

Aripiprazol toevoegen aan therapieresistente majeure depressie bij volwassenen ouder dan 60 jaar?

Referentie

Lenze EJ, Mulsant BH, Blumberger DM, et al. Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:2404-12. Erratum in: *Lancet* 2015;386:2394.

Duiding

François-Laurent De Winter, Robert Van Buggenhout, dienst Ouderenpsychiatrie, UPC KU Leuven

Klinische vraag

Wat is bij volwassenen ouder dan 60 jaar met een majeure depressie die niet reageert op venlafaxine, het effect en de veiligheid van het toevoegen van aripiprazol versus placebo?

Achtergrond

55 tot 81% van de volwassenen ouder dan 60 jaar met een majeure depressie zijn therapieresistent na een eerstelijnsbehandeling met selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) of selectieve noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) (1-3). Op basis van een meta-analyse besloten we eerder in Minerva dat het toevoegen van een atypisch antipsychoticum bij patiënten met therapieresistente majeure depressie tot significant meer respons en remissie leidt (4,5). Over de winst en de veiligheid van deze behandeling bij oudere volwassenen konden we echter niets besluiten.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 468 patiënten ouder dan 60 jaar (mediaan 66 jaar met IQR 63 tot 70 jaar), 57% vrouwen, met een majeure depressie (volgens de DSM-criteria) sinds mediaan 104 (IQR 35 tot 364) weken; met een **Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)** > 14 op 60; gerekruteerd in drie academische centra (twee in de VS en één in Canada)
- exclusiecriteria: dementie, bipolaire stoornis, schizofrenie, psychotische symptomen, alcohol of drugsmisbruik in de voorbije 6 maanden.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie

- tijdens de inloophase werden alle patiënten gedurende minstens 12 weken en maximaal 24 weken behandeld met venlafaxine en dit gedurende minstens 4 weken aan de hoogst getolereerde dosis (150 mg tot 300 mg per dag)
- tijdens de behandelingsfase werden 181 patiënten zonder remissie na de inloophase (remissie gedefinieerd als MADRS-score ≤ 10 tijdens twee opeenvolgende opvolgconsulten) gedurende 12 weken verdeeld in twee groepen:
 - de interventiegroep (n=91) kreeg aripiprazol toegevoegd aan de behandeling
 - de controlegroep (n=90) kreeg placebo toegevoegd aan de behandeling
 - zowel aripiprazol als placebo werd op geleide van tolerantie getitreerd van dagelijks 2 mg tot de streefdosis van 10 mg en indien nodig tot maximaal 15 mg
- bij patiënten met remissie na 12 weken werd de behandeling tijdens een vervolgfase van 12 weken dubbelblind verdergezet
- opvolgbezoeken vonden plaats om de 1 tot 2 weken (inloop- en behandelingsfase) en om de 2 tot 4 weken (vervolgfase) met evaluatie van depressieve symptomen, suïcidale ideatie, ongewenste effecten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verschil tussen beide groepen in remissie, gedefinieerd als een MADRS-score ≤ 10 tijdens de twee laatste opvolgbezoeken én minstens een daling van 2 punten ten opzichte van de beginscore, na 12 weken behandeling
- secundaire uitkomstmaten: verschil tussen beide groepen na 12 weken behandeling in verandering van MADRS- en **Hamilton Depression Rating Scale 17-item (HAMD)-score**, suïcidale ideatie, levenskwaliteit (**36-item Medical Outcome Survey (MOS)**), ernstige ongewenste effecten (overlijden, levensbedreigende problemen, blijvende beperking, hospitalisatie), zelfgerapporteerde aan psychotrope medicatie gerelateerde somatische symptomen, extrapyramidale ongewenste effecten door de onderzoekers vastgesteld tijdens de opvolgbezoeken, cardiometabole ongewenste effecten (percentage lichaamsvet, gewicht, nuchtere lipidemie, nuchtere glykemie en insuline, QTc op EKG), herhal van majeure depressie in de vervolgfase
- intention to treat analyse.

