Terugval bij psychotische depressie en vergelijking met niet-psychotische depressie

L. Cools, O. Jennen, S. Lambrichts, K. Vansteelandt, P. Sienaert

Achtergrond De psychotische depressie (PD) is een ernstig ziektebeeld met een levensprevalentie van 0,35-1%. De richtlijnen adviseren combinatietherapie van een antidepressivum en een antipsychoticum, terwijl bij een niet-psychotische depressie (NPD) een antidepressivum in monotherapie aanbevolen wordt.

Doel Onderzoeken of er een verschil is in terugval tussen PD en NPD en nagaan bij welke acute en onderhoudsbehandeling terugvalpercentages bij PD het laagst zijn.

Methode We verrichtten een systematisch literatuuronderzoek in 6 databanken (PubMed, Web of Science, Scopus, Embase, Cochrane en CINAHL) en voerden een meta-analyse uit om terugval te vergelijken tussen PD en NPD.

Resultaten We includeerden 8 studies met in totaal 468 patiënten en 147 terugval-events in de meta-analyse. Er kon geen statistisch significant verschil aangetoond worden in terugval tussen PD en NPD. Het verschil in terugval in PD tussen de verschillende behandelvormen werd niet statistisch onderzocht, maar kwalitatief beschreven. Er was een grote variatie in behandelvormen en een grote spreiding van terugvalpercentages.

Conclusie Op basis van onze bevindingen is er geen statistisch significant verschil in terugval tussen patiënten met een PD en een NPD. Voorzichtigheid is echter geboden bij deze conclusie, aangezien de meta-analyse gebaseerd is op een beperkt aantal studies met een grote variabiliteit in de uitkomstmaat. Het lijkt belangrijk om een acute behandeling na respons of remissie te continueren, maar welke behandelmodaliteit het beste terugval voorkomt, blijft onduidelijk.

De psychotische depressie (PD) wordt omschreven als een ernstige depressieve episode waarbij, meestal stemmingscongruente, wanen en/of hallucinaties voorkomen. De levensprevalentie van een PD wordt geschat op 0,35-1% en volgens sommige studies voldoet tot 25% van de patiënten die wegens een ernstige depressie opgenomen zijn aan de criteria van een PD.[1,2]
Een PD wordt beschouwd als een ernstiger en meer invaliderend ziektebeeld dan een niet-psychotische depressie (NPD). De PD wordt gekenmerkt door meer en langere episodes, een lagere respons op placebo en antidepressiva, meer ziekenhuisopnames en meer residuele symptomen.[3-8] Daarnaast is er bij terugval na een PD vaak opnieuw sprake van psychotische symptomen.[9] Ook de mortaliteit, ten gevolge van suïcide en comorbiditeit, zou hoger liggen bij een PD dan bij een NPD.[10,11]
De richtlijnen adviseren combinatietherapie van een antidepressivum en een antipsychoticum als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met een PD. Dit in tegenstelling tot een NPD, waarbij een antidepressivum in monotherapie aanbevolen wordt. In geval van medicatieresistentie of noodzaak van een snelle respons, bijvoorbeeld bij een levensbedreigende situatie door gebrek aan voedsel- en vochtinname, wordt geopteerd voor elektroconvulsietherapie (ECT).[12] De literatuur toont bij PD, vergeleken met NPD, een slechtere respons op psychofarmaca en een betere respons (78,9% vs. 70,6%) en remissie (57,8% vs. 50,9%) na ECT.[8,13,14]
Gezien de karakteristieke klinische presentatie, het ziekteverloop en de specifieke behandelrespons wordt de PD vaak als een aparte ziekte-entiteit beschouwd.
Het blijft vooralsnog onduidelijk of patiënten met een PD die respons of remissie hebben bereikt een hoger terugvalrisico hebben dan patiënten met een NPD. Deze vraag proberen we in deze systematische review te beantwoorden. We trachten tevens te onderzoeken of het risico op terugval bij de PD afhankelijk is van het type acute behandeling en het type onderhoudsbehandeling.

METHODE

Zoekstrategie

We doorzochten de databanken PubMed, Web of Science, Scopus, Embase, Cochrane en CINAHL (OJ en LC) naar Engels- en Nederlandstalige artikelen

in februari 2023. De zoekopdracht werd een laatste keer herhaald in december 2023. We gebruikten als zoektermen 'psychotic', 'depression' en 'relapse' en synoniemen. De volledige zoekstring is terug te vinden in **online-appendix A**. Duplicaten werden verwijderd met EndNote 21 en Rayyan. Nadien screenden we de titels en samenvattingen onafhankelijk van elkaar. Artikelen die voldeden aan de vooropgestelde inclusiecriteria werden geselecteerd voor verdere beoordeling. Wanneer er twijfel bestond, overlegden we met een derde auteur (PS) tot consensus werd bereikt. Vervolgens beoordeelden we de volledige tekst van de geselecteerde artikelen onafhankelijk van elkaar. Om aanvullende relevante studies te identificeren, screenden we de referentielijsten van de geselecteerde artikelen. Alle stappen in dit proces werden zorgvuldig gedocumenteerd om transparantie en reproduceerbaarheid te waarborgen. We maakten gebruik van de PRISMA-richtlijnen en -stroomdiagram.[15] We includeerden gerandomiseerde gecontroleerde studies, prospectieve of retrospectieve studies (1), waarin volwassenen, gediagnosticeerd met een unipolaire of bipolaire depressie met psychotische kenmerken (2), waarin patiënten na een acute behandeling (met medicatie en/of ECT) respons of remissie bereikten en gevolgd werden tijdens een onderhoudsbehandeling (3), en waarin terugval werd gerapporteerd en percentages werden vermeld of berekend konden worden aan de hand van de beschikbare data (4). Wanneer dezelfde patiëntencohort in meerdere publicaties werd beschreven, includeerden we enkel de eerste beschrijving. In dit artikel maken we geen onderscheid tussen terugval en recidief, noch tussen continuerings- en onderhoudsbehandeling. We gebruiken de termen terugval en onderhoudsbehandeling.

