

Moeten volwassenen met therapieresistente depressie twee antidepressiva voorgeschreven krijgen?

Referentie

Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, et al. Combining antidepressants vs antidepressant monotherapy for treatment of patients with acute depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2022;79:300-12. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.4313

Duiding

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

Klinische vraag

Is de combinatie van twee antidepressiva doeltreffender, even veilig en even verdraagbaar als monotherapie zowel voor de eerstelijns- (als initiële therapie) als de tweedelijns- (als tweede stap bij therapieresistentie) behandeling van majeure depressie bij volwassen patiënten?

Achtergrond

Huisartsen zien dagelijks patiënten op raadpleging met een episode van majeure depressie (1,2). In meerdere klinische praktijkrichtlijnen komt de tweedelijnsbehandeling van patiënten met therapieresistente depressie aan bod (3,4). Er wordt aanbevolen: verandering van monotherapie (voorschrijven van een ander antidepressivum); dosisverhoging van het initiële antidepressivum; toevoeging van een "booster" aan het initiële antidepressivum (lithium of een antipsychoticum van de tweede generatie); combinatie van twee antidepressiva.

In de eerstelijnsgezondheidszorg is een combinatie van twee antidepressiva een vrij gebruikelijke tweede stap (5). Men baseert zich op het feit dat de combinatie van twee verschillende werkingsmechanismen de klinische werkzaamheid kan verbeteren. De auteurs van het artikel dat hier gedeuid wordt, publiceerden reeds een meta-analyse over hetzelfde onderwerp in 2016 (6). Een update daarvan was aangewezen (7), want sinds 2016 zijn er nieuwe klinische studies verschenen. In sommige daarvan worden eerdere bevindingen gedeeltelijk tegengesproken (8-11).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse van gecontroleerde, gerandomiseerde studies.

Geraadpleegde bronnen

- Medline, Embase, PsychInfo en Cochrane, tot januari 2020
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies en verzamelde gegevens

- gecontroleerde gerandomiseerde studies die een combinatie van antidepressiva vergelijken met een antidepressieve monotherapie bij volwassen patiënten met een majeure depressieve episode
- inclusiecriteria:
 - behandeling met een combinatie van twee antidepressiva ongeacht hun dosering in vergelijking met een controlegroep die een antidepressieve monotherapie krijgt
 - patiënten vanaf 18 jaar

- depressie gediagnosticeerd volgens gestandaardiseerde criteria (schalen zoals de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) of de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS))
- comorbide psychiatrische of somatische aandoeningen waren geen exclusie criterium
- exclusiecriteria:
 - studies over de farmacologische behandeling van depressie in het kader van een bipolaire stoornis
 - studies over onderhoudstherapieën
- in totaal werden 39 gecontroleerde gerandomiseerde studies geïncludeerd, waarvan 7 nieuwe studies nog niet in de systematische review van 2016 opgenomen waren.

Bestudeerde populatie

- bejaarde patiënten van 18 jaar en ouder met een unipolaire majeure depressieve episode, onder eerstelijns- (of initiële) of tweedelijns- (als tweede stap bij een resistente monotherapie) behandeling; in de controlegroep van studies met een tweedelijnsbehandeling werd de dosis van de monotherapie ofwel verhoogd ofwel vervangen door een andere molecule
- in totaal includeerde men 6 751 patiënten ouder dan 18 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: werkzaamheid uitgedrukt in gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) tussen de twee armen
- secundaire uitkomstmaat:
 - respons op de behandeling, gedefinieerd als een daling van minstens 50% in score op de HDRS of MADRS-schalen
 - remissie, gedefinieerd als een score onder een vooraf bepaalde drempelwaarde, zijnde score ≤ 7 op de HDRS-schaal
 - verandering in de depressiescores ten opzichte van inclusie
 - aantal stopgezette behandelingen
 - aantal stopzettingen wegens ongewenste effecten
- indien mogelijk intention-to-treatanalyse voor de primaire uitkomstmaat.

