

Focus

## Hoe beïnvloeden antidepressiva de cardiometabole gezondheid?

Het is al langer gekend dat sommige antidepressiva cardiometabole parameters zoals gewicht, bloeddruk en hartfrequentie kunnen beïnvloeden en dit niet altijd op dezelfde manier doen. Een grote netwerkmeta-analyse in *The Lancet* tracht de verschillen tussen antidepressiva meer systematisch in kaart te brengen en toont welke middelen al vroeg in de behandeling meetbare cardiometabole veranderingen veroorzaken.

### Kernboodschappen

- Een netwerkmeta-analyse van RCT's vindt dat antidepressiva aanzienlijk kunnen verschillen in hun effect op cardiometabole parameters zoals lichaamsgewicht, hartfrequentie en bloeddruk tijdens de acute behandelingsfase.
- De auteurs stellen dat de keuze van een antidepressivum geval per geval moet gemaakt worden, rekening houdend met het profiel en voorkeuren van de patiënt.
- **Commentaar van het BCFI:** Deze netwerkmeta-analyse laat geen definitieve conclusies toe over verschillen tussen antidepressiva onderling op het vlak van cardiometabole effecten, door de inherente tekortkomingen van RCT's om ongewenste effecten te detecteren. De resultaten suggereren dat sommige antidepressiva op korte termijn cardiometabole parameters zoals bloeddruk en hartfrequentie nadelig beïnvloeden. De bevindingen geven echter geen antwoord op de belangrijkste vraag voor de praktijk: houden deze effecten ook aan bij langdurig gebruik? Antidepressiva worden immers over langere periodes genomen en enkel aanhoudende cardiometabole effecten hebben gevolgen voor de gezondheid van de patiënt.

### Waarom is deze studie belangrijk?

Dat antidepressiva fysiologische processen in het lichaam kunnen beïnvloeden, is al langer geweten. De mate waarin antidepressiva onderling verschillen in hun effect op deze processen, is echter nog onvoldoende gekend.

De auteurs van een grootschalige netwerkmeta-analyse<sup>1</sup> gingen na wat het effect is van antidepressiva op maar liefst 15 verschillende fysiologische parameters, waarvan de meeste cardiometabole effecten betroffen: gewicht, bloeddruk, hartfrequentie, lipiden, leverenzymen, elektrolyten en QTc interval. Ze gebruikten daarbij gegevens uit bijna 170 gerandomiseerde studies.

### Opzet van de studie

Het betreft een netwerkmeta-analyse van enkel- of dubbelblinde RCT's over acute behandeling met antidepressiva toegediend bij volwassenen in monotherapie. Studies bij patiënten met de volgende aandoeningen kwamen in aanmerking: depressie, angststoornis, bipolaire stoornis, slaapstoornis, schizofrenie, gedragsverslaving, fibromyalgie.

De onderzoekers verzamelden informatie over de volgende fysiologische parameters: verandering in lichaamsgewicht, hartfrequentie, systolische en diastolische bloeddruk, QTc interval, glucose, totaal cholesterol, natrium, kalium, ureum, ALT, AST, ALP, creatinine, bilirubine.

Naast de mate waarin antidepressiva deze parameters beïnvloeden is ook de sterkte en de zekerheid van de beschikbare evidentie nagegaan. We bespreken alleen de bevindingen waarvoor sterke evidentie (*strong evidence*) gevonden is, met minstens matige zekerheid van bewijs (*moderate certainty of evidence*).

De onderzoekers gingen ook na of het effect op de fysiologische parameters varieerde volgens leeftijd, geslacht en lichaamsgewicht bij aanvang van de studie.

### Resultaten in het kort

De onderzoekers includeerden 168 RCT's over antidepressiva met in totaal 58 534 deelnemers (gemiddelde leeftijd 45 jaar, 62% vrouwen). De studieduur bedroeg mediaan acht weken (range 3-12 weken). De meeste studies waren uitgevoerd bij patiënten met depressie.

Het betreft 151 gepubliceerde studies en 17 FDA-studierapporten: 120 over majeure depressie, 24 over angststoornis, 2 over obsessief-convulsieve stoornis, 2 over bipolaire stoornis en 3 over fibromyalgie.

Voor dertig verschillende moleculen zijn fysiologische parameters gerapporteerd, met de meeste gegevens (in die volgorde) voor fluoxetine, venlafaxine, duloxetine, paroxetine, en amitriptyline.

