



Therapiefalen met een eerste antidepressivum bij ernstige depressie: toevoegen van een atypisch antipsychoticum of een ander antidepressivum?

Referentie

Gerhard T, Stroup TS, Correll CU, et al. Mortality risk of antipsychotic augmentation for adult depression. PLoS One 2020;15:e0239206. DOI: 10.1371/journal.pone.0239206

Duiding

Justine Diehl, médecin de santé publique et médecine sociale
Geen belangenconflicten met dit onderwerp

Klinische vraag

Hebben patiënten met een ernstige depressie bij wie een eerste antidepressivum na 3 maanden geen effect had, een risico van verhoogde mortaliteit na toevoeging van een atypisch antipsychoticum of een ander antidepressivum aan de behandeling?

Achtergrond

Hoewel antidepressiva de eerste keuze medicamenteuze behandeling zijn bij ernstige depressie, is slechts 50% van de patiënten na een eerste behandeling met een antidepressivum in monotherapie in remissie (1). Bij onvoldoende respons op de behandeling, hebben artsen meerdere opties: overschakelen op een ander antidepressivum of aan de behandeling met het eerste antidepressivum een tweede antidepressivum of een geneesmiddel van een andere klasse, zoals een atypisch antipsychoticum, toevoegen (2). Minerva besprak een meta-analyse over deze laatste optie in een duiding van 2010 (3,4) en concludeerde dat de toevoeging van een atypisch antipsychoticum de respons en de remissie van patiënten verhoogden ten opzichte van een eerste antidepressivum alleen. De vele beperkingen van de meta-analyse en de daarin geïncludeerde studies, in combinatie met de vaststelling van een toename van de ongewenste effecten, nopen echter tot voorzichtigheid en beklemtonen de nood aan meer onderzoeksgegevens. Bovendien waren de gebruikte definities vaag en vrij heterogeen: zo is het zaak om niet onterecht te spreken van ‘resistente depressie’. Bij consensus wordt dit begrip gebruikt om te verwijzen naar therapiefalen na gebruik van twee geneesmiddelen van verschillende klassen, in voldoende duur en dosering, zonder het bekomen van een aanvaardbaar effect (5). De beperkingen inherent aan de beschikbare studies en het bewijs van een verhoogde mortaliteit door alle oorzaken bij oudere patiënten (65-plussers) met dementie behandeld met atypische antipsychotica (6), brachten de auteurs ertoe om vraagtekens te plaatsen bij het risico van atypische antipsychotica toegediend aan patiënten van 25-64 jaar met een depressie bij wie één antidepressivum niet volstond om remissie te bereiken. We spreken hier over de atypische antipsychotica van de tweede generatie of ‘nieuwe antipsychotica’ versus de antipsychotica van de eerste generatie (fenothiazinen, butyrofenonen, thioxanthenen, benzamiden). Deze studie nam alleen gewone of unipolaire depressie onder de loep.

Samenvatting

Studieopzet

- cohortstudie
- de gegevens waren afkomstig van de **Medicaid**-databank en hadden betrekking op de jaren 2001 tot 2010; de databank bevat medische gegevens van spoedafdelingen en afdelingen waar

patiënten verder worden opgevolgd, en voor wie alle zorgverstrekkers en aflevers van medicatie een diagnose stelden volgens ICD-10; zo verkreeg men de precieze datum van voorschrijving en verstrekking, het aantal behandelingsdagen en de indicatie (ICD-diagnose); de datums en oorzaken van overlijden werden bepaald door deze gegevens te koppelen aan de National Death Index.

Bestudeerde populatie

- het voor de analyses gebruikte cohort omvatte 39 582 patiënten (gemiddelde leeftijd 44 jaar, 78% vrouw, 70% blank) die begonnen met een augmentatietherapie, hetzij via toevoeging van een antipsychoticum van de nieuwe generatie (n=22 410 patiënten) of via een tweede antidepressivum (n=17 172)
- de antidepressiva die in aanmerking kwamen, waren atypische antidepressiva (meer bepaald bupropion en mirtazapine, 59%), selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's, 21%), antidepressiva van andere klassen (zoals tricyclische antidepressiva en nortriptyline, 11%) of serotonine- en noradrenalineheropnameremmers (SNRI's, 9%)
- we moeten erop wijzen dat in deze in de Verenigde Staten uitgevoerde studie alleen de toevoeging van een antipsychoticum van de nieuwe generatie door de FDA was goedgekeurd op het ogenblik van de analyse, en wel voor 3 actieve bestanddelen: aripiprazol, quetiapine en een combinatie van olanzapine en fluoxetine (de strategie voor antidepressiva in bitherapie was uiteraard niet door de FDA gevalideerd voor de in de studie gebruikte antidepressiva)
- de 22 140 patiënten die voor de eerste optie in aanmerking kwamen, werden behandeld met quetiapine, risperidon, aripiprazol of olanzapine; de vergelijkbaarheid van de doseringen werd verkregen via 'equivalentie met de chloorpromazinedosis', het eerste antipsychotische middel dat in de jaren zeventig op de markt werd gebracht; de gemiddelde startdosis van deze nieuwe antipsychotica was dus gelijk aan 68 mg/dag, en kon tijdens de follow-up worden verhoogd tot 100 mg/dag
- patiënten werden geëxcludeerd als ze vroeger reeds een antipsychotische behandeling (oude of nieuwe generatie) kregen voor andere indicaties (psychotische depressie, bipolaire stoornis, autismespectrumstoornis of dementie) of als ze meer dan één antidepressivum hadden gekregen in de 60 dagen voorafgaand aan de inclusiedatum.

