

Farmacotherapeutische behandeling van psychotische depressie: een overzicht

E. Anthonis, P. Sienaert

- Achtergrond** De psychotische depressie is een ernstig ziektebeeld met een levensprevalentie van 0,35-1%. In meerdere richtlijnen adviseert men elektroconvulsietherapie (ECT) als behandeling van eerste keuze, maar in de praktijk wordt vaak eerst voor een medicamenteuze aanpak gekozen.
- Doel** Een overzicht geven van de wetenschappelijke literatuur over de farmacotherapeutische behandeling van de psychotische depressie.
- Methode** We doorzochten PubMed naar Nederlands- of Engelstalige artikelen verschenen na 1999.
- Resultaten** De zoekstrategie leverde 26 artikelen op, waarvan er 6 werden uitgesloten wegens een te klein aantal patiënten. In de referenties vonden we 4 bijkomende artikelen, zodat 24 artikelen werden geïncludeerd. Ondanks de ernst en de hoge prevalentie van de psychotische depressie, was het onderzoek naar de behandeling ervan beperkt. Naast ECT, beschouwden wij combinatietherapie met een antidepressivum en een antipsychoticum als meest onderbouwde alternatief, met een behandelduur van minstens 4 maanden. Na 4 maanden kan men afbouw van het antipsychoticum overwegen.
- Conclusie** Op basis van het besproken onderzoek zijn moeilijk conclusies te trekken wat keuze van specifieke middelen betreft. Olanzapine of quetiapine werden het meest onderzocht in combinatie met een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI). Ook combinatie van een selectieve serotonine-noradrenalineheropnameremmer (venlafaxine) met quetiapine toont gunstige resultaten. Het uitgesproken gunstige effect van behandeling met tricyclische antidepressiva vraagt om verder onderzoek.

De psychotische depressie is een ernstig ziektebeeld met een levensprevalentie van 0,35 tot 1%. De ernst blijkt uit de dubbel zo hoge mortaliteit, vergeleken met depressie zonder psychotische kenmerken, veroorzaakt door suïcide en somatische comorbiditeit (Vythilingam e.a. 2003). Daarnaast zijn er nog meer verschillen met de depressie zonder psychotische kenmerken, namelijk de karakteristieke presentatie, de slechtere respons op farmaca en de veel betere, zelfs uitstekende respons op elektroconvulsietherapie (ECT) (van Diermen e.a. 2018). Daardoor beschouwen sommigen de psychotische depressie als een aparte ziekte-entiteit.

De depressieve symptomen zijn bij de psychotische depressie vaak ernstiger, de kansen op volledig herstel lager en de risico's op recidief na farmacologische behandeling hoger (Jääskeläinen e.a. 2018). Meerdere richtlijnen adviseren hierom ECT als behandeling van eerste keuze (APA 2010; Bauer e.a. 2013; Milev e.a. 2016). In de praktijk wordt vaak, afhankelijk van de ernst en de beschikbaarheid van ECT en net zoals bij de depres-

sie zonder psychotische kenmerken, eerst voor een medicamenteuze aanpak gekozen. Welke medicamenteuze aanpak optimaal is, hetzij monotherapie met een antidepressivum of antipsychoticum of een combinatie van beide, alsook met welke middelen, is onduidelijk. Hetzelfde geldt voor de behandelduur.

METHODE

We doorzochten PubMed naar Nederlands- of Engelstalige artikelen verschenen na 1999 (tot juni 2020), met zoektermen 'psychotic depression', 'delusional depression', 'pharmacotherapy', 'medication', 'antipsychotic', 'antidepressant' en 'treatment'. De literatuurlijsten van gevonden artikelen werden manueel doorzocht. We namen in dit overzicht studies op, gepubliceerd na 1999, waarin men een farmacologische behandeling vergeleek met een andere farmacologische behandeling of placebo, of waarin met het effect van behandeling met mono- of combinatietherapie naging. Verder moesten

AUTEURS

Elizabeth Anthonis, psychiater in opleiding, UPC KU Leuven, Kortenberg.

Pascal Sienaert, psychiater-psychotherapeut, KU Leuven, UPC KU Leuven, Kortenberg.

Correspondentieadres

Elizabeth Anthonis, UPC KU Leuven, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, België.