Resultaten

- studie-uitval van 96 patiënten (21%) tijdens de inlooffase; van 5 patiënten in de aripiprazol- en 8 patiënten in de placebogroep tijdens de behandelingsfase; van 2 patiënten in de aripiprazol- en 8 patiënten in de placebogroep tijdens de vervolgfase
- remissie werd bekomen bij 40 van de 91 patiënten (44%) in de aripiprazol- versus bij 26 van de 90 patiënten (29%) in de placebogroep (OR 2,0 met 95% BI van 1,1 tot 3,7; $p=0,03$ en NNT 6,6 met 95% BI van 3,5 tot 81,8)
- er was een grotere afname van MADRS-score in de aripiprazol- versus de placebogroep (9,2 versus 5,9 punten)
- suïcidale ideatie verdween frequenter in de aripiprazol- (22 van 30 patiënten) versus de placebogroep (11 van de 25 patiënten) ($p=0,02$)
- tussen de aripiprazol- en de placebogroep was er geen verschil in de fysieke component ($p=0,15$) maar wel in de mentale component ($p=0,007$) van de 36-item MOS
- er waren 4 ernstige ongewenste effecten in de aripiprazol- versus 2 in placebogroep
- er werd meer droomactiviteit (27% vs 14%), gewichtstoename (20% vs 9%) en tremor (6% vs 0%) vermeld in de aripiprazol- versus de placebogroep
- acathisie en parkinsonisme kwamen meer voor in de aripiprazol- versus de placebogroep (resp. 26% vs 12% en 17% vs 2%)
- in de aripiprazol- versus de placebogroep was er meer gewichtstoename (+1,93 kg (SD 3,00) versus +0,01 kg (SD 3,15), $p<0,0001$); er was geen verschil in andere cardiometabole ongewenste effecten
- er was geen statistisch significant verschil in herhal van majeure depressie tussen de aripiprazol- en de placebogroep tijdens de vervolgfase.

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze studie besluiten dat bij 60-plussers met depressie zonder remissie na gebruik van een eerstelijnsantidepressivum de toevoeging van aripiprazol effectief is om remissie te bekomen en te behouden. Wat de tolerantie betreft, moet men rekening houden met acathisie en parkinsonisme.

Financiering van de studie

National Institute of Mental Health, UPMC Endowment in Geriatric Psychiatry, Taylor Family Institute for Innovative Psychiatric Research, National Center for Advancing Translational Sciences, Campbell Family Mental Health Research Institute.

Belangenconflicten van de auteurs

Twee van de negen auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben; de andere auteurs ontvingen steun van instellingen en van de farmaceutische industrie, onder meer in de vorm van medicatie; de sponsors speelden geen rol in studieopzet, gegevensverzameling, analyse, interpretatie en rapportering.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De randomisering en blinding van deze gerandomiseerde placebogecontroleerde studie is goed beschreven en correct uitgevoerd. Door tabletten met hetzelfde uitzicht te gebruiken probeerden de onderzoekers dubbele blinding te bekomen, maar of ze daar ook in slaagden, is niet verder onderzocht. De MADRS-score is een gevalideerde schaal om remissie te bepalen (6) en werd afgenomen door een geblindeerde onderzoeker. Als afkappunt koos men een score van 11, wat overeenkomt met geen depressie of met een mineure depressie. Men kwam niet aan de vooropgestelde steekproefgrootte om 20% verschil in remissie te kunnen aantonen. De analyse is uitgevoerd volgens intention to treat, maar houdt geen rekening met mogelijke confounders. Zo kan een verschil in bepaalde basiskenmerken tussen beide groepen (is de huidige depressie wel of niet het gevolg van herhal, duur van de huidige depressie, leeftijd waarop de eerste depressie zich voordeed) de resultaten vertekend hebben.