Analyse

Voor onze eerste onderzoeksvraag werden 8 studies geïncludeerd in een meta-analyse, waarin terugvalpercentages van patiënten met een PD en NPD gerapporteerd werden of berekend konden worden. De uitkomstmaat van de meta-analyse was terugval. Analyses die heterogeniteit en publicatiebias onderzochten werden uitgevoerd. Er werd een *random-effects*model gebruikt wegens de heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies. Met een *mixed-effects*model werden moderatieanalyses uitgevoerd om na te gaan of de gemiddelde leeftijd, termijn van terugval of publicatiejaar een rol speelden in de heterogeniteit van de effectgroottes tussen de verschillende studies. De analyses zijn terug te vinden in **online-appendix B**.
Voor de tweede onderzoeksvraag includeerden we studies waarin terugvalpercentages van patiënten met een PD gerapporteerd werden of berekend konden worden. De beschikbare data over terugval bij patiënten met een PD uit de 8 studies die geïncludeerd werden in de meta-analyse namen we ook mee in deze kwalitatieve analyse. We maakten een onderverdeling en een beschrijvende analyse op basis van het type acute behandeling en onderhoudsbehandeling.

RESULTATEN

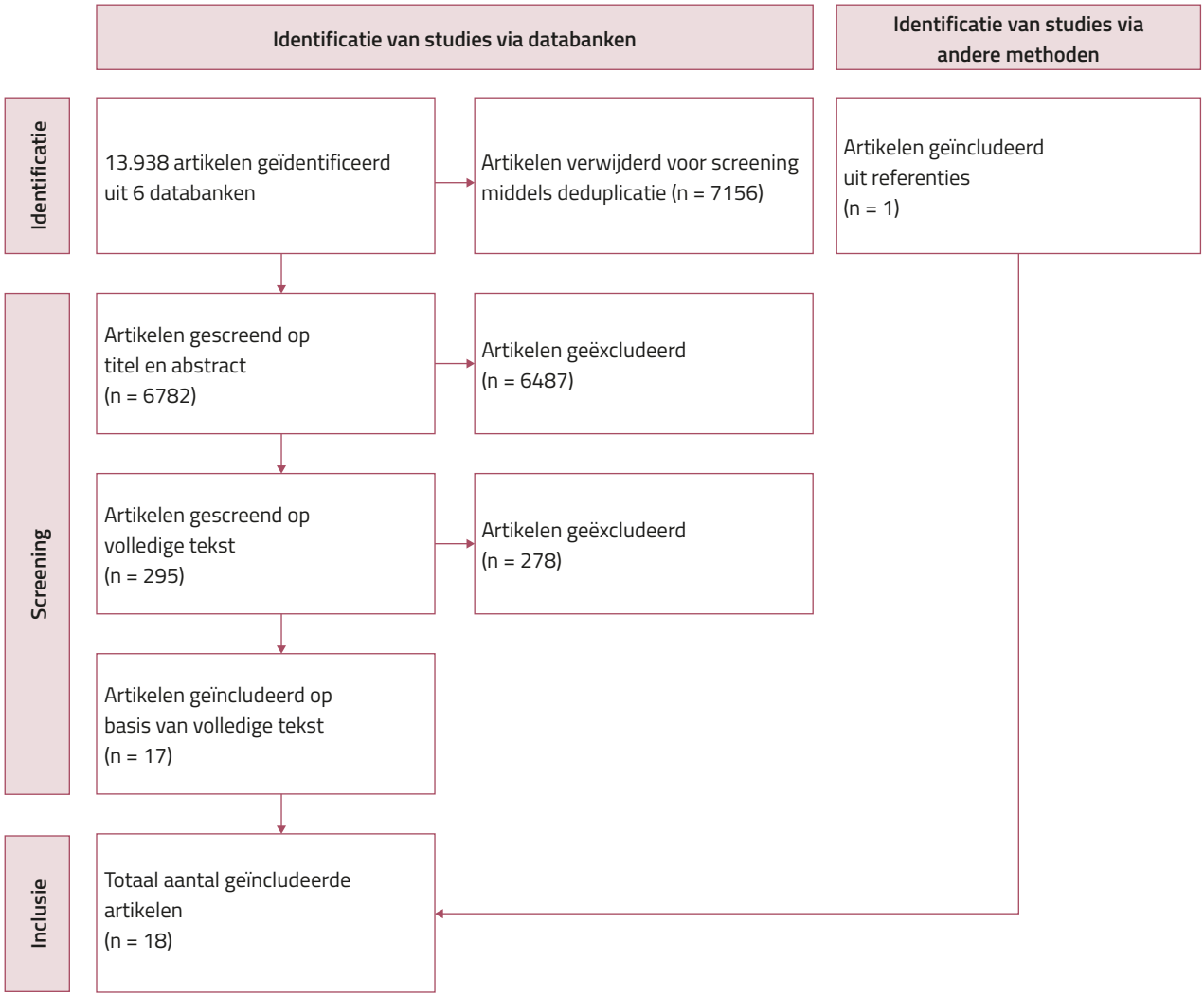
Selectie van artikelen

De zoekstrategie leverde 13.938 artikelen op (**figuur 1**). Na het verwijderen van duplicaten waren dit er 6782. Daarvan bleven 295 artikelen over na het screenen van titel en samenvatting. Na beoordeling van de volledige tekst hielden we uiteindelijk 17 artikelen over. Uit de referenties werd 1 bijkomend artikel geïncludeerd. Dit bracht het totaal op 18 artikelen. 8 artikelen werden geïncludeerd in de meta-analyse, 18 in de kwalitatieve analyse.

Verschil in terugval tussen patiënten met een psychotische en een niet-psychotische depressie

Tabel 1 toont de 8 studies die werden geïncludeerd in de meta-analyse.[16-23] Het random-effectsmodel toonde een gewogen oddsratio (OR) van 0,68 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,24-1,91) (**figuur 2**). Dit betekent dat er geen significant verschil was in terugval tussen patiënten met een PD en patiënten met een NPD. Er was een substantiële heterogeniteit in de effectgroottes tussen de verschillende studies ($I^2 = 78{,}2\%$ en $Q = 977{,}26$; $\chi^2(7) = 32{,}11$; $p < 0{,}0001$).