E-mail: elizabeth.anthonis@upckuleuven.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 22-12-2020.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2021;63(5):358-365

minstens 25 patiënten met een depressieve episode met psychotische kenmerken (of een gemengde groep met een subgroepanalyse van minstens 25 patiënten met psychotische depressie) zijn geïncludeerd, waarbij een gestandaardiseerde uitkomstmaat werd gebruikt.

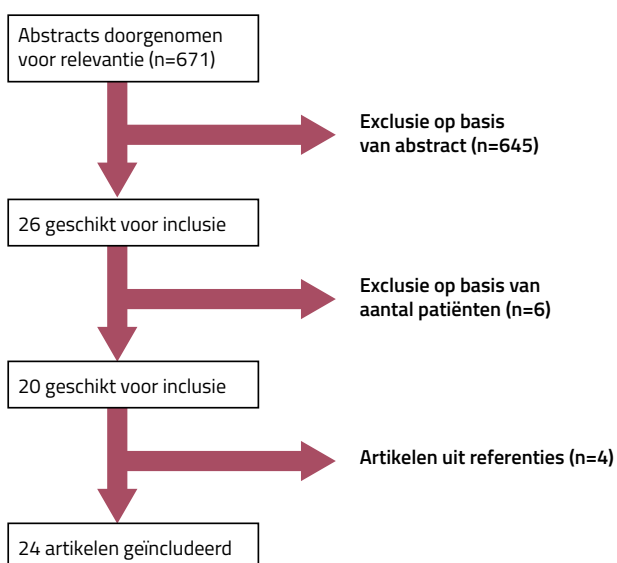
RESULTATEN

De zoekstrategie leverde 26 artikelen op; 6 studies werden uitgesloten wegens een te klein aantal geïncludeerde patiënten. In de overblijvende 20 artikelen vonden we in de referenties 4 bijkomende artikelen, zodat we 24 artikelen includeerden.

Antidepressiva

In 3 studies onderzocht men de werkzaamheid van monotherapie met antidepressivum of vergeleek men twee antidepressiva in monotherapie met elkaar (tabel 1).

Figuur 1. CONSORT-diagram van selectie van onderzoeken



Antidepressivum plus antipsychoticum

De geïncludeerde studies betreffende de werkzaamheid van combinatietherapie met een antipsychoticum en een antidepressivum worden samengevat in tabel 2.

Antidepressivummono- versus combinatietherapie

In 2 studies vergeleek men combinatietherapie van een antidepressivum en een antipsychoticum met monotherapie met een antidepressivum (tabel 3).

Antipsychoticummono- versus combinatietherapie

In 3 studies vergeleek men combinatietherapie van een antidepressivum en een antipsychoticum met monotherapie met een antipsychoticum en/of placebo (tabel 4).

Verschillende antipsychotica in combinatietherapie

Gabriel (2013) vergeleek de effectiviteit van verschillende antipsychotica van de tweede generatie als adjunctieve behandeling van psychotische depressie in een open studie van 8 weken. 51 patiënten met de diagnose psychotische depressie volgens DSM-IV werden geïncludeerd en behandeld met een citalopram (max. 60 mg/d) of venlafaxine (max. 300 mg/d) in combinatie met risperidon (max. 2 mg/d), quetiapine (max. 300 mg/d) of olanzapine (max. 15 mg/d). De auteur gebruikte de *Clinical Global Impression* (CGI), de *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D-21) en de *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) als uitkomstmaten. Op week 8 werd een significante verbetering genoteerd voor alle groepen. Er waren geen significante verschillen tussen de verschillende antipsychotica wat betreft effect of tolerantie.

Mifepriston

Op basis van de bevinding van toegenomen hypothalamus-hypofyse-bijnier-asactiviteit bij psychotische depressie (Cherian e.a. 2019), werd de werkzaamheid van mifepriston, een glucocorticoïdreceptorantagonist, in 5 studies onderzocht (tabel 5).

Tabel 1. Studies met monotherapie antidepressiva

1STE AUTEUR (JAAR)	ONTWERP	DUUR (WEKEN)	UNI-/BI-POLAIR	INTERVENTIE (N)	PRIMAIRE UIT-KOMSTMAAT	RESPONS	REMISSIE
Zanardi (2000)	RCT (blind)	6	22/6	venlafaxine 300 mg (14)/ fluvoxamine 300 mg (14)	HAM-D-21, DDERS	fluvoxamine 79%, venlafaxine 58%	/
Simpson (2003)	RCT (open)	8	25/0	sertraline (tot 200 mg/d) (25)	HAM-D-17, BPRS	32%	16%
van den Broek (2004)	RCT (blind)	4 vanaf adequate plasma-spiegels	48/0	imipramine (200-300 ng/ml) (25)/fluvoxamine (150-200 ng/ml) (23)	HAM-D-17, CGI	imipramine 51%; fluvoxamine 34%	imipramine 29%; fluvoxamine 18%

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, RCT: gerandomiseerde gecontroleerde trial, HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale, DDERS: Dimensions Of Delusional Experience, BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale, CGI: Clinical Global Impression / = geen gegevens over vermeld.

