

Hoe nuttig is langdurig gebruik van antidepressiva bij bipolaire stoornis?

Kernboodschappen

- Gebruik van antidepressiva bij patiënten met bipolaire stoornis is controversieel. Vooral over het nut van voortgezet gebruik na remissie van de depressieve episode bestaat nog veel onduidelijkheid.
- Een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie bij patiënten met bipolaire-I-stoornis concludeert dat voortgezet gebruik van antidepressiva bovenop de basisbehandeling nieuwe stemmingsepisodes niet kan voorkomen. De kans op een nieuwe depressieve episode vermindert, maar dit gaat mogelijk ten koste van een hoger risico op een manische of hypomanische episode.
- De studie laat echter geen definitieve conclusies toe omdat ze minder deelnemers kon includeren dan voorzien en vroegtijdig stopgezet is.

Waarom is deze studie belangrijk?

- Bipolaire stoornis (vroeger manisch-depressieve stoornis genoemd) wordt gekenmerkt door terugkerende episodes van manie/hypomanie en depressie, afgewisseld met periodes met weinig of geen symptomen. De aandoening heeft een negatieve impact op het leven van de patiënt, met een belangrijk risico van zelfdoding. Patiënten die minstens één manische episode of gemengde episode (met zowel manische als depressieve symptomen) doorgemaakt hebben, beantwoorden aan de diagnose van bipolaire-I-stoornis. Bij patiënten die nog nooit een manie doormaakten maar wel een hypomanie, is er sprake van bipolaire-II-stoornis. Voor meer informatie over bipolaire stoornis en de behandeling ervan, zie de Folia van februari 2014).
- Het gebruik van antidepressiva bij bipolaire stoornis is controversieel. Antidepressiva zijn werkzaam gebleken voor depressieve periodes, maar hun effect is beperkt. Omdat ze een manische episode kunnen uitlokken in monotherapie, worden ze steeds toegevoegd aan de basisbehandeling met een stemmingsregulerend middel en/of atypisch antipsychoticum.¹
- Of antidepressiva bij bipolaire stoornis ook een meerwaarde hebben als ze verder genomen worden na remissie van de depressie, is voor het eerst onderzocht in een placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine*.¹

Opzet van de studie

- Het betreft een **dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie** bij 177 patiënten met bipolaire-I-stoornis in Canada, Zuid-Korea en India. De deelnemers waren in remissie na een recent doorgemaakte depressieve episode, waarvoor ze een antidepressivum (escitalopram of bupropion) namen in aanvulling op hun basisbehandeling met stemmingsregulerende medicatie of antipsychotica (geen verdere details). De interventiegroep (n=90) nam het antidepressivum nadien verder over 52 weken, terwijl de controlegroep (n=87) overschakelde op placebo.
- Primair eindpunt was **het optreden van een nieuwe stemmingsepisode** (depressie, manie of hypomanie, gemengd).



Om positief te scoren op het eindpunt 'stemmingsepisode' moest de patiënt minstens aan één van de volgende criteria beantwoorden: score van minstens 20 (=milde depressie) op de *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), score van minstens 16 (=milde manie) op de *Young Mania Rating Scale* (YMRS), score van minstens 4 (=matig ziek) op de *Clinical Global Impression – Severity Scale for Bipolar Disorder* (CGI-S-BD), hospitalisatie vanwege stemmingssymptomen, nood aan bijkomende medicatie vanwege stemmingssymptomen, MADRS suïcidescore van minstens 4 (suïcidale ideaties), of overlijden door suïcide.

Het optreden van een nieuwe depressieve episode en het optreden van een nieuwe manische of hypomanische episode waren de voornaamste secundaire eindpunten. Er werd ook een subgroepanalyse uitgevoerd volgens het type antidepressivum. Alle analyses gebeurden volgens het

intention-to-treat principe.