Met een mixed-effectsmodel werden moderatieanalyses uitgevoerd om na te gaan of de gemiddelde leeftijd, termijn van terugval of publicatiejaar een rol speelden in de heterogeniteit van de effectgroottes tussen de verschillende studies. Volgens deze analyses konden geen van deze drie moderatoren de heterogeniteit van de effectgroottes tussen de verschillende studies verklaren. Gezien het kleine aantal studies in de moderatieanalyses dienen de resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.
Er werden verschillende analyses uitgevoerd om te testen voor publicatiebias. Op basis van de funnelplot zou er hiervoor enige indicatie kunnen zijn, aangezien de twee studies met de kleinste populaties zich in de rechteronderhoek van de funnelplot bevonden en er zich geen gelijkwaardige kleine studies in de linkeronderhoek bevonden. Analyses voor asymmetrie in de funnelplot waren niet significant.[24-26] Dit wijst erop dat er geen evidentie was voor publicatiebias. Dergelijke analyses vereisen een minimum van 10 studies, terwijl hier maar 8 studies geïncludeerd werden. We voegden geen studies toe om symmetrie in de funnelplot te verkrijgen volgens de *trim-and-fill*methode van Duval en Tweedie, wat opnieuw pleit voor de afwezigheid van publicatiebias.[27] Globaal gezien leek er dus weinig evidentie voor publicatiebias, maar gezien het kleine aantal studies is voorzichtigheid in de interpretatie geboden. Deze analyses zijn terug te vinden in **online-appendix B**.

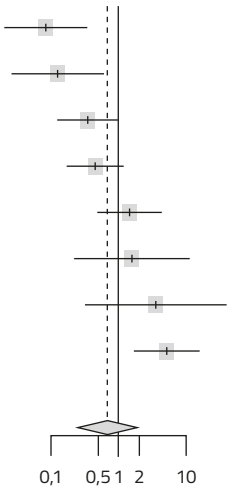
Figuur 1. PRISMA-stroomdiagram van selectie van onderzoeken[15]



Figuur 2. Forestplot van de geschatte OR samen met de gewogen OR van het random-effectsmodel

	Psychotisch		Niet-psychotisch					
Studie	Totaal	Terugval	Totaal	Terugval	Oddsratio	OR	95%-BI	Gewicht
Birkenhäger (2005)	28	3	27	16		0,08	(0,02-0,34)	12,6%
Birkenhäger (2004)	24	3	15	8		0,12	(0,03-0,61)	12,0%
Wagenmakers (2020)	39	9	28	13		0,35	(0,12-0,99)	14,1%
Sackeim (2001)	28	14	45	31		0,45	(0,17-1,20)	14,4%
Baldwin (1986)	44	8	53	7		1,46	(0,48-4,41)	13,9%
Yildiz (2010)	5	2	27	8		1,58	(0,22-11,36)	10,4%
Petrides (1994)	12	5	6	1		3,57	(0,31-40,75)	8,7%
Flint (1998)	19	9	68	10		5,22	(1,70-16,05)	13,9%
Random-effectsmodel	**199**		**269**			**0,68**	**(0,24-1,91)**	**100%**

Heterogeniteit I^2 = 78%, τ^2 = 1,6902, χ^2_7 = 32,11 ($p < 0,01$)



OR: oddsratio (terugval bij patiënten met PD versus NPD). 95%-BI: 95%-betrouwbaarheidsinterval.

