

*Antidepressieve combinatietherapie als eerste keuze?*

Uit onderzoek is gebleken dat ongeveer twee derde van de patiënten met een depressieve stoornis onvoldoende reageert op het eerst voorgeschreven antidepressivum (Trivedi e.a. 2006). Daarnaast is bekend dat veel patiënten voortijdig stoppen met medicatie (Melfi e.a. 1998). Het is daarom belangrijk dat de eerste medicamenteuze therapie zo goed mogelijk werkt. In eerder onderzoek (Blier e.a. 2009) bleek dat een combinatie van mirtazapine en paroxetine na 6 weken beter werkte dan monotherapie. Blier e.a. (2010) gingen na of zij dit onderzoek konden repliceren met verschillende andere combinaties en of de eventuele remissie vastgehouden kon worden met het voorschrijven van één antidepressivum.

In totaal werden 105 patiënten geïncludeerd die voldeden aan de diagnose ernstig depressieve stoornis, die werd gesteld met gestructureerde interviews. De primaire uitkomstmaat was de verbetering gemeten met de 'Hamilton-depressieschaal' (HRSD). De patiënten werden gerandomiseerd over vier groepen en kregen: fluoxetine als monotherapie of een combinatie van mirtazapine met fluoxetine, venlafaxine of bupropion. Patiënten die na 6 weken 12 punten of minder scoorden op de 'Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale' (MÅDRS) gingen over in de prolongatiefase, waarin slechts één antidepressivum werd voorgeschreven. De eerste twee groepen gebruikten alleen fluoxetine en de laatste twee mirtazapine. Deze patiënten werden nog 6 maanden gevolgd.

Patiënten uit de combinatiegroepen scoorden na 6 weken 4,5-4,8 punten beter op de HRSD, hetgeen significant verschillend was ten opzichte van de fluoxetinesgroep. In de venlafaxine- en fluoxetinescombinatiegroep kwam remissie (HRSD-score  $\leq 7$ ) significant vaker voor. De MÅDRS was echter niet significant verschillend. Ook het percentage patiënten met respons (50% of meer afname op de HRSD) was niet verschillend. De uit-

val was gelijk. Er gingen 66 patiënten naar de prolongatiefase. Na 6 maanden was nog ongeveer een derde van de patiënten (23) in remissie, zonder significante verschillen tussen de groepen.

Een nadeel van deze studie is dat de eerste fase van het onderzoek slechts 6 weken duurde. Daarnaast waren de afzonderlijke groepen in de prolongatiefase relatief klein. Helaas maten de auteurs in deze fase niet het verschil tussen monotherapie en het 6 maanden voortzetten van combinatietherapie, waardoor geen uitspraak mogelijk is over de vraag of omzetting naar monotherapie na 6 weken een verstandige keuze is. Wel kunnen we concluderen dat het starten van antidepressieve combinatietherapie goed getolereerd wordt en significante verbetering geeft, zowel in puntenverandering als in percentage patiënten in remissie, beide gemeten met de HRSD. Deze uitkomsten zullen echter in groter en langer durend onderzoek gerepliceerd dienen te worden.

## LITERATUUR

- Blier P, Gobbi G, Turcotte JE, de Montigny C, Boucher N, Hébert C, e.a. Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19: 457-65.
- Blier P, Ward, HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C, Bergeron R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 281-8.
- Melfi CA, Chawla AJ, Croghan TW. The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1128-32.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, e.a. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 28-40.

## AUTEUR

A. NEVEN is arts in opleiding tot psychiater, Parnassia Bavo Groep, Den Haag.

Correspondentieadres: drs. A. Neven, Parnassia Bavo Groep, Avocadostraat 2, 2552 HS Den Haag.

E-mail arjenneven@gmail.com.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

### Antipsychotica en acute hartdood: risicomanagement

Gebruikers van klassieke antipsychotica hebben een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën en acute hartdood. Ray e.a. (2009) onderzochten in een grote retrospectieve cohortstudie of dit risico ook bij atypische antipsychotica optreedt.

Zij gebruikten gegevens van 93.300 antipsychoticagebruikers, gematcht met 186.600 controlepersonen die geen antipsychotica gebruikten, om de incidentieratio van acute hartdood te berekenen. Deze bedroeg voor gebruikers van klassieke antipsychotica 1,99 (verdubbeling van het risico; 95%-BI: 1,68-2,34) en 2,26 (95%-BI: 1,88-2,72) voor gebruikers van atypische antipsychotica in vergelijking met personen die geen antipsychotica gebruikten. Dit verhoogde risico betrof alle patiëntgroepen en was niet specifiek voor de indicatie schizofrenie. Het absolute risico was 2,9 sterfgevallen door acute hartdood per 1000 patiëntjaren (Schneeweiss & Avorn 2009). De helft van dit risico kan worden toegeschreven aan de medicatie.