Tabel 2. Studies met combinatietherapie antidepressivum en antipsychoticum

1STE AUTEUR (JAAR)	ONTWERP	DUUR (WEKEN)	UNI-/BIPOLAIR	INTERVENTIE (N)	PRIMAIRE UIT-KOMSTMAAT	RESPONS	REMISSIE
König (2001)	Prospectieve studie	5	23/3	citalopram gemiddeld 20 mg/d (22) of paroxetine gemiddeld 20 mg/d (4) + olanzapine gemiddeld 10 mg/d	HAM-D-24	69%	/
Mulsant (2001)	RCT (blind)	2	36/0	nortriptyline (50-150 ng/ml) + perfenazine (tot 24 mg/d) (17)/ placebo (19)	HAM-D-17, BPRS	combi 50%; placebo 44%	/
Matthews (2002)	Prospectieve studie	6	27/0	olanzapine (5-20 mg/d) + fluoxetine (20 - 80 mg/d) (27)	HAM-D + afwezigheid wanen/hallucinaties volgens SCID	56%	41%
Konstantinidis (2007)	Prospectieve studie	6	25/0	quetiapine (50-750 mg/d) + citalopram (20-60 mg/d) (25)	HAM-D-21	71%	/

Tabel 3. Studies met antidepressivum versus combinatietherapie

1STE AUTEUR (JAAR)	ONTWERP	DUUR (WEKEN)	UNI-/BIPOLAIR	INTERVENTIE (N)	PRIMAIRE UIT-KOMSTMAAT	RESPONS	REMISSIE
Künzel (2009)	RCT (blind)	6	Niet vermeld	trimipramine (100 tot 400 mg/d) (33)/amitriptyline (100 tot 200 mg/d) + haloperidol (2 tot 7,5 mg/d) (24)	HAM-D-24	mono 84,9%, combi 70,8%	mono 54,6%, combi 45,8%
Wijkstra (2010)	RCT (blind)	7	122/0	imipramine (200-300 µg/l) (42) of venlafaxine (375 mg/d) (39)/venlafaxine (375 mg/d) + quetiapine (600 mg/d) (41)	HAM-D-17	combi 65,9%, venlafaxine 33,3%, imipramine 52,4%	combi 58,5%, venlafaxine 28,2%, imipramine 21,4%

Tabel 4. Studies met antipsychoticum versus combinatietherapie

1STE AUTEUR (JAAR)	ONTWERP	DUUR (WEKEN)	UNI-/ BIPO-LAIR	INTERVENTIE (N)	PRIMAIRE UITKOMSTMAAT	RESPONS	REMISSIE
Rothschild (2004) ¹	RCT (blind)	8	124/0	olanzapine (5 tot 20 mg/d) (101)/olanzapine (5 tot 20 mg/d) + fluoxetine (20 tot 80 mg/d) (48)/ placebo (100)	HAM-D-24	combi 63,6%, mono 34,9%, placebo 28,0%	/
Rothschild (2004) ²	RCT (blind)	8	125/0	olanzapine (15-20 mg/d) + sertraline (150-200 mg/d) (129)/olanzapine (15-20 mg/d) + placebo (130)	HAM-D-24	combi 47,8%, mono 36,2%, placebo 31,8%	/
Meyers (2009)	RCT (blind)	RCT (blind)	259/0	olanzapine (15-20 mg/d) + sertraline (150-200 mg/d) (129)/olanzapine (15-20 mg/d) + placebo (130)	HAM-D-17, SADS	/	combi 41,9%, placebo 23,9%