Tabel 1. Studies die terugval tussen patiënten met een psychotische en een niet-psychotische depressie vergelijken

Eerste auteur (jaar)	Ontwerp	Aantal patiënten (PD/NPD)	Gem. leeftijd (jaren)	Acute behandeling (aantal)	Onderhoudsbehandeling (aantal)	Duur (maanden)	Definitie terugval	Terugval PD (%)	Terugval NPD (%)
Baldwin (1986)	Retrospectieve studie	44/53	74	AD/ECT/ECT + medicatie/ andere	AD/lithium/geen behandeling	42-104	Terugkeer symptomen (criteria van Feighner)	18,18	13,21
Petrides (1994)	Retrospectieve studie	19/11	51,6	ECT	ECT + medicatie	12	Opname	41,7	16,7
Flint (1998)	Prospectieve studie	19/68	/	PD: ECT (15)/nortriptyline + perfenazine (2)/nortriptyline + perfenazine + lithium (2); NPD: nortriptyline (61)/nortriptyline + lithium (7)	Nortriptyline (+ lithium), perfenazine: afbouw tot stop	24	DSM-III-R-criteria en HAM-D ≥ 16	47,4	14,7
Sackeim (2001)	RCT	35/49	57,4	ECT	Placebo (29)/notriptyline (27)/nortriptyline + lithium (28)	6	HAM-D ≥ 16 en een absolute toename ≥ 10	50	68,9
Birkenhäger (2004)	Follow-upstudie (retro- en prospectief)	25/15	53,1	ECT	Imipramine of nortriptyline/SSRI/ lithium/geen behandeling	12-60	Opname/additie of aanpassing van AD/verminderd sociaal functioneren	12 (6 m); 21 (12 m)	53 (6 m); 73 (12 m)
Birkenhäger (2005)	Prospectieve studie	29/30	56,6	ECT	Placebo (11)/TCA monotherapie (35)/TCA + lithium (13)	12	DSM-IV-criteria en HAM-D ≥ 16	10,7 (4 m); 14,8 (12 m)	59,3 (4 m); 67,9 (12 m)
Yildiz (2010)	RCT	7/37	44,5	ECT	Sertraline start tijdens ECT (16)/sertraline start na stop ECT (20)/placebo start tijdens ECT (8)	5	MADRS ≥ 16	40	29,6
Wagenmakers (2020)	Prospectieve studie	39/28	73,8	ECT	Geen onderhoudsbehandeling/AD/ stemmingsstabilisator/combinatietherapie/ECT	6	MADRS > 15/opname/ herstart ECT < 6 m na ECT	23,1	46,1

PD: psychotische depressie; NPD: niet-psychotische depressie; AD: antidepressivum; ECT: elektroconvulsietherapie; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; RCT: gerandomiseerde gecontroleerde trial; SSRI: selectieve serotonineheropnameremmers; TCA: tricyclisch antidepressivum; MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; m: maanden, /: geen gegevens over vermeld.

Terugval bij patiënten met een psychotische depressie, volgens type acute en onderhoudsbehandeling

Tabel 2 is een weergave van studies die terugval bij patiënten met een PD rapporteren. In de eerste 5 studies onderzocht men terugval na acute en onderhoudsbehandeling met medicatie.[28-32] Terugvalpercentages in deze groep variëren van 3,8% tot 37,3%. In de volgende 6 studies werden terugvalpercentages gerapporteerd van patiënten die tijdens de acute fase met ECT behandeld werden en vervolgens met medicatie als onderhoudsbehandeling.[19-22,33,34] Terugvalpercentages lagen tussen 10,7% en 50%. In de laatste 7 studies werden terugvalpercentages gerapporteerd van patiënten die behandeld werden met uiteenlopende acute en onderhoudsbehandelingen.[16-18,23,35-37] Terugvalpercentages varieerden van 18,18% tot 86,5%.

DISCUSSIE

Verschil tussen psychotische en niet-psychotische depressie

Onze meta-analyse toont geen significant verschil in terugval tussen een PD en een NPD. In vier studies rapporteerde men een hoger terugvalpercentage bij patiënten met een PD.[16-18,22] In de vier andere studies rapporteerde men een lager terugvalpercentage.[19-21,23] Onze resultaten moeten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Er is immers een substantiële heterogeniteit in de effectgroottes tussen de verschillende studies. Op basis van de moderatieanalyses werd aangetoond dat de gemiddelde leeftijd van de populaties, terugvaltermijn en publicatiejaar hierin geen rol spelen. Variatie in studieopzet, populatie, definitie van terugval en toegepaste behandelingen (met evoluerende richtlijnen) zouden andere potentiële verklarende factoren kunnen zijn. Op basis van de beschikbare data was het echter niet mogelijk om hierover uitspraken te doen.