Uitkomstmeting

- de studie vergelijkt de mortaliteit door alle oorzaken bij patiënten tussen 25 en 64 jaar met een depressie die, na een goed uitgevoerde behandeling met een antidepressivum gedurende 90 dagen, ofwel een nieuw antipsychoticum, ofwel een tweede antidepressivum voorgeschreven kregen; er waren twee studiearmen: een arm met 'toevoeging van een antipsychoticum van de tweede generatie' en een arm met 'antidepressiva in bitherapie', met als primair eindpunt: mortaliteit door alle oorzaken.

Resultaten

- in totaal stierven 153 patiënten tijdens de follow-up (13 238 persoonsjaren); van hen behoorden er 105 tot de groep 'nieuwe antipsychotica', op een follow-up van 7 601 persoonsjaren, hetgeen overeenkomt met een sterftecijfer van 138,1 per 10 000 persoonsjaren; in de groep "antidepressiva in bitherapie" stierven 48 patiënten, met een follow-up van 5 727 persoonsjaren en een sterftecijfer van 83,8 per 10 000 persoonsjaren.
- de aangepaste hazard ratio bedroeg 1,45 met een 95% BI van 1,02 tot 2,06, wat wijst op een groter risico van mortaliteit door alle oorzaken in de groep 'nieuwe antipsychotica' dan in de groep 'antidepressiva in bitherapie', met een risicoverschil van 37,7 per 10 000 persoonsjaren (met 95% BI van 1,7 tot 88,8); dit komt neer op een number needed to harm (NNH) van 265 patiënten per jaar
- er werd een verband vastgesteld tussen atypische antipsychotica en een verhoogd risico van overlijden bij vrouwen (HR 1,72 met 95% BI van 1,13 tot 2,63), maar niet bij mannen (HR 0,99 met 95% BI van 0,52 tot 1,87)

- in de groep met toevoeging van een tweede antidepressivum, bleken vooral patiënten behandeld met risperidon (HR 1,66 met 95% BI van 1,01 tot 2,74) of olanzapine (HR 1,92 met 95% BI van 1,10 tot 3,33) een hoog risico te hebben; nochtans laat de methodologie van deze studie niet toe om een rechtstreeks oorzakelijk verband te bevestigen
- de toename van het sterftecijfer in de ‘antipsychoticagroep’ bleef stabiel als specifiek werd gekeken naar de natuurlijke sterfte en de niet-kankersterfte.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de strategie met toevoeging van een nieuw antipsychoticum in de groep patiënten van 25-64 jaar met een depressie geassocieerd was met een hoger sterfterisico dan in de groep met antidepressiva in bitherapie. Hoewel het statistisch verband niet wijst op een oorzakelijk verband en dergelijke resultaten moeten worden bevestigd in andere studies, dringen de auteurs er bij artsen die te maken krijgen met depressies bij volwassenen op aan om voorzichtig te zijn wegens mogelijke verhoogde mortaliteit door de combinatie van antidepressiva en antipsychotica van de nieuwe generatie.

Bespreking

Evaluatie van de methodologie (interne validiteit)

De methodologie van de studie is interessant en goed uitgevoerd, maar vertoont een aanzienlijke selectiebias. De gebruikte gegevens zijn namelijk die van het Medicaid-programma, dat de meest behoeftigen (namelijk mensen die leven onder de armoedegrens, of tot 133% daarboven na de uitbreiding in 2014) een ziekteverzekering aanbiedt. Deze populatie heeft echter op zich al een globaal hogere mortaliteit door de gezondheidsongelijkheid, met name wegens verhoogd cardiovasculair risico (dat mogelijk nog in de hand wordt gewerkt door de chronische toxiciteit van antipsychotica) (7).

Het is belangrijk stil te staan bij het feit dat de auteurs wijzen op de beperkte studiepowaer om subgroepen te bestuderen en dat de gestratificeerde resultaten als hypothesevormend moeten worden beschouwd tot ze worden weerlegd of bevestigd via toekomstig onderzoek.

