP vergelijken met een niet-medicamenteuze interventie, omschrijving van de subgroep patiënten met depressie die eventueel baat zou kunnen hebben bij de toevoeging van een AAP aan de behandeling met antidepressiva en de rol van de huisarts bij therapieresistente depressie.

## Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling van Domus Medica beveelt de huisarts aan om een patiënt met een ernstige majeure depressie en onvoldoende respons op antidepressiva door te verwijzen naar de tweede lijn<sup>9</sup>. Omwille van onvoldoende bewijs over het effect van een augmentatie- of overschakelingsstrategie<sup>1,3,4</sup>, besloten we reeds eerder in Minerva dat het inschakelen van cognitieve gedragstherapie of doorverwijzen naar de tweedelijns verantwoorde alternatieven zijn<sup>4</sup>. De hier besproken meta-analyse plaatst geen vraagtekens bij dit besluit. Er zijn teveel beperkingen en de toename van de ongewenste effecten bij het toevoegen van een AAP aan de behandeling met antidepressiva leidt soms tot het ongewenst stopzetten van de behandeling.

## ● Besluit Minerva

Deze meta-analyse besluit dat het toevoegen van een atypisch antipsychoticum aan een antidepressivum tot significant meer respons en remissie leidt bij patiënten met een therapieresistente majeure depressie. De kwaliteit van de geïncludeerde studies is echter niet gecontroleerd. De talrijke methodologische beperkingen van deze meta-analyse samen met de beperkingen van de geïncludeerde studies en de toename van de ongewenste effecten vragen om verder onderzoek.