In één van de geïncludeerde studies wordt de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt door de opzet van het onderzoek.[18] Patiënten met een PD werden in de acute fase behandeld met ECT en bij respons schakelde men over naar een onderhoudsbehandeling met medicatie. Patiënten met een NPD daarentegen werden in de acute fase behandeld met medicatie en werden in de onderhoudsfase verder behandeld met de medicatie waarop ze respons vertoonden.[18] Hierbij kan men zich afvragen of het verschil in terugval samenhangt met het verschil in het natuurlijk verloop van de depressietypes of eerder een reflectie van het verschil in behandeling is.

Anderen vergeleken de terugval tussen patiënten met een PD en patiënten met een medicatieresistente NPD en rapporteerden een significant lager terugvalpercentage in de PD-groep.[19] Ook deze resultaten dienen met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden, aangezien medicatieresistentie op zich een hogere terugval kan voorspellen.[38,39]

In een aantal studies werden enkel oudere patiënten opgenomen.[16,18,23] De vergelijking tussen studies bij jongere en oudere patiënten kan door meerdere factoren bemoeilijkt worden. Zo is een hogere leeftijd predictief voor een betere respons op ECT.[13] Dit zou de kans op terugval kunnen beïnvloeden. Bovendien hebben oudere populaties vaak te maken met specifieke uitdagingen zoals afgenomen cognitieve functies en fysieke kwetsbaarheid (*frailty*), die een impact kunnen hebben op het ziekteverloop.

Behandeling

Tabel 2 illustreert de grote variatie in behandelvormen en een grote spreiding van terugvalpercentages in de gepubliceerde studies.

De terugvalpercentages lijken over het algemeen hoger in studies waarin ECT wordt gebruikt als acute behandeling en medicatie als onderhoudsbehandeling dan in studies waarin medicatie zowel als acute als onderhoudsbehandeling wordt gebruikt. Patiënten met een PD herstellen evenwel sneller en beter met ECT dan met medicatie, waardoor je ook minder terugval verwacht.[14,40] Een mogelijke verklaring voor de hogere terugvalcijfers is het feit dat de patiënten die met ECT worden behandeld doorgaans meerdere medicamenteuze behandelstappen hebben doorlopen zonder remissie te bereiken. Dit vergroot het risico op terugval tijdens onderhoudsbehandeling met farmacotherapie.[38] Zo vond men in één onderzoek dat patiënten met een therapieresistente PD sneller een terugval hadden na acute behandeling met ECT.[19]

Slechts in twee studies onderzocht men het gebruik van onderhouds-ECT.[17,37] In een van deze studies had 6,3% van de patiënten die als onderhoudsbehandeling ECT en nortriptyline kregen een terugval, versus 47,1% van de patiënten die nortriptyline als monotherapie kregen.[37] Ook in de andere studie vond men met een terugvalpercentage van 41,7% een beschermend effect van onderhouds-ECT.[17] Hierbij maakte men een vergelijking met een studie waarbij het grootste deel van de patiënten na een acute behandeling met ECT behandeld werd met farmacotherapie, en waarbij 95,2% van de patiënten een terugval kreeg.[35]

De grote spreiding in terugvalpercentages hangt mogelijk samen met de heterogeniteit in onderhoudsbehandeling in de beschreven studies. In de STOP-PD II-studie was er meer terugval tijdens een onderhoudsbehandeling met sertraline dan met de combinatie van sertraline en olanzapine.[32] In een ander onderzoek vond men daarentegen geen superioriteit van een combinatietherapie van (een lage dosis) perfenazine met nortriptyline vergeleken met nortriptyline alleen.[34] Ook rapporteerde men meer terugval (heropname en suïcide) met een combinatie van een antidepressivum en een antipsychoticum vergeleken met een antidepressivum alleen, ook na correctie voor ernst van de PD.[36]

Wat de meest geschikte onderhoudsbehandeling is, blijft nog onduidelijk. In een recente meta-analyse van 3

Tabel 2. Studies waarin men terugval rapporteerde bij patiënten met een psychotische depressie volgens type acute en onderhoudsbehandeling