Resultaten

- de combinatie van antidepressiva was statistisch gecorreleerd met betere resultaten in vergelijking met monotherapie (SMD 0,31 met 95% BI van 0,19 tot 0,44)
 - de combinatie van een heropnameremmer (SSRI of SNRI) met een presynaptische alfa 2-receptorantagonist* was superieur aan andere combinaties van antidepressiva: SMD 0,37 met 95% BI van 0,19 tot 0,55; $I^2=77\%$
 - de combinaties met bupropion waren daarentegen niet superieur aan het effect van een monotherapie: SMD 0,10 met 95% BI van -0,07 tot 0,27
 - het aantal stopzettingen van de behandeling en stopzettingen wegens ongewenste effecten verschilde niet in functie van de gebruikte moleculen
- de combinatietherapie was gecorreleerd met superieure resultaten wanneer de analyses:
 - beperkt werden tot studies met een laag risico van bias (SMD 0,29 met 95% BI van 0,15 tot 0,42)
 - werden verricht bij therapieresistente patiënten (SMD 0,18 met 95% BI van 0,04 tot 0,33)
 - studies includeerden waarin de combinatiebehandeling voorgeschreven werd als eerstelijnsbehandeling (SMD 0,52 met 95% BI van 0,24 tot 0,79)
- de resultaten van de secundaire analyses strookten over het algemeen met de resultaten waargenomen voor de primaire uitkomstmaten.

* mianserine of mirtazepine

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze meta-analyse van gecontroleerde gerandomiseerde studies voor de vergelijking van combinaties van antidepressiva met een antidepressieve monotherapie aantoont dat de combinatie van antidepressiva gepaard gaat met betere resultaten en dat het aantal patiënten dat de behandeling stopzet, niet toeneemt. De combinaties van presynaptische alfa 2-receptorantagonisten zijn bruikbaar en te verkiezen als eerstelijnsbehandeling bij majeure depressie of bij therapieresistente patiënten.

Financiering van de studie

Niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs

De eerste auteur vermeldt subsidies van het Duitse ministerie van onderwijs en onderzoek; een van de auteurs vermeldt honoraria afkomstig van Roche als extern statistisch consultant (werk verricht buiten het kader van dit onderzoek).

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review werd verricht door twee onafhankelijke onderzoekers, zowel voor wat betreft de selectie van de studies, de extractie van de gegevens als de evaluatie van het risico van bias. De gegevens werden geanalyseerd met een random effects model. De auteurs respecteerden de kwaliteitscriteria van de PRISMA-aanbevelingen voor dit type studie, alsook de aanbevelingen van de Cochrane Collaboration: twee onderzoekers deden de literatuurzoektocht, selecteerden de studies, extraheerden de gegevens en evalueerden de risico's van bias onafhankelijk van elkaar. De risico's van bias van de RCT's werden beoordeeld met de Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias. Men hield rekening met verschillende bronnen van bias zoals de manier van randomiseren, concealment of allocation, de blinding van deelnemers, zorgpersoneel en effectbeoordelaars, de onvolledige presentatie van resultaten, selectieve rapportering, financieringsbronnen en andere. Het risico van bias werd uitgedrukt als laag, onbekend of hoog. Zo hadden 15 studies (38%) een laag risico van bias. We merken echter op dat het detail van deze analyse niet beschikbaar is.

Voor de meta-analyse waren een voldoende aantal klinische studies (39 in totaal; 6 751 patiënten) beschikbaar. Ten opzichte van hun eerste onderzoek (32 studies) konden de auteurs dus 7 nieuwe gerandomiseerde gecontroleerde studies includeren. Van deze studies waren er 23 dubbelblind, 5 enkelblind en 11 open-label. 21 studies includeerden therapieresistente patiënten (tweedelijnsbehandelingen), waarvan 1 studie patiënten includeerde die al eerder een combinatie van antidepressiva hadden gekregen. In deze 21 studies kwamen een aantal patiënten voor met chronische resistente depressie die moeilijk te behandelen was en 18 studies gingen over een eerstelijnsbehandeling. Het risico van publicatiebias werd correct beoordeeld, met twee verschillende methoden: enerzijds de test van Egger, die positief bleek ($p=0,007$, $df=36$) te zijn en anderzijds, de trim-and-fill-methode waarmee men in de funnel plot potentieel ontbrekende publicaties kan opsporen. Dat kan wijzen op publicatiebias. Ondanks het feit dat men bij de analyse maximaal rekening hield met publicatiebias bleven de resultaten positief en statistisch significant, met name voor de combinaties SSRI/SNRI + presynaptische α_2 -receptorantagonisten. De heterogeniteit tussen de studies werd beoordeeld met de I^2 -test. Er was een sterke heterogeniteit voor de resultaten van de primaire uitkomstmaat, maar zwakker voor de resultaten van de secundaire uitkomstmaten. In de sensitiviteitsanalyses voor studies met een laag risico van bias (18 in totaal) bleven de resultaten overeind.