Resultaten in het kort

- 23% van de 178 patiënten viel voortijdig uit de studie, 28% in de groep die verder antidepressiva nam versus 18% in de placebogroep (geen statistische toets en geen informatie over de reden van uitval).
- Werkzaamheid:
 - Primair eindpunt: Na 52 weken had 31% van de patiënten die verder antidepressiva kregen, een nieuwe stemmingsepisode doorgemaakt. Dat percentage lag numeriek lager dan 46% bij de patiënten die overschakelden op placebo, maar het verschil was niet statistisch significant (hazard ratio 0,68; 95% CI 0,43 tot 1,10).
 - Secundaire eindpunten:
 - Een nieuwe depressieve episode trad op bij 17% van de patiënten die verder antidepressiva namen, versus bij 40% in de placebogroep, met een statistisch significant verschil ten voordele van de eerste groep (hazard ratio 0,43; 95% BI 0,25 tot 0,75). De kans om een jaar vrij te blijven van een depressieve episode bedroeg 72% bij een voortgezette behandeling versus 53% bij placebo.
 - Een nieuwe manische of hypomanische episode trad op bij 12% van de patiënten die verder antidepressiva namen, versus bij 6% in de placebogroep. Het verschil tussen beide groepen was niet statistisch significant (hazard ratio 2,28; 95% BI 0,86 tot 6,08). De kans om een jaar vrij te blijven van een manische of hypomanische episode bedroeg 81% bij voortgezette behandeling versus 92% in de placebogroep.
- Veiligheid (geen statistische toets): 63% van de patiënten in de groep die verder antidepressiva nam versus 68% in de placebogroep rapporteerde minstens 1 ongewenst effect. Een klinisch relevante gewichtstoename ($\geq 7\%$ toename) trad op bij 14% van de groep die verder antidepressiva nam versus bij 7% in de placebogroep; geheugenstoornissen bij 16% versus 8%. Ernstige ongewenste effecten kwamen niet voor.
- Geen enkele patiënt pleegde suïcide of ondernam een suïcidepoging. Bij één patiënt die het antidepressivum stopte, trad wel een verslechtering op van de suïcidale ideaties.
- Voortgezette behandeling met escitalopram ging bij 16% van de patiënten gepaard met een manische of hypomanische episode versus bij 5% van de patiënten die overschakelden op placebo. Een depressieve episode trad op bij respectievelijk 16% en 35%. Met bupropion vertoonden 6% in beide groepen een manische of hypomanische episode en respectievelijk 17% en 50% een depressieve episode. De studie had echter niet genoeg power voor een subgroepanalyse volgens het type antidepressivum, zodat deze resultaten enkel als beschrijvend mogen beschouwd worden.

Beperkingen van de studie

- De studie is vroegtijdig gestopt vanwege problemen met de rekrutering door COVID-19 en het wegvallen van sponsoring, waardoor het beoogde aantal patiënten niet bereikt werd. Daarnaast kwamen de meeste deelnemers uit India (86%) en kregen alle patiënten escitalopram of bupropion, wat de generaliseerbaarheid van de bevindingen beperkt.
- De onderzoekers gaven geen details over de dosering van de antidepressiva en stemmingsregulerende medicatie, ook niet over het type stemmingsregulerende medicatie. In hun reactie op een kritische commentaar daarover vermeldden ze wel dat alle patiënten stabiele, therapeutische doseringen namen.²
- De groep die overschakelde op placebo, bouwde het antidepressivum af over twee weken, wat erg snel is vergeleken met de huidige adviezen rond afbouw. Mogelijk zijn bij sommige patiënten de onttrekkingsverschijnselen kort na de afbouw verkeerdelijk geïnterpreteerd als een nieuwe depressieve episode.

Commentaar van het BCFI

- Deze studie vindt geen overtuigend voordeel van voortgezet gebruik van antidepressiva bij bipolaire I-stoornis ter preventie van nieuwe stemmingsepisodes. De kans op een nieuwe depressieve episode vermindert, maar mogelijk gaat dit ten koste van een hoger risico op een manische of hypomanische

episode.

- Door problemen met de rekrutering namen minder patiënten dan beoogd deel aan de studie, zodat geen definitieve conclusies kunnen getrokken worden. De bevindingen liggen wel in lijn met de huidige adviezen over het gebruik van antidepressiva bij bipolaire-I-stoornis: indien een depressieve episode onvoldoende verbetert met een stemmingsregulerende behandeling (zie 10.3.8. Middelen bij bipolaire stoornissen), kan een antidepressivum toegevoegd worden, maar het verder zetten van de behandeling wordt over het algemeen niet aanbevolen vanwege het verhoogd risico op een manie of hypomanie.³
- Artsen kunnen de studieresultaten aangrijpen voor een gesprek bij sommige stabiele patiënten met bipolaire-I-stoornis die in remissie zijn maar nog steeds antidepressiva nemen. Bij hen kan geopperd worden om de behandeling traag te proberen afbouwen, mits de nodige waakzaamheid voor recidieven.⁴ Meer informatie over hoe antidepressiva afbouwen vind je in deFolia van januari 2024 , of volg de e-learning “Afbouwen van antidepressiva” van december 2024.

Bronnen

1 Yatham LN, Arumugham SS, Kesavan M, et al. Duration of adjunctive antidepressant maintenance in bipolar I depression. *N Engl J Med* 2023;389:430-40. DOI: 10.1056/NEJMoa2300184

2 Nóbrega G, Vasconcelos MM, Bisol LW. Adjunctive antidepressant maintenance in bipolar I depression. Correspondence. *N Engl J Med* 2023;389:2305-2307. DOI: 10.1056/NEJMc2310280

3 <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/488/management-approach>

4 Byrne PR. Continuing adjunctive antidepressants after remission in patients with bipolar depression. *NEJM Journal Watch* 2023, August 8.

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.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.