Eerste auteur (jaartal)	Ontwerp	Aantal Patiënten (PD)	Gem. leeftijd (jaren)	Acute behandeling (aantal)	Onderhoudsbehandeling (aantal)	Duur (maanden)	Definitie terugval	Terugval totaal (%)	Terugval subgroepen (%)
A. Medicatie als acute en onderhoudsbehandeling									
Zanardi (1997)	Prospectieve studie	25	50,5	Fluvoxamine	Fluvoxamine	30	DSM-IV-criteria voor MDE en HAM-D > 15	20	
Rothschild (2003)	Prospectieve studie	30	42,4	Fluoxetine + perfenazine	Fluoxetine + perfenazine, perfenazine-afbouw, fluoxetine-afbouw	11	DSM-IV-criteria voor MDE/ HAM-D ≥ 17/aanwezigheid psychotische symptomen	27	
Wijkstra (2010)	Prospectieve studie	59	/	Imipramine/venlafaxine/venlafaxine + quetiapine	Imipramine (20)/venlafaxine (13)/venlafaxine + quetiapine (26)	4	HAM-D-afname < 50% i.v.m. baseline/HAM-D > 14	3,8	
Bingham (2018)	Dubbelblinde studie	71	59,86	Sertraline + olanzapine/olanzapine + placebo	Sertraline + olanzapine (46)/olanzapine + placebo (25)	3	HAM-D ≥ 18/MDE (SCID)/psychose (SCID) en SADS ≥ 3 (hallucinaties/wanen)	11,3	Combinatietherapie: 8; monotherapie: 13 (p = 0,71)
Flint (2019)	RCT	126	55,3	Sertraline + olanzapine	Sertraline + olanzapine (64)/sertraline + placebo (62)	9	Criteria voor MDE (SCID)/ HAM-D ≥ 18/psychose (SCID) (hallucinaties/wanen)/andere significante klinische deterioratie	37,3	Combinatietherapie: 20,3; monotherapie: 54,8 (p < 0,001)
B. ECT als acute behandeling en medicatie als onderhoudsbehandeling									
Spiker (1985)	Prospectieve studie	37	48,6	ECT	TCA (5)/AP (4)/TCA + AP (25)/TCA + ander (1)/lithium (1)/geen behandeling (1)	12	Opname/herstart ECT/consensus patiënt, familie en therapeut	50	
Meyers (2001)	RCT	28	71,8	ECT	Nortriptyline + perfenazine (15)/nortriptyline + placebo (13)	6,5	DSM-IV-criteria voor MDE/ ontwikkelen van delusional ideations	25	Combinatietherapie: 33; monotherapie: 15,4 (p = 0,40)
Sackeim (2001)	RCT	35	57,4	ECT	Placebo (13)/nortriptyline (10)/nortriptyline + lithium (12)	6	HAM-D ≥ 16 en een absolute toename ≥ 10	50	
Birkenhäger (2004)	Follow-upstudie (retro- en prospectief)	25	53,1	ECT	Imipramine of nortriptyline/SSRI/ lithium/geen behandeling	12-60	Opname/additie of aanpassing van AD/verminderd sociaal functioneren	12 (na 6 m); 21 (na 12 m)	
Birkenhäger (2005)	Prospectieve studie	29	56,6	ECT	Placebo (5)/TCA monotherapie (17)/ TCA + lithium (7)	12	DSM-IV-criteria voor MDE en HAM-D ≥ 16	10,7 (na 4 m); 14,8 (na 12 m)	Placebo: 60; TCA: 6,67; TCA + lithium: 0
Yildiz (2010)	RCT	7	44,5	ECT	Sertraline start tijdens ECT (4)/sertraline start na stop ECT (3)	5	MADRS ≥ 16	40	

Tabel 2. Studies waarin men terugval rapporteerde bij patiënten met een psychotische depressie volgens type acute en onderhoudsbehandeling (vervolg)

Eerste auteur (jaartal)	Ontwerp	Aantal Patiënten (PD)	Gem. leeftijd (jaren)	Acute behandeling (aantal)	Onderhoudsbehandeling (aantal)	Duur (maanden)	Definitie terugval	Terugval totaal (%)	Terugval subgroepen (%)
C. Andere combinaties als acute en onderhoudsbehandeling									
Baldwin (1986)	Retrospectieve studie	97	74	AD/ECT/ECT + medicatie/andere	AD/lithium/geen behandeling	42-104	Terugkeer symptomen (criteria van Feighner)	18,18	
Aronson (1987)	Prospectieve studie	52	/	ECT-groep (21); Medicatiegroep (31): unipolair: AD (TCA of MAO-I) + AP/ bipolair: lithium + AP	ECT-groep: unipolair: AD, AD+AP, lithium, ECT/bipolair: lithium, lithium+AP; medicatiegroep: medicatie/afbouw; geen behandeling	6	DSM-III-criteria voor een ernstige depressieve, psychotisch depressieve of bipolaire episode	86,5	ECT: 95,2; medicatie: 80,1
Petrides (1994)	Retrospectieve studie	19	51,6	ECT	ECT + medicatie na ECT	12	Opname < 1 jaar	41,7	
Flint (1998)	Prospectieve studie	19	/	ECT (15)/nortriptyline + perfenazine (2)/nortriptyline + perfenazine + lithium (2)	Nortriptyline (+ lithium), perfenazine: afbouw tot stop	24	DSM-III-R-criteria voor MDE en HAM-D ≥ 16	47,4	Acute ECT: 53,3; acute medicatie: 25 (p = 0,58)
Navarro (2008)	Longitudinaal, single blind gerandomiseerde studie	33	/	ECT + nortriptyline	M-ECT + nortriptyline (16)/nortriptyline (17)	24	DSM-IV-criteria voor MDE en HAM-D ≥ 16	36	M-ECT + nortriptyline: 6,3; nortriptyline: 47,1
Wagenmakers (2020)	Prospectieve studie	39	73,8	ECT	AD/stemmingsstabilistor/ combinatietherapie/ECT/geen behandeling	6	HAM-D > 15/opname/herstart ECT	23,1	
Al Wandi (2023)	Registerstudie	4391	/	ECT/medicatie	AD + AP (2972)/AD monotherapie (1419)	24	Heropname/suïcidepoging/ suïcide	40,5	Heropname + suïcide: combinatietherapie: 42,3; monotherapie: 36,6 (p < 0,01)

MDE: ernstige depressieve episode; SCID: Structured Clinical Interview Syndroomvragenlijst; SADS: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia; AP: antipsychoticum; MAO-I: MAO-remmer; M-ECT: onderhouds-ECT.