Bespreking van de resultaten

Deze nieuwe systematische review levert dezelfde resultaten op als een eerder gepubliceerde studie in 2016 (6). De combinatie van antidepressiva is werkzaam en even veilig voor de behandeling van een majeure depressieve episode, en dit vooral als het gaat om een eerstelijns- (of initiële)

behandeling. Als secundaire uitkomstmaten onderzocht men of de combinaties met mirtazapine of bupropion meer werkzaamheid vertoonden en even veilig waren. De meta-analyse includeerde alle mogelijke patiënten, zonder selectie op basis van de initiële ernst van de depressie. Psychiatrische en somatische comorbiditeit waren geen exclusiecriteria, wat de moeilijkheden bij extrapolatie van de resultaten beperkt. De resultaten die hier worden voorgesteld, zijn robuust omdat de auteurs sterk rekening hielden met de publicatiebias. Hun sensitiviteitsanalyse, van 18 studies met hoge methodologische kwaliteit en laag risico van bias, bevestigt de algemene resultaten. Het valt wel te betreuren dat er niets van informatie over de patiëntkenmerken gegeven wordt, behalve dat patiënten ouder moesten zijn dan 18 jaar. Zo is er geen informatie te vinden over de comorbiditeit van de geïncludeerde patiënten. Deze kennis zou nochtans geholpen hebben om te beoordelen in hoeverre het profiel van de deelnemers strookt met dat van patiënten in de huisartsenpraktijk. Ook subgroepanalyses van medicatiestopzettingen wegens ongewenste effecten hadden kunnen helpen om patiënten te identificeren die het meeste baat zouden kunnen hebben bij een combinatie van antidepressiva. Rekening houdend met de voordelen/risico's en de moeilijke toegang tot specialisten, zou toevoeging van een presynaptische alfa 2-receptorantagonist als tweedelijnsbehandeling interessant kunnen zijn voor patiënten met depressie die geen (of onvoldoende) respons vertoonden op een monotherapie. In de praktijk gaat het hier over mirtazapine en mianserine en ook om trazodon. Een combinatie met bupropion, waarvoor een superieure werkzaamheid nog niet is aangetoond, en waarvoor een voorschrift buiten de VHB (Vergunning voor het in de Handel Brengen of off-label) vereist is, lijkt niet raadzaam.

Hoewel de resultaten gunstig zijn, lijkt het moeilijk om tegen de eerstelijnsrichtlijnen in te gaan. Daarin wordt monotherapie met SSRI of SNRI aanbevolen. Eventueel ook met TCA in monotherapie, maar alleen bij ernstige gevallen wegens de kans op geneesmiddelinteracties bij comorbide patiënten.

Wat zeggen de huidige richtlijnen voor de praktijk?

De richtlijnen voor de klinische praktijk verkiezen monotherapie voor de behandeling van depressie door de huisarts. Zo beveelt de richtlijn van Domus Medica in België aan om in de eerste lijn te kiezen voor hetzij een SSRI (deze hebben de voorkeur voor ouderen), hetzij een TCA, in functie van de ongewenste effecten, de comorbiditeit, het suïciderisico en de mogelijke geneesmiddelinteracties (12). In Frankrijk beveelt de Haute Autorité de Santé aan om in de eerste lijn te kiezen voor een SSRI, een SNRI of een presynaptische alfa 2-receptorantagonisten als monotherapie. TCA zijn alleen aanbevolen als tweede optie wegens hun potentiële ongewenste cardiovasculaire effecten (13).

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse van degelijke methodologische kwaliteit toont de superieure werkzaamheid van de combinatie van 2 antidepressiva voor de behandeling van majeure depressie bij volwassenen, zowel in geval van een eerstelijns- (of initiële) als een tweedelijns- (als tweede stap bij therapieresistente patiënten) behandeling. Er zijn weinig gegevens over medicatiestop als gevolg van onder andere ongewenste effecten. De specifieke redenen voor medicatiestop zijn niet vermeld. Het is evengoed mogelijk dat de interacties niet hebben geleid tot medicatiestop tijdens het verloop van de studie.

Referenties zie website