Bij hoge doses antipsychotica ( $\geq 300$  mg chloorpromazine-equivalenten) nam het risico op acute hartdood in beide groepen antipsychotica significant toe ten opzichte van lage doseringen ( $< 100$  mg chloorpromazine-equivalenten), tot een incidentieratio van 2,86 (95%-BI: 2,25-3,65) voor gebruikers van hoge doses atypische antipsychotica. Het absolute risico bedroeg dan 3,3 sterfgevallen door acute hartdood per 1000 patiëntjaren (Schneeweiss & Avorn 2009). Alleen bij lage dose-

ringen klassieke antipsychotica was het risico op acute hartdood niet significant verhoogd.

Deze resultaten roepen de vraag op of het gebruik van atypische en hooggedoseerde klassieke antipsychotica beperkt zou moeten worden vanwege een significant verhoogd risico op acute hartdood. Hiervoor is een afweging nodig tussen nut en schade. Antipsychoticagebruik bij schizofrenie blijft gerechtvaardigd, vanwege de bewezen effectiviteit, het ontbreken van andere behandelopties en de verhoogde mortaliteit onder onbehandelde patiënten (Tiihonen e.a. 2009). Indien antipsychotica worden ingezet bij andere ziektebeelden zonder bewijs van effectiviteit of daar waar ook minder riskante alternatieven beschikbaar zijn, lijkt het risico op een fatale bijwerking niet acceptabel, tenzij beargumenteerd.

Buiten terughoudendheid in voorschrijfbeleid is monitoring van risicofactoren te overwegen, zeker gezien het huidige beleid in risicomanagement voor de in vergelijking minder gevaarlijke agranulocytose bij clozapinegebruik met een sterfte van 0,2 per 1000 patiëntjaren (Schneeweiss & Avorn 2009).

Eén van de mechanismen waardoor acute hartdood bij antipsychoticagebruik kan optreden, is verlenging van de QTc-tijd. Als men bij onvermijdbare instelling op een atypisch of hooggedoseerd klassiek antipsychoticum voorzichtig wil zijn wat betreft het risico op QTc-verlenging en acute hartdood, kan men een ecg maken vóór en kort na het begin van de therapie, alsmede na het bereiken van de streefdosis. Dit beleid is vooral te overwegen bij risicopatiënten zoals oudere vrouwen en patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, elektrolytstoornissen, comediatie met mogelijke verlenging van QTc-tijd, of met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis met presyncope of syncope.

Bij een QTc-tijd boven 480 ms of een verlenging met meer dan 60 ms is overleg met een cardioloog op zijn plaats, zeker voor risicopatiënten met cardiovasculaire aandoeningen. De keuze voor een klassiek antipsychoticum in lage dosering ligt dan voor de hand. De voorschrijvend arts

zal in alle gevallen de patiënt zorgvuldig moeten voorlichten over de reden van het maken van een ecg. Zo kan men voorkomen dat deze het gevoel krijgt dat gebruik van een antipsychoticum (te) gevaarlijk is. Negatieve beïnvloeding van de therapeutrouw, met als gevolg een verhoogde kans op mortaliteit, is tenslotte ongewenst.

## LITERATUUR

- Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein M. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009; 360: 225-35.
- Schneeweiss S, Avorn J. Antipsychotic agents and sudden cardiac death – How should we manage the risk? *N Engl J Med* 2009; 360: 294-6.
- Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, e.a. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374: 620-7.

## AUTEURS

J.C.A. DE KONING is apotheker en werkzaam als ziekenhuis-apotheker in opleiding in het Medisch Centrum Alkmaar.

P.F.J. SCHULTE is opleider psychiatrie, psychiater en voorzitter geneesmiddelencommissie GGZ Noord-Holland-Noord te Alkmaar.

Namens de geneesmiddelencommissie GGZ NHN.

Correspondentieadres: dr. P.F.J. Schulte, GGZ NHN, Oude Hoeverweg 10, 1816 BT Alkmaar.

E-mail: r.schulte@ggz-nhn.nl.

Strijdige belangen: dr. P.F.J. Schulte heeft in de afgelopen vijf jaar van de farmaceutische bedrijven AstraZeneca, Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck en Wyeth een gedeeltelijke terugbetaling voor het bijwonen van symposia en/of honoraria ontvangen voor lezingen gehouden op wetenschappelijke bijeenkomsten.