RCT's kon men geen statistisch significant verschil aantonen tussen monotherapie met een antidepressivum en een combinatietherapie met een antidepressivum en een antipsychoticum.[41] De auteurs waarschuwen voorzichtig te zijn bij het interpreteren van de resultaten aangezien de studie met de hoogste kwaliteit een duidelijke superioriteit van combinatiebehandeling toonde met een '*number needed to treat*' van 2,82 (95%-BI: 1,87-5,77).[32] Indien voor een combinatie wordt geopteerd, adviseert men het antipsychoticum ruim 4 maanden aan te houden.[29,42]
Eerder dan de impact van het type acute behandeling en het type onderhoudsbehandeling op terugval afzonderlijk te beoordelen, lijkt het voor een duurzame behandeling belangrijker om de combinatie van beide weloverwogen af te stemmen. Eerdere respons op behandeling is hierbij een belangrijke factor. Verschillende onderzoekers adviseren om als onderhoudsbehandeling dezelfde behandeling aan te houden waarmee de acute episode succesvol behandeld werd om het risico op terugval te vermijden.[14,18,28,29,43]
Wat betreft medicamenteus beleid zou dit impliceren dat de medicatie waarmee respons of remissie bereikt werd, gecontinueerd wordt als onderhoudsbehandeling. Aangezien de richtlijnen adviseren om een acute episode met een combinatietherapie van een antidepressivum en antipsychoticum te behandelen, adviseren we om na respons of remissie de combinatietherapie als onderhoudsbehandeling voort te zetten en het antipsychoticum 4 maanden na remissie af te bouwen.
Wanneer een patiënt tijdens de acute fase met ECT behandeld wordt, adviseren we om tijdens de onderhoudsfase verder te behandelen met ECT volgens een afbouwschema.[44]

Beperkingen

In de meta-analyse die we uitvoerden om onze eerste onderzoeksvraag te beantwoorden, konden we slechts 8 studies includeren. Deze studies vertonen een grote variatie in gemiddelde leeftijd, terugvaltermijn en publicatiejaar. Gezien het kleine aantal studies dienen de resultaten, ook van de moderatieanalyses en de analyses wat betreft publicatiebias, met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.
De tweede onderzoeksvraag konden we uitsluitend kwalitatief benaderen, waardoor we geen uitspraken op grond van statistische significantie konden doen over de impact van de acute en onderhoudsbehandeling op terugval.
Globaal gezien is onderzoek naar terugval bij psychotische depressie schaars en kampt het met methodologische problemen.
Als gevolg van de ernst van het toestandsbeeld en de daarmee samenhangende moeilijkheid om een geïnformeerde toestemming voor deelname aan onderzoek te geven, worden patiënten met een psychotische depressie in studies vaak geëxcludeerd. Dit resulteert in kleine studiepopulaties, wat onderzoeksresultaten minder betrouwbaar maakt. Daarnaast is er een gebrek aan consistentie in de gebruikte meetinstrumenten om terugval te beoordelen. In de geïncludeerde studies hanteert men verschillende criteria en schalen, wat het vergelijken van resultaten bemoeilijkt.
De beschreven beperkingen benadrukken het belang van voorzichtigheid bij het interpreteren van de onderzoeksresultaten en het generaliseren ervan.
Verder onderzoek met aandacht voor uniformiteit is nodig. Slechts met een dergelijke aanpak kunnen we eenduidige conclusies trekken en effectieve strategieën ontwikkelen voor een duurzame behandeling van de psychotische depressie.

CONCLUSIE

We konden geen statistisch significant verschil aantonen in terugval van patiënten met een psychotische depressie en patiënten met een niet-psychotische depressie. Voorzichtigheid is echter geboden bij deze conclusie aangezien onze meta-analyse gebaseerd is op een beperkt aantal studies met een grote variabiliteit in de uitkomstmaat. Om definitieve conclusies te kunnen trekken, is verder onderzoek nodig om beter te begrijpen waarom de resultaten van de geïncludeerde studies zo sterk van elkaar verschillen. In hoeverre het type van behandeling tijdens de acute fase en tijdens de onderhoudsfase een impact heeft op terugvalcijfers bij patiënten met een psychotische depressie blijft voorlopig onduidelijk. Het lijkt zinvol om de behandeling waarmee patiënten herstellen, voort te zetten om het risico op terugval te minimaliseren.