SADS: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia

Tabel 5. Studies over mifepriston

1STE AUTEUR (JAAR)	ONTWERP	DUUR (DAGEN)	UNI-/ BIPO-LAIR	INTERVENTIE (N)	PRIMAIRE UITKOMSTMAAT	RESPONS	REMISSIE
Belanoff (2002)	RCT (open)	7	Niet vermeld	dagelijks adjuvant 50 mg (11)/600 mg (10)/1200 mg (9) mifepriston	HAM-D-21, BPRS	600 + 1200 mg: 42,1% (HAM-D), 68,4% (BPRS), 63,2% (PSS) 50 mg: respectievelijk 18,2%; 36,4%; 27,3%	/
DeBattista (2006)	RCT (blind)	28	Niet vermeld	7 dagen dagelijks mifepriston 600 mg/d (105)/placebo (116) (gevolgd door gepast medicamenteus beleid)	BPRS	Significant vaker 30% verbetering BPRS en respons BPRS-PSS onder mifepriston vs placebo (resp. 77,7% vs 62% en 69,5% vs 49,2%).	/
Blasey (2009)	RCT (blind)	56	Niet vermeld	7 dagen dagelijks mifepriston 600 mg/d (132) of placebo (126) (gevolgd door monotherapie antidepressivum tot dag 56)	BPRS-PSS	Geen besluit voor primaire uitkomstmaat wegens <i>site-by-treatment</i> interactie. Patiënten met hogere mifepristonplasmawaarden (≥ 1800 ng/ml) hadden meer kans op respons dan patiënten behandeld met placebo.	/
Blasey (2011)	RCT (blind)	56	433/0	7 dagen dagelijks adjuvant mifepriston 300 mg (107)/600 mg (107)/ 1200 mg (109) of placebo (110)	BPRS-PSS	mifepriston (alle groepen) 41%, placebo 23%	/
Flores (2006)	RCT (blind)	8	Niet vermeld	Dagelijks adjuvant mifepriston 600 mg/d (15) of placebo (15)	BPRS-PSS	mifepriston 46,7%, placebo 13,3%	/
Block (2017)	RCT (blind)	56	Niet vermeld	7 dagen dagelijks mifepriston 1200 mg (141) of placebo (151) (gevolgd door monotherapie antidepressivum tot dag 56)	BPRS-PSS	mifepriston 36,3% (bij plasma-level >1637 ng/ml 39,4%), placebo 31,8%	/

PSS: positive symptom subscale

Tabel 6. Studies over behandelduur van psychotische depressie

1STE AUTEUR (JAAR)	ONTWERP	DUUR (DAGEN)	UNI-/BIPOLAIR	INTERVENTIE (N)	PRIMAIRE UITKOMST-MAAT	RESULTAAT
Rothschild (2003)	Prospectieve studie	5 + 12	40/0	fluoxetine (max. 40 mg/d) + perfenazine (max. 32 mg/d) → respons na 5 weken: continueren voor 12 weken, daarna afbouw perfenazine. Na 1 jaar inname: afbouw fluoxetine.	HAM-D-21, BPRS	73% van patiënten met respons geen tekenen van terugval 11 maanden na afbouw perfenazine
Wijkstra (2010)	Prospectieve studie	16	59/0	Continueren behandeling die respons gaf in acute fase (Wijkstra e.a. 2010)	HAM-D-17, CGI	86,4% behield respons, remissie nam toe van 59,3% tot 86,8% onafhankelijk van welke behandeling. Terugval was laag (3,8%).
Bingham (2018)	RCT (blind)	12	71/0	Medicatie die remissie gaf (Meyers e.a. 2009), in dezelfde dosis. Evt. dosisaanpassing (5-20 mg olanzapine/d en 50-200 mg/d sertraline)	HAM-D-17, SADS	8 van 71 patiënten (11%) terugval. Geen verschil tussen beide behandelingen.
Flint (2019)	RCT	(12 + 8 +) 36	126/0	Sertraline + olanzapine max. 12 weken (269) → geen wanen/hallucinaties en (bijna) remissie depressie: 8 weken stabilisatiefase (162) → nog steeds (bijna) remissie + MMSE ≥ 24: volgende fase (126) → 36 w sertraline (mediane dosis 150 mg/d) + continueren olanzapine (mediaan 15 mg/d) (64) / switch placebo over 4 weken (62)	HAM-D-17, CGI, aanwezigheid wanen/hallucinaties	Terugval 20,3% in de olanzapinegroep, 54,8% in de placebogroep. NNT voor voorkómen terugval door continueren van olanzapine was 2,8. Placebogroep: terugval meestal binnen de 12 weken na randomisatie, olanzapinegroep: verspreid over de 36 weken.