Interpretatie van de studieresultaten (externe validiteit)

Het probleem van de selectie van patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico werd weliswaar aangekaart, maar dat neemt niet weg dat uit de waargenomen resultaten toch een verschil blijkt te bestaan tussen de twee onderzochte medicamenteuze interventies. Er zijn wel problemen voor de transposeerbaarheid van de resultaten naar andere populaties met minder comorbiditeiten. De geobserveerde resultaten zijn nochtans consistent met eerdere studies bij bejaarden met dementie (6). De resultaten lijken vrij verontrustend als men weet dat de voordelen van de strategie van toevoeging van een atypisch antipsychoticum in deze indicatie zeer bescheiden zijn - er moeten immers 9 patiënten worden behandeld om slechts bij 1 remissie te bereiken - en dat de effecten op de verbetering van de levenskwaliteit en de functionele ongemakken niet zijn aangetoond (8).

We vonden geen directe vergelijking van de doeltreffendheid tussen de twee hier bestudeerde strategieën. Een andere opmerkelijke vaststelling: deze studie vergelijkt evenmin medicamenteuze behandelingen met psychotherapie. Daarom kunnen we uit de studie hierover niets besluiten.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de praktijk zijn er over de voorkeursstrategie geen aanbevelingen voorhanden met een hoge GRADE. Een aanbeveling van Franse deskundigen rechtvaardigt niet echt het voorschrijven van atypische neuroleptica, zelfs integendeel, want de plaats die eraan wordt gegeven is zeer fragmentarisch (9). Atypische neuroleptica zijn, afgezien van geassocieerde psychotische symptomen of aanzienlijke psychomotorische agitatie, in wezen niet aanbevolen. Zij worden pas overwogen na het toepassen van verschillende therapeutische strategieën, en als tweedelijnsbehandeling (met andere woorden, een zaak voor de ‘ultraspecialist’). De richtlijn ‘depressie’ van Domus Medica raadt aan om bij het falen van de medicamenteuze behandeling

6 weken na start, een collega-psychiater te raadplegen. Over antipsychotica zegt de richtlijn "dat studies aantonen dat het toevoegen van een antipsychoticum bij een antidepressivum een (beperkt) positief effect heeft, maar ook wijzen op toegenomen ongewenste effecten (zoals gewichtstoename, sedatie en laboratoriumstoornissen (bijvoorbeeld verhoogde prolactinespiegels)), waardoor meer patiënten de behandeling staken." Om al deze redenen besluit de auteursgroep om het gebruik van antipsychotica af te raden, zeker in de eerste lijn (10). In Frankrijk beveelt de Haute Autorité de Santé (HAS) aan om, in geval van onvoldoende respons, "de dosering van het antidepressivum (werkzame dosis) te verhogen of van antidepressivum te veranderen" (11).

Besluit van Minerva

Deze cohortstudie toont aan dat patiënten tussen 25 en 64 jaar met een ernstige therapieresistente depressie (na 3 maanden behandeling met een eerste antidepressivum) bij wie een augmentatiestrategie met toevoeging van een antipsychoticum van de tweede generatie werd gestart, een verhoogde mortaliteit vertonen in vergelijking met patiënten die antidepressiva in bithérapie kregen. Selectiebias beperkt de transposeerbaarheid van de resultaten naar de algemene bevolking en noopt tot het repliceren van de resultaten in andere vergelijkende studies. De studie ligt nochtans in lijn met de klinische praktijkrichtlijnen die deze strategie afraden wegens ongunstige risico-batenverhouding. Voor de huisarts kan het falen van een gedurende 3 maanden goed uitgevoerde antidepressieve behandeling leiden tot het doorverwijzen van de patiënt naar een collega-psychiater.

Referenties

1. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905
2. Philip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: a re-examination for the modern era. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:709-22. DOI: 10.1517/14656561003614781
3. Wyckaert S. Aan antidepressiva een atypisch antipsychoticum toevoegen bij majeure depressie? *Minerva* 2010;9(9):104-5.
4. 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. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09030312
5. Kosel M, Berney A. Dépression résistante au traitement : enjeux, thérapie et place des nouvelles approches de neurostimulation. *Rev Med Suisse* 2012;8:942-5.
6. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005;294:1934-43. DOI: 10.1001/jama.294.15.1934
7. Lecoffre C, Decool E, Olié V. Hospitalisations pour maladies cardio-neuro-vasculaires et désavantage social en France en 2013. *Bull Epidémiol Hebd* 2016;(20-21):359-66.
8. Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, et al. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med* 2013;10:e1001403. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001403
9. Charpeaud T, Genty JB, Destouches S, et al. Prise en charge des troubles dépressifs résistants : recommandations françaises formalisées par des experts de l'AFPBN et de la fondation FondaMental. [French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and Fondation FondaMental task force: Formal Consensus for the management of treatment-resistant depression] *Encephale* 2017;43:S1-S24. DOI: 10.1016/S0013-7006(17)30155-0
10. Declercq T, Habraken H, Van den Ameele J, et al. Depressie bij volwassenen. Diagnostiek. Belgische richtlijn. *Domus Medica*, 24/02/2017.
11. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. Recommandation de bonne pratique. HAS, 8 novembre 2017.