LITERATUUR

1 Rothschild AJ. Clinical manual for diagnosis and treatment of psychotic depression. Washington: American Psychiatric Publishing; 2009.
2 Jaaskelainen E, Juola T, Korpela H, e.a. Epidemiology of psychotic depression – systematic review and meta-analysis. Psychol Med 2018; 48: 905-18.
3 Rothschild AJ. Challenges in the treatment of major depressive disorder with psychotic features. Schizophr Bull 2013; 39: 787-96.
4 Lykouras L, Gournellis R. Psychotic (delusional) major depression: New vistas. Curr Psychiatry Rev 2009; 5: 1-28.
5 Gournellis R, Tournikioti K, Touloumi G, e.a. Psychotic (delusional) depression and suicidal attempts: a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2018; 137: 18-29.
6 Leyton M, Corin E, Martial J, e.a. Psychotic symptoms and vulnerability to recurrent major depression. J Affect Disord 1995; 33: 107-15.
7 Jager M, Bottlender R, Strauss A, e.a. Fifteen-year follow-up of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition depressive disorders: the prognostic significance of psychotic features. Compr Psychiatry 2005; 46: 322-7.
8 Schatzberg AF, Rothschild AJ. Psychotic (delusional) major depression: should it be included as a distinct syndrome in DSM-IV? Am J Psychiatry 1992; 149: 733-45.
9 Coryell W. The treatment of psychotic depression. J Clin Psychiatry 1998; 59 (Suppl 1): 22-7; discussion 8-9.
10 Vythilingam M, Chen J, Bremner JD, e.a. Psychotic depression and mortality. Am J Psychiatry 2003: 574-6.
11 Paljärvi T, Tiihonen J, Lähteenvuo M, e.a. Mortality in psychotic depression: 18-year follow-up study. Br J Psychiatry 2023; 222: 37-43.
12 National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: treatment and management. 2022. www.nice.org.uk/Guidance/ng222.
13 van Diermen L, van den Ameele S, Kamperman AM, e.a. Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: meta-analysis. Br J Psychiatry 2018; 212: 71-80.
14 Wijkstra J, Burger H, van den Broek WW, e.a. Treatment of unipolar psychotic depression: a randomized, double-blind study comparing imipramine, venlafaxine, and venlafaxine plus quetiapine. Acta Psychiatr Scand 2010; 121: 190-200.
15 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, e.a. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372: n71.
16 Baldwin RC, Jolley DJ. The prognosis of depression in old age. Br J Psychiatry 1986; 149: 574-83.
17 Petrides G, Dhossche D, Fink M, e.a. Continuation ECT: relapse prevention in affective disorders. Convuls Ther 1994; 10: 189-94.
18 Flint AJ, Rifat SL. Two-year outcome of psychotic depression in late life. Am J Psychiatry 1998; 155: 178-83.
19 Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, e.a. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 1299-307.
20 Birkenhäger TK, Renes JW, Pluijms EM. One-year follow-up after successful ECT: a naturalistic study in depressed inpatients. J Clin Psychiatry 2004; 65: 87-91.
21 Birkenhäger TK, van den Broek WW, Mulder PG, e.a. One-year outcome of psychotic depression after successful electroconvulsive therapy. J ECT 2005; 21: 221-6.
22 Yildiz A, Mantar A, Simsek S, e.a. Combination of pharmacotherapy with electroconvulsive therapy in prevention of depressive relapse: a pilot controlled trial. J ECT 2010; 26: 104-10.
23 Wagenmakers MJ, Oudega ML, Vansteelandt K, e.a. Psychotic late-life depression less likely to relapse after electroconvulsive therapy. J Affect Disord 2020; 276: 984-90.
24 Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. Biometrics 1994; 50: 1088-101.
25 Egger M, Davey Smith G, Schneider M, e.a. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 1997; 315: 629-34.
26 Thompson SG, Sharp SJ. Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods. Stat Med 1999; 18: 2693-708.
27 Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. Biometrics 2000; 56: 455-63.
28 Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, e.a. Long-term treatment of psychotic (delusional) depression with fluvoxamine: an open pilot study. Int Clin Psychopharmacol 1997; 12: 195-7.
29 Rothschild AJ, Duval SE. How long should patients with psychotic depression stay on the antipsychotic medication? J Clin Psychiatry 2003; 64: 390-6.
30 Wijkstra J, Burger H, van den Broek WW, e.a. Long-term response to successful acute pharmacological treatment of psychotic depression. J Affect Disord 2010; 123: 238-42.
31 Bingham K, Meyers BS, Rothschild AJ, e.a. Continuation treatment of remitted psychotic depression: the stop-PD study. Am J Geriatr Psychiatry 2018; 26: S86 7.
32 Flint AJ, Meyers BS, Rothschild AJ, 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.
33 Spiker DG, Stein J, Rich CL. Delusional depression and electroconvulsive therapy: one year later. Convuls Ther 1985; 1: 167-72.

De overige literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.

AUTEURS

Lise Cools*, ten tijde van het schrijven van het artikel arts in opleiding tot psychiater, UPC KU Leuven; thans: psychiater, Imeldaziekenhuis, Bonheiden.
Olivia Jennen*, ten tijde van het schrijven van het artikel arts in opleiding tot psychiater, UPC KU Leuven; thans: psychiater, AZ Oostende, Oostende.
Simon Lambrichts, psychiater-psychotherapeut, onderzoeksgroep Psychiatrie, UPC KU Leuven.
Kristof Vansteelandt, statisticus, onderzoeksgroep Psychiatrie, UPC KU Leuven.
Pascal Sienaert, psychiater-psychotherapeut, onderzoeksgroep Psychiatrie, UPC KU Leuven.

*gedeeld eerste auteur.

Correspondentie
Lise Cools (lise.cools@imelda.be).

Geen strijdige belangen gemeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-12-2024.

Citeren
Tijdschr Psychiatr. 2025;67(3):175-183