Interpretatie van de resultaten

Bij ongeveer 6 patiënten moest aripiprazol aan de behandeling toegevoegd worden om na 12 weken één extra remissie te bekomen. Deze NNT is vergelijkbaar met de resultaten van andere studies (4,5). De bereikte remissie bleek ook tijdens een bijkomende periode van 12 weken behouden. Merkwaardig is wel dat de mediane dosis aripiprazol lager was bij patiënten in remissie (7 mg met IQR 2 tot 15 mg) dan bij patiënten zonder remissie (10 mg met IQR 2 tot 15). Daarnaast was er ook een gunstig effect op de suïcidale ideatie. Dit is een belangrijke uitkomstmaat voor deze patiëntengroep met groot risico op overlijden door suïcide (7). Terwijl de cardiometabole ongewenste effecten beperkt waren, zag men wel een duidelijke toename van extrapyramidale symptomen (acathisie en parkinsonisme). De toename in acathisie bleek enerzijds geassocieerd te zijn met een toename in suïcidaliteit, maar anderzijds verdween het verschil in acathisie tussen beide groepen op het einde van de behandelingsfase.

De resultaten van deze studie kunnen we echter niet extrapoleren naar de algemene populatie. Het gaat om patiënten met een belangrijke voorgeschiedenis van depressie (eerste episode van depressie op de mediane leeftijd van 40 jaar, huidige episode van depressie houdt al mediaan 104 weken aan). Volgens de MADRS-score waren de geïncludeerde patiënten tevens slechts ‘matig’ depressief. Bovendien bleek 25% van hen geen eerdere antidepressieve behandeling gekregen te hebben. De term ‘therapieresistentie’ wordt in de context van majeure depressie slechts gebruikt nadat minstens twee voorgaande behandelingen met een eerstelijnsantidepressivum - met voldoende lange behandelingsduur en voldoende hoge dosering - gefaald hebben (8). Na het falen van één antidepressivum is het toevoegen van een niet-antidepressivum dus niet de eerstvolgende stap. Wat de interpretatie van het aantal ongewenste effecten betreft, moeten we er rekening mee houden dat het aantal 70-plussers eerder beperkt was (27%). Het symptoomprofiel van deze groep is vaak gekenmerkt door somatische en cognitieve symptomen, alsook door een hogere gevoeligheid voor extrapyramidale ongewenste effecten (met vaak verhoogd valrisico tot gevolg). Door de korte follow-up kunnen we bovendien niets besluiten op vlak van cardiovasculair risico en dyskinesie bij chronisch gebruik en weten we evenmin hoe lang de toevoeging van een antipsychoticum moet verdergezet worden.

Besluit van Minerva

Deze gerandomiseerde placebogecontroleerde studie bij patiënten ouder dan 60 jaar met therapieresistente matig ernstige majeure depressie na behandeling met een hoge dosis venlafaxine toont aan dat de toevoeging van een lage dosis aripiprazol op korte termijn de kans op remissie vergroot ten koste van een toename aan extrapyramidale ongewenste effecten zoals acathisie en parkinsonisme.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling van Domus Medica beveelt de huisarts aan om een patiënt met ernstige majeure depressie zonder respons op een eerste, voldoende lang en in adequate dosis gegeven

antidepressivum door te verwijzen naar de tweede lijn (8). Zowel vroegere studies (4,5) als deze studie tonen aan dat het toevoegen van een atypisch antipsychoticum aan de behandeling zinvol kan zijn maar gepaard gaat met een toename van ongewenste effecten, in het bijzonder van extrapyramidale verschijnselen. Zeker bij oudere patiënten met majeure depressie maakt men best de afweging of de winst opweegt tegen deze ongewenste effecten.

Referenties

1. Allard P, Gram L, Timdahl K, et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:1123-30.
2. Schatzberg A, Roose S. A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:361-70.
3. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:900-9.
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.
5. Wyckaert S. Aan antidepressiva een atypisch antipsychoticum toevoegen bij majeure depressie? *Minerva* 2010;9(9):104-5.
6. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
7. Bruce ML, Ten Have TR, Reynolds CF 3rd, et al. Reducing suicidal ideation and depressive symptoms in depressed older primary care patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1081-91.
8. Heyrman J, Declercq T, Rogiers R, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. *Huisarts Nu* 2008;37:284-317.