NNT: number needed to treat

Andere middelen

Miyaoka e.a. (2012) gingen het effect na van toevoegen van minocycline aan een bestaande behandeling met een SSRI. Het ging om een open prospectief onderzoek bij 25 patiënten met een unipolaire depressie met psychotische kenmerken volgens DSM-IV-R en HAM-D-21 > 25. Gedurende 6 weken werd minocycline (150 mg/d) toegevoegd aan een behandeling met fluvoxamine (n = 10), paroxetine (n = 12) of sertraline (n = 3). Doses van SSRI worden niet vermeld. Een significante reductie in HAM-D-21, respons van 80% en significante afname van psychotische symptomen volgens BPRS werden gevonden.

Behandelduur

4 studies naar de aanbevolen duur van de behandeling, zijn beschreven in **tabel 6**.

BESPREKING

Behandeling

Antidepressiva

Monotherapie met antidepressiva werkt beduidend minder goed bij de behandeling van een psychotische depressie dan van een niet-psychotische depressie (Simpson e.a. 2003). Opvallend is het grote verschil in gerapporteerde responscijfers bij psychotische depressie: van 32% met sertraline bij Simpson e.a. (2003) tot 79% met fluvoxamine bij Zanardi e.a. (2000) ondanks inclusie van patiënten met depressie van vergelijkbare ernst. Simpson e.a. (2003) vonden betere responscijfers bij vrouwen dan bij mannen en suggereren als mogelijke verklaring dat in studies met hogere responscijfers meer vrouwen dan mannen geïncludeerd werden, zoals bij Zanardi e.a. (2000).

Het ontbreken van grote en placebocontroleerde studies bemoeilijkt duidelijke conclusies, maar het beschikbare onderzoek suggereert dat monotherapie met antidepressiva waarschijnlijk niet de meest geschikte behandeling is voor een psychotische depressie. Van den Broek e.a. (2004) vonden wel gunstige resultaten met imipramine als monotherapie. Verder onderzoek naar gebruik van tricyclische antidepressiva lijkt aangewezen op basis van deze studies.

Antidepressivum plus antipsychoticum

De combinatie van nortriptyline met perfenazine gaf geen significant betere respons dan nortriptyline met placebo. Volgens Mulsant e.a. (2001) is dit toe te schrijven aan exclusie van patiënten jonger dan 50 jaar oud. Ze suggereren een verschil in oorsprong en aanpak van psychotische depressie op latere leeftijd.

Zowel de combinatie van olanzapine met fluoxetine (Matthews e.a. 2002), citalopram of paroxetine (König e.a. 2001) als de combinatie van quetiapine met citalopram (Konstantinidis e.a. 2007) leverde beloftevolle resultaten. Er worden responscijfers gerapporteerd van 50% (nortriptyline + perfenazine) (Mulsant e.a. 2001) tot 71% (quetiapine + citalopram) (Konstantinidis e.a. 2002).

Antidepressivum versus combinatietherapie

Ook vergelijking van trimipramine met combinatie van amitriptyline en haloperidol toonde geen significant verschil in respons (respectievelijk 85% vs. 71%) of remissie (respectievelijk 55% vs. 46%). Künzel e.a. (2009) verkiezen daarom trimipramine wegens het lagere risico op interacties en mogelijk betere therapietrouw. We merken op dat zij in abstract en conclusie naar hun studie als placebocontroleerd verwezen; echter, in de verdere uitwerking beschrijven zij een niet-placebocontroleerd onderzoek.

Een combinatie van venlafaxine en quetiapine toonde significant betere responscijfers voor combinatietherapie (65,9%) vergeleken met venlafaxine als monotherapie (33,3%), maar niet met imipramine als monotherapie (52,4%).

Ook tussen beide monotherapieën was er geen significant verschil. Wat betreft remissie bleek combinatietherapie (41,5%) effectiever dan imipraminemonotherapie (21,4%) maar niet significant t.o.v. venlafaxine (28,2%) of tussen monotherapieën (Wijkstra e.a. 2010).