Antidepressiva opgenomen in de review (aantal studies): agomelatine (N=2), amitriptyline (N=20), bupropion (N=3), citalopram (N=5), clomipramine (N=3), desipramine (N=1), desvenlafaxine (N=11), doxepine (N=3), duloxetine (N=27), escitalopram (N=9), fluoxetine (N=32), fluvoxamine (N=7), imipramine (N=15), levomilnacipran (N=6), maprotiline (N=3), mianserine (N=2), milnacipran (N=3), mirtazapine (N=10), moclobemide (N=4), nortriptyline (N=4), paroxetine (N=27), fenelzine (N=1), reboxetine (N=5), selegiline (N=1), sertraline (N=14), trazodon (N=4), trimipramine (N=3), venlafaxine (N=31), vilazodon (N=6), en vortioxetine (N=2)

N.B. Er zijn studies geïnccludeerd over alle in België gecommmercialiseerde antidepressiva, behalve over het TCA dosulepine.

**Lichaamsgewicht:** Dit is het meest gerapporteerde eindpunt (116 studies, 27 moleculen). Er is sterke evidentie en matige zekerheid van bewijs voor:

- **gewichtsverlies** met de SSRI's citalopram, fluoxetine, paroxetine en sertraline (gemiddeld - 0,81 tot - 0,35 kg), met de SNRI's duloxetine, venlafaxine, desvenlafaxine en levomilnacipran (- 0,77 tot - 0,63 kg, de laatste twee zijn niet gecommmercialiseerd in België), met bupropion (- 0,79 kg) en met moclobemide (- 0,96 kg).
- **gewichtstoename** met de TCA's amitriptyline (+ 1,6 kg) en maprotiline (+ 1,82 kg), fluvoxamine (+ 0,96 kg), milnacipran (+ 1,16 kg, niet gecommmercialiseerd in België), mianserine (+ 1,15 kg) en mirtazapine (+ 0,87 kg).

**Hartfrequentie** (80 studies, 24 moleculen): Er is sterke evidentie en matige zekerheid van bewijs voor:

- **toename** van de hartfrequentie met TCA's (tussen + 9 en + 14 slagen/min.), de SNRI's (+ 2 tot + 8 slagen/min.) en reboxetine (+ 6 slagen/min.).
- **daling** van de hartfrequentie met fluvoxamine (- 8 slagen/min.) en met moclobemide (- 4 slagen/min.).

**Bloeddruk** systolisch (73 studies, 24 moleculen) en diastolisch (75 studies, 23 moleculen): Er is sterke evidentie en matige zekerheid van bewijs voor:

- **toename van de systolische bloeddruk** met de TCA's amitriptyline en imipramine en met de SNRI's, met de grootste stijging voor amitriptyline (+ 4,86 mmHg).
- **toename van de diastolische bloeddruk** met de TCA's imipramine en maprotiline en met de SNRI's, met de grootste stijging voor maprotiline (+ 7,18 mmHg).

**Cholesterol** (21 studies, 8 moleculen) en **glucose** (14 studies, 10 moleculen): Er is sterke evidentie en matige zekerheid van bewijs voor:

- **toename van het totaal cholesterol** met paroxetine, venlafaxine, desvenlafaxine en duloxetine, met de grootste stijging voor desvenlafaxine (+ 0,27 mmol/L).
- **toename van de glucose** met duloxetine (+ 0,30 mmol/L).

**QTc (29 studies, 15 moleculen):** Voor geen enkel antidepressivum waarvoor deze parameter gerapporteerd wordt, is er sterke evidentie dat het QT-interval erdoor verlengd wordt.

**Elektrolyten, lever- en nierfunctie:** Een vijftiental studies met 8 tot 11 verschillende antidepressiva (vrijwel uitsluitend nieuwere moleculen) rapporteren gegevens. Er is sterke evidentie en matige zekerheid van bewijs voor:

- **toename van de leverenzymen ALT en AST** met de SNRI's, variërend van + 1,43 tot + 2,20 voor ALT en + 1,27 tot + 2,08 voor AST (geen gegevens over TCA's)

- **toename van ALP, ook bekend als alkalische fosfatase**, met de meeste onderzochte moleculen, variërend van + 2,96 met paroxetine tot + 13,19 met reboxetine.
- **daling van de natriumconcentraties** met duloxetine (- 0,82) en venlafaxine (- 0,71).

Voor geen enkel antidepressivum is er sterke evidentie van een klinisch relevant effect op **bilirubine, kalium, ureum en creatinine**.

Een sensitiviteitsanalyse die zich beperkt tot de studies bij **patiënten met depressie** geeft vergelijkbare resultaten.

Een hoger lichaamsgewicht bij de start van de behandeling gaat gepaard met een sterkere stijging van de systolische bloeddruk en van de leverenzymen. Een hogere leeftijd bij studieaanvang gaat gepaard met een sterkere stijging van de glucose. Er is geen evidentie dat antidepressiva andere fysiologische effecten vertonen bij mannen dan bij vrouwen.

