

## Folia Pharmacotherapeutica juni 2021

Goed om te weten

### **Toevoegen van een antipsychoticum aan een antidepressivum bij depressie: vermoeden van verhoogd mortaliteitsrisico**

- **Kernboodschap.**

Een grootschalige retrospectieve cohortstudie in de V.S. vindt een hoger risico van overlijden bij patiënten met depressie die bijkomend aan het reeds gebruikte antidepressivum een antipsychoticum krijgen, dan bij patiënten die bijkomend een tweede antidepressivum krijgen<sup>1,2</sup>. Verder onderzoek is nodig om na te gaan of er sprake is van een oorzakelijk verband.

- **Waarom is deze studie belangrijk?**

- Gerandomiseerd onderzoek heeft aangetoond dat gebruik van atypische antipsychotica in het kader van dementie met gedragsstoornissen het risico op overlijden verhoogt. Dit heeft onder andere in de V.S. en Europa geleid tot het toevoegen van waarschuwingen over het gebruik van antipsychotica bij dementie in de bijsluiters van alle antipsychotica.
- De hier besproken studie wou nagaan of volwassenen van 25 tot 64 jaar met depressie meer kans hebben om te overlijden wanneer een atypisch antipsychoticum toegevoegd wordt aan hun behandeling met een antidepressivum. De analyse was gebaseerd op gegevens verzameld tussen 2001 en 2010. Destijds beveelde de Amerikaanse FDA aan om een "nieuwer" (atypisch) antipsychoticum toe te voegen wanneer een depressie onvoldoende reageerde op een antidepressivum. Toevoeging van een tweede antidepressivum aan de basisbehandeling werd destijds niet aanbevolen, maar was wel een courante praktijk.

- **Opzet van de studie**

- Retrospectieve cohortstudie op basis van registratiegegevens verzameld bij ca. 40.000 volwassenen (leeftijd 25-64 jaar) met een diagnose depressie, die minstens drie maanden antidepressiva voorgeschreven kregen en vervolgens een aanvullende behandeling kregen met een atypisch antipsychoticum of met een tweede antidepressivum.
- Primaire uitkomst van de studie was de mortaliteit.



- Medicaid-gegevens verzameld bij 39.582 patiënten (leeftijd 25-64 jaar, 78% vrouwen) met een diagnose depressie in de periode 2001-2010, die gelinkt werden aan mortaliteitsgegevens van de *National Death Index*.

- Patiënten met schizofrenie, psychotische depressie of bipolaire stoornis en patiënten die clozapine kregen, werden uitgesloten uit de analyse.

- De patiënten werden reeds gedurende drie maanden of langer behandeld met een antidepressivum. Toevoeging van een atypisch antipsychoticum aan de antidepressieve behandeling (n = 22.410) werd vergeleken met toevoeging van een tweede antidepressivum (n = 17.172).

- Opvolging vanaf de start van de combinatietherapie tot één van volgende eindpunten bereikt werd: overlijden, verlies van Medicaid-statuuat, stopzetten van de combinatietherapie, combinatietherapie gedurende één jaar.

- Correctie voor volgende *confounders* in de analyse: sociodemografische factoren, diagnose en medicatiehistoriek, gebruik van gezondheidszorg.

- **Resultaten in het kort**

- Patiënten bij wie het antidepressivum gecombineerd werd met een atypisch antipsychoticum (quetiapine, risperidon, aripiprazol en olanzapine werden het meest voorgeschreven) hadden meer kans op overlijden in het jaar na de opstart van het atypisch antipsychoticum dan patiënten die een tweede antidepressivum kregen (adjusted hazard ratio 1,45; 95% BI 1,02 tot 2,06).
- Een analyse volgens doodsoorzaak toonde een statistisch significant verhoogd risico voor natuurlijk overlijden en voor niet-kankerge relateerd overlijden, maar niet voor onnatuurlijk

overlijden (o.a. suïcide, ongevallen). Een oversterfte door een onnatuurlijke oorzaak had kunnen wijzen op een 'bias', namelijk het sneller geven van antipsychotica aan geagiteerde, suïcidale patiënten.



Incidentie: 138,1 overlijdens per 10.000 persoonsjaren na toevoeging van een antipsychoticum vs. 83,8 overlijdens per 10.000 persoonsjaren na toevoeging van een tweede antidepressivum. Subgroepanalyse volgens oorzaak van overlijden:

- natuurlijk overlijden: *adjusted hazard ratio* 1,58 (95% BI 1,02 tot 2,45)
- niet-kankergerelateerd overlijden: *adjusted hazard ratio* 1,65 (95% BI 1,05 tot 2,60)
- onnatuurlijk overlijden: *adjusted hazard ratio* 1,21 (95% BI 0,63 tot 2,34).

#### • Beperkingen van de studie

- De studie is niet gerandomiseerd en bovendien gebaseerd op retroactief verworven dossiergegevens, die niet in functie van de onderzoeksvraag werden verzameld.
- Doordat er maar weinig overlijdens waren in de onderzochte populatie, was er geen gedetailleerde analyse volgens doodsoorzaak mogelijk. Bijgevolg biedt deze studie geen inzicht in de biologische mechanismen die mogelijk aan de grondslag liggen van het verhoogd mortaliteitsrisico.

#### • Commentaar van het BCFI

- Zowel in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium Hoofdstuk 10.3 als in de Belgische richtlijn "Depressie bij volwassenen"<sup>3</sup> worden antipsychotica (klassieke en atypische) in de eerste lijn afgeraden voor de behandeling van depressie.
- Bij patiënten met dementie is er ook na gebruik van klassieke antipsychotica een geringe toename van het risico van mortaliteit gezien<sup>4,5</sup>. Over de veiligheid van klassieke antipsychotica bij patiënten met depressie zijn er geen gegevens.

## Bronnen

- 1 Yager J. Risk for death when augmenting antidepressants with antipsychotics. *NEJM Journal Watch Psychiatry* 2020, October 9.
- 2 Gerhard T, Stroup TS, Correll CU, et al. Mortality risk of antipsychotic augmentation for adult depression. *PLoS One* 2020, September 30. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239206>
- 3 Declercq T, Habraken H, van den Aemele H, Callens J, De Lepeleire J, Cloetens H. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. *Depressie bij volwassenen*. Antwerpen: Domus Medica 2017.
- 4 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-review-use-conventional-antipsychotic-medicines-elderly-patients-dementia\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-review-use-conventional-antipsychotic-medicines-elderly-patients-dementia_en.pdf)

### Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.