Antipsychoticum versus combinatietherapie

Rothschild e.a. (2004) vergeleken de effectiviteit van olanzapine als monotherapie met de combinatie van olanzapine met fluoxetine of placebo in twee studies. In één van de studies rapporteerden ze een significant hogere respons met combinatietherapie (63,6%) dan met monotherapie (34,9%) of placebo (28,0%). De tweede studie toonde geen significant verschil (respectievelijk 47,8% vs. 36,2% vs. 31,8%), maar de resultaten lagen wel in dezelfde lijn (hoogste responscijfers voor combinatietherapie). Vergeleken met placebo toonde olanzapine als

monotherapie geen significante verbetering van depressieve symptomen. In een andere studie, met 259 proefpersonen, vond men significant hogere remissiescores met combinatietherapie van olanzapine met sertraline (41,9%) vergeleken met olanzapine met placebo (23,9%) bij zowel jongere als oudere proefpersonen. Dit verschil werd duidelijk vanaf week 8 (Meyers e.a. 2009).

Het beschreven onderzoek suggereert dus een beter effect met combinatietherapie van antidepressivum met antipsychoticum dan monotherapie, maar ook behandeling met tricyclische antidepressiva als monotherapie dient verder te worden onderzocht. Meer onderzoek is ook noodzakelijk om tot een goed onderbouwd advies te komen wat betreft de meest aangewezen combinatietherapie bij de behandeling van een psychotische depressie. Welk antipsychoticum het beste kan worden toegevoegd aan welk antidepressivum blijft onduidelijk. Verschillende combinaties werden onderzocht, maar telkens in kleine studies, waarvan de resultaten niet werden gerepliceerd. De hoogste responscijfers werden gerapporteerd met de combinatie van citalopram en quetiapine (71%; Konstantinidis e.a. 2002). Gabriel (2013) rapporteert geen significant verschil tussen olanzapine, risperidon en quetiapine als adjuvante behandeling.

Mifepriston en andere middelen

De resultaten die in de studies met mifepriston (tabel 5) werden gerapporteerd, zijn veelbelovend. Het effect toont zich al na 7 dagen (Belanoff e.a. 2002), en er lijkt een duidelijke dosis-responsrelatie te zijn. Hogere doses (600 + 1200 mg) of plasmaspiegels (> 1637 ng/ml) resulteren in een beter antidepressief effect en/of afname van de psychotische symptomen dan lage doses (50 mg) of plasmaspiegels (< 1637 ng/ml) (Blasey e.a. 2011; Block e.a. 2017).

Ten slotte werd in een kleine studie een gunstig effect van minocycline, gecombineerd met een SSRI, gerapporteerd (Miyaoaka e.a. 2012). Ook deze bevindingen zijn vooralsnog niet gerepliceerd.

Behandelduur

Wijkstra e.a. (2010) continueerden de behandeling die respons veroorzaakte. Gedurende 16 weken follow-up bleef 86,4% een respons vertonen en nam remissie toe met 27,5%, onafhankelijk van welke behandeling. Terugval was laag (3,8%) en werd gedefinieerd als minder dan 50% afname van HAM-D-score vergeleken met die bij aanvang van de studie of een HAM-D-score boven 14. Er wordt gesuggereerd dat het continueren van een succesvolle behandeling voor minstens 4 maanden zinvol is.

De medicatie waaronder remissie optrad in het onderzoek van Meyers e.a. (2009) werd door Bingham e.a. (2018) gecontinueerd met dezelfde dosis. De dosis kon worden aangepast bij toename van klachten of bijwerkingen. Over 12 weken had 11% van de patiënten een terugval in depressie, psychose of beide. Terugval was in beide behandelgroepen even frequent.

Rothschild & Duval (2003) dienden gedurende 5 weken combinatietherapie van fluoxetine met perfenazine toe. Bij respons (50% reductie in HAM-D en BPRS + HAM-D < 12 + afwezigheid psychotische symptomen) werd de behandeling 12 weken gecontinueerd, waarna perfenazine werd afgebouwd. Na een jaar werd ook fluoxetine afgebouwd. Van de 30 patiënten met een respons toonden 22 (73%) geen tekenen van terugval 11 maanden na afbouw van perfenazine (8 maanden fluoxetinemonotherapie + 3 maanden verdere follow-up). Patiënten met tekenen van terugval na afbouwen van perfenazine hadden vaker een langere episode doorgemaakt, meerdere episodes in het verleden en waren vaak jonger dan 30 jaar oud. De auteurs stellen op basis van deze gegevens voor niet langer dan 4 maanden te behandelen met antipsychotica.

Gebaseerd op het huidige onderzoek lijkt een behandelduur van minstens 4 maanden combinatietherapie te adviseren. Nadien kan men overwegen het antipsychoticum af te bouwen.