## Beperkingen van de studie

De resultaten zijn uitsluitend gebaseerd op RCT's die niet opgezet zijn om ongewenste effecten te bestuderen. RCT's includeren kleinere patiëntaantallen en zijn typisch uitgevoerd bij jongere, fysiek gezondere patiënten. Dit kan leiden tot onderschatting van bepaalde risico's, zoals QTc-verlenging of klinisch relevante hyponatriëmie. Vaak ontbreekt ook informatie over fysiologische gegevens of zijn de gegevens niet systematisch verzameld. Zelfs voor de meest gerapporteerde parameter gewichtsverandering is in bijna een op drie studies geen informatie voorhanden. Vooral de cijfers over metabole parameters, elektrolyten, lever- en nierfunctie zijn schaars, zodat zeker die met de nodige voorzichtigheid moeten bekeken worden. Bovendien gaan de geïnccludeerde studies uitsluitend over monotherapie, terwijl in de klinische praktijk polyfarmacie vaak voorkomt. Dit alles verklaart volgens de auteurs mogelijk de discrepantie met bevindingen uit observationele studies, die vaak hogere risico's voor deze parameters vaststellen.

De auteurs vermelden gemiddelde veranderingen, maar die laten niet toe om het risico te voorspellen voor een individuele patiënt. Ze erkennen dat voor sommige parameters het overschrijden van een drempelwaarde (vb. QTc > 500 ms) een beter beeld zou kunnen geven, maar dergelijke informatie bleek vaak te ontbreken in de studies.

Andere belangrijke ongewenste effecten van antidepressiva, zoals seksuele disfunctie, emotionele afvlakking en gastro-intestinale bijwerkingen, zijn niet onderzocht in deze meta-analyse, hoewel die vaak mee bepalend zijn voor de therapietrouw.

De onderzoekers doen geen uitspraken over de vergelijking van antidepressiva onderling, wat nog meer nuttige informatie zou kunnen opleveren voor de praktijk.

## Commentaar van het BCFI

Deze netwerkmeta-analyse van RCT's komt tot de conclusie dat de fysiologische ongewenste effecten van antidepressiva tijdens de acute behandelingsfase sterk kunnen uiteenlopen. Volgens de auteurs vertonen de resultaten het belang van een behandeling op maat, die rekening houdt met het profiel en de persoonlijke voorkeuren van de patiënt.

Tegelijk erkennen de auteurs dat de geïnccludeerde RCT's niet opgezet zijn om fysiologische ongewenste effecten op te volgen en tekortkomingen vertonen in het rapporteren ervan. Dat de netwerkmeta-analyse voor sommige antidepressiva geen effect vond op de cardiometabole parameters, betekent niet noodzakelijk dat er geen effect is, gezien de tekortkomingen van de studies. Vooral de gegevens over de metabole parameters zijn te beperkt om er conclusies uit te trekken. Bovendien zeggen de cijfers alleen iets over acute behandeling, en niets over de belangrijkste vraag voor de praktijk: houden de effecten ook aan bij langdurig gebruik? Antidepressiva worden immers over langere periodes genomen en enkel aanhoudende cardiometabole effecten hebben gevolgen voor de gezondheid van de patiënt.

Deze netwerkmeta-analyse geeft evenmin zicht op mogelijk zeldzamere fysiologische ongewenste effecten, op risicofactoren of op de incidenties bij risicopatiënten. Om daarover gegevens te verzamelen, moeten we beroep doen op post-marketingonderzoek (meestal spontane meldingen en observationele studies, zelden RCT's met specifieke veiligheidseindpunten). Een voorbeeld is de detectie van een risico van QT-verlenging en *torsades de pointes* voor citalopram en escitalopram.

De Belgische richtlijn Depressie bij volwassenen<sup>2</sup> beveelt aan om in de eerste lijn te kiezen voor een SSRI of TCA. De keuze tussen SSRI en TCA wordt gemaakt op basis van te vermijden ongewenste effecten, mogelijke interacties met andere geneesmiddelen, comorbiditeit, voorgeschiedenis van de patiënt, ervaring van de arts met het gebruikte antidepressivum,

eventuele toxiciteit van dit product en de kostprijs ervan.

## Bronnen

- 1 Pillinger T, Arumham A, McCutcheon RA, et al. The effects of antidepressants on cardiometabolic and other physiological parameters: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. Published online October 21, 2025 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01293-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01293-0)
- 2 Belgische richtlijn "Depressie bij volwassenen". <https://ebpnet.be/nl/ebsources/1219> (laatst bijgewerkt op 25/02/2017).

## 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  
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.