Beperkingen en toekomstig onderzoek

Ondanks de ernst van de aandoening, is het onderzoek naar de behandeling ervan eerder beperkt. Uniformiteit wat betreft gehanteerde schalen ontbreekt. Ook placebo-gecontroleerd onderzoek ontbreekt en is gezien de ernst van de psychotische depressie moeilijk te verdedigen. Meestal worden opgenomen patiënten onderzocht, maar worden de ernstigste toestandsbeelden uitgesloten: patiënten met een psychotische depressie zijn vaak moeilijk te motiveren tot een valide geïnformeerde toestemming of ECT-behandeling dient dringend te worden opgestart. Dat alles maakt het erg moeilijk om eenduidige conclusies te trekken.

Daarom zijn meer grotere en dubbelblinde RCT's nodig, waarbij men dient te zorgen voor meer uniformiteit betreffende onder andere diagnostische criteria, meetinstrumenten, in- en exclusiecriteria en interventies.

CONCLUSIE

Ondanks de ernst en de hoge prevalentie van de psychotische depressie is het onderzoek naar de behandeling ervan beperkt. Naast ECT beschouwen wij combinatietherapie met een antidepressivum en een antipsychoticum als meest onderbouwde alternatief, voor een behandelduur van minstens 4 maanden. Na 4 maanden kan men afbouw van het antipsychoticum overwegen. Op basis van het besproken onderzoek zijn moeilijk conclusies te trekken wat keuze van producten betreft. Olanzapine of quetiapine werd het meest onderzocht in combinatie met een SSRI. Ook combinatie van SNRI (venlafaxine) met quetiapine toont gunstige resultaten. Het uitgesproken gunstige effect van behandeling met TCA (van den Broek e.a. 2004; Künzel 2019) vraagt om verder onderzoek.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (third ed). 2010. https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf
- Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ. World Federation Of Societies Of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14: 334-85.
- Belanoff JK, Rothschild AJ, Cassidy F, DeBattista C, Baulieu E-E, Schold C e.a. An open label trial of C-1073 (mifepristone) for psychotic major depression. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 386-92.
- Bingham KS, Meyers BS, Mulsant BH, Rothschild AJ, Whyte EM, Banerjee S, e.a. Stabilization treatment of remitted psychotic depression: the STOP-PD study. *Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 267-73.
- Blasey CM, Block TS, Belanoff JK, Roe RL. Efficacy and safety of mifepristone for the treatment of psychotic depression. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 436-40.
- Blasey CM, DeBattista C, Roe R, Block T, Belanoff JK. A multisite trial of mifepristone for the treatment of psychotic depression: a site-by-treatment interaction. *Contemp Clin Trials* 2009; 30: 284-8.
- Block T, Petrides G, Kushner H, Kalin N, Belanoff J, Schatzberg A. Mifepristone plasma level and glucocorticoid receptor antagonism associated with response in patients with psychotic depression. *J Clin Psychopharmacol* 2017; 37: 505-11.
- Cherian K, Schatzberg AF, Keller J. HPA axis in psychotic major depression and schizophrenia spectrum disorders: Cortisol, clinical symptomatology, and cognition. *Schizophr Res* 2019; 213: 72-9.
- DeBattista C, Belanoff J, Glass S, Khan A, Horne RL, Blasey C, e.a. Mifepristone versus placebo in the treatment of psychosis in patients with psychotic major depression. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 1343-9.
- Flint AJ, Meyers BS, Rothschild AJ, Whyte EM, Alexopoulos GS, Rudorfer MV, e.a. Effect of continuing olanzapine vs placebo on relapse among patients with psychotic depression in remission. The STOP-PD II randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 622-31.
- Flores BH, Kenna H, Keller J, Solvason HB, Schatzberg AF. Clinical and biological effects of mifepristone treatment for psychotic depression. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 628-36.
- Gabriel A. Risperidone, quetiapine, and olanzapine adjunctive treatments in major depression with psychotic features: a comparative study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 485-92.
- Jääskeläinen E, Juola T, Korpela H, Lehtiniemi H, Nietola M, Korkeila J, e.a. Epidemiology of psychotic depression – systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2018; 48: 905-18.
- König F, Hippel Cv, Petersdorff T, Neuhöffer-Weiss M, Wolfersdorf M, Kaschka WP. First experiences in combination therapy using olanzapine with SSRIs (citalopram, paroxetine) in delusional depression. *Neuropsychobiology* 2001; 43: 170-74.
- Konstantinidis A, Hrubos W, Nirnberger G, Windhager E, Lehofer M, Aschauer H, e.a. Quetiapine in combination with citalopram in patients with unipolar psychotic depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 242-7.
- Künzel HE, Ackl N, Hatzinger M, Held K, Holsboer-Trachsler E, Ising M, e.a. Outcome in delusional depression comparing trimipramine monotherapy with a combination of amitriptyline and haloperidol – a double-blind multicenter trial. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 702-10.
- Matthews JD, Bottonari KA, Polonia LM, Mischoulon D, Dording CM, Irvin R, e.a. An open study of olanzapine and fluoxetine for psychotic major depressive disorder: interim analyses. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1164-70.
- Meyers BS, Flint AJ, Rothschild AJ, Mulsant BH. A double-blind randomized controlled trial of olanzapine plus sertraline versus olanzapine plus placebo for psychotic depression – the stop-PD study. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 838-47.

- Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, e.a. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder. Section 4 neurostimulation treatments. *Can J Psychiatry* 2016; 61: 561-75.
- Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, e.a. Minocycline as adjunctive therapy for patients with unipolar psychotic depression: an open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 37: 222-6.
- Mulsant BH, Sweet RA, Rosen J, Pollock BG, Zubenko GS, Flynn T, e.a. A double-blind randomized comparison of nortriptyline plus perphenazine versus nortriptyline plus placebo in the treatment of psychotic depression in late life. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 8.
- Rothschild AJ, Duval SE. How long should patients with psychotic depression stay on antipsychotic medication? *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 390-6.
- Rothschild AJ, Williamson DJ, Tohen MF, Schatzberg A, Andersen SW, Van Campen LE, e.a. A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 265-373.
- Simpson GM, El Sheshai A, Rady A, Kingsbury SJ, Fayek M. Sertraline as monotherapy in the treatment of psychotic and nonpsychotic depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 959-65.
- van den Broek W, Birkenhäger TK, Mulder PGH, Bruijn JA, Moleman P. A double-blind randomized study comparing imipramine with fluvoxamine in depressed inpatients. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 175: 481-6.
- van Diermen L, van den Ameele S, Kamperman AM, Sabbe BCG, Vermeulen T, Schrijvers D, e.a. Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2018; 212: 71-80.
- Vythilingam M, Chen J, Bremner JD, Mazure CM, Maciejewski PK, Nelson JC. Psychotic depression and mortality. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 574-6.
- Wijkstra J, Burger H, van den Broek W, Birkenhäger TK, Janzing JGE, Boks MPM, e.a. Long-term response to successful acute pharmacological treatment of psychotic depression. *J Affect Disord* 2010a; 123: 238-42.
- Wijkstra J, Burger H, van den Broek WW, Birkenhäger TK, Janzing JGE, Boks MPM, e.a. Treatment of unipolar psychotic depression: a randomized, double-blind study comparing imipramine, venlafaxine, and venlafaxine plus quetiapine. *Acta Psychiatr Scand* 2010b; 121: 190-200.
- Zanardi R, Franchini L, Serretti A, Perez J, Smeraldi E. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 26-9.

SUMMARY

Farmacotherapeutic treatment of psychotic depression: a review

E. Anthonis, P. Sienaert

Background Psychotic depression is a severe disease with a lifetime prevalence between 0.35 and 1%. Several guidelines suggest electroconvulsion therapy (ECT) as first choice treatment, however, in practice a pharmacological approach is often used first.

Aim To offer an overview of scientific literature concerning the pharmacotherapeutic treatment of psychotic depression.

Method We searched 'Pubmed' for Dutch or English articles, published after 1999.

Results The search strategy produced 26 articles, of which 6 were excluded because of a too small study population. In the references of used literature 4 more articles were withheld. 24 articles were included. Despite the severity of the disease and the high prevalence, the research regarding treatment of psychotic depression is limited. Besides ECT, we consider combination therapy with an antidepressant and an antipsychotic as the most supported treatment, for a duration of at least four months. After four months tapering off the antipsychotic can be considered.

Conclusion Based on the discussed research, it's difficult to arrive at conclusions regarding the choice of products. Olanzapine or quetiapine were investigated the most in combination with an SSRI. The combination of an SNRI (venlafaxine) and quetiapine shows good results. The distinct effect of treatment with a TCA calls for further investigation.