

Dosisverhoging van SSRI's bij depressie; niet aan te bevelen in richtlijnen¹

H.G. RUHÉ, J. BOOIJ, H.C. VAN WEERT, J.B. REITSMA, E.J. FRANSSEN, M.C. MICHEL, A.H. SCHENE

ACHTERGROND In de behandeling van depressie wordt bij onvoldoende verbetering op een standaarddosering van een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) in verschillende richtlijnen dosisverhoging aanbevolen. Uit een systematisch literatuuroverzicht bleek dat vanwege methodologische tekortkomingen onzekerheid bestaat over de werkzaamheid van dosisverhoging van SSRI's.

DOEL Samenvatten van de stand van zaken over dosisverhoging bij SSRI's en verrichten van gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek.

METHODE Samenvatten van Engelstalige publicaties over een systematisch literatuuroverzicht van eerdere dosisverhogingsstudies met SSRI's bij patiënten met een depressie en verrichten van een nieuwe, dubbelblind gerandomiseerde dosisverhogingsstudie met paroxetine. Met een ¹²³I-β-CIT-SPECT-studie werd bij een subgroep van de patiënten in de dosisverhogingsstudie de bezetting van serotoninetransporters door paroxetine gemeten. Dit leverde gecombineerde klinische en farmacologische uitkomstmaten.

RESULTATEN Uit de dosisverhogingsstudie bleek dat dosisverhoging van paroxetine bij depressie niet werkzaam is, maar wel meer bijwerkingen gaf. De bezettingsgraad van de serotoninetransporters nam bij hogere doseringen niet significant toe, ondanks significante stijging van de bloedspiegel van paroxetine.

CONCLUSIE Bij patiënten met een unipolaire depressie, met onvoldoende klinische verbetering op een standaarddosering van een SSRI, leidt dosisverhoging niet tot een hogere respons of remissiekans. De farmacologische verklaring hiervoor is dat de bezetting van serotoninetransporters niet toeneemt door dosisverhoging van SSRI's.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)9, 615-625]

TREFWOORDEN dosisverhoging, serotoninetransporter, SPECT, SSRI, unipolaire depressie

Bij de behandeling van unipolaire depressie worden de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) meestal als geneesmiddelen van eerste keus gebruikt. Helaas geven deze middelen slechts bij 30-50% van de patiënten een voldoende klinische verbetering, aangeduid als remissie. Derhalve zijn vervolgstراتيجiën vaak nodig (Marwijk e.a.

2003; Richtlijn Depressie 2005). Naast het switchen van soort/type antidepressivum (Ruhé e.a. 2006b) bevelen de meeste richtlijnen, veelal als eerste optie, dosisverhoging aan. Hoewel een individuele patiënt na dosisverhoging een verbetering kan ervaren, zou dit ook het gevolg kunnen zijn van het langer doorgebruiken van het antidepressi-

vum of louter van het natuurlijk beloop van depressie (Bschor & Baethge 2010; Quitkin e.a. 2003).

Als onderdeel van een richtlijnproject uitgevoerd in het Academisch Medisch Centrum Amsterdam voerden wij een systematisch literatuuronderzoek uit gericht op alle dosisverhogingsstudies bij onvoldoende klinische respons op SSRI's bij unipolaire depressie (Ruhé e.a. 2006a). Met een zoekstrategie in Medline, EMBASE, CINAHL en PsycINFO identificeerden wij 7 gerandomiseerde gecontroleerde studies en 3 meta-analyses/beschouwingen. In deze 7 gerandomiseerde studies onderzocht men dosisverhoging op uiteenlopende tijdstippen na de start van een SSRI in standaarddosering. In 4 studies verhoogde men de standaarddosering na 3 weken, te weten fluoxetine (Dornseif e.a. 1989; Schweizer e.a. 1990), paroxetine (Benkert e.a. 1997) of sertraline (Schweizer e.a. 2001), in 1 met sertraline (Licht & Qvitzau 2002) na 6 weken, en in 2 met fluoxetine (Fava e.a. 1994; 2002) na 8 weken. De dosisverhogingsstudies na 8 weken hadden geen placeboverhogingsconditie, maar in deze studies werd vergeleken met het toevoegen van lithium of desipramine. In de dosisverhogingsstudie na 6 weken vergeleek men dosisverhoging van sertraline met placeboverhoging en toevoeging van mianserine, echter in dit onderzoek vond een merkwaardige eerste dosisverhoging (sertraline 50 mg/dag naar 100 mg/dag) plaats, 2 weken voor de randomisatie (Licht & Qvitzau 2002).

Dosisverhoging van SSRI's in de eerste 4 weken van de behandeling bleek niet effectief (Benkert e.a. 1997; Dornseif e.a. 1989; Schweizer e.a. 1990; 2001). De dosisverhoging van sertraline na 6 weken behandeling met een standaarddosering leek zelfs minder effectief dan het ongewijzigd doorgebruiken van de oorspronkelijke dosering (Licht & Qvitzau 2002). In geen van de onderzoeken meldden auteurs of er sprake was van selectieve, vroege uitval in de daadwerkelijke dosisverhogingsgroepen, bijvoorbeeld door (te) snel de dosering te verhogen, hetgeen een mogelijk effect van dosisverhoging zou kunnen maskeren (Baker e.a.

2003). Dosisverhoging ging in alle studies gepaard met een toename van bijwerkingen, zonder dat patiënten de behandeling vanwege deze bijwerkingen vaker staakten dan bij een placeboverhoging. Aangezien het effect van antidepressiva 3-6 weken op zich kan laten wachten, is een mogelijke verklaring voor de gerapporteerde ineffectiviteit dat studies de dosering te vroeg verhoogden, waardoor het alsnog verbeteren van 'late responders' de verschillen tussen de onderzoekscondities mogelijk verminderde. De drie meta-analyses/beschouwingen bevatten niet alle genoemde gerandomiseerde onderzoeken (Baker e.a. 2003; Bollini e.a. 1999; Corruble & Guelfi 2000). Samenvattend: ons literatuuronderzoek toonde dat vanwege methodologische tekortkomingen onzekerheid bleef bestaan over de werkzaamheid van dosisverhoging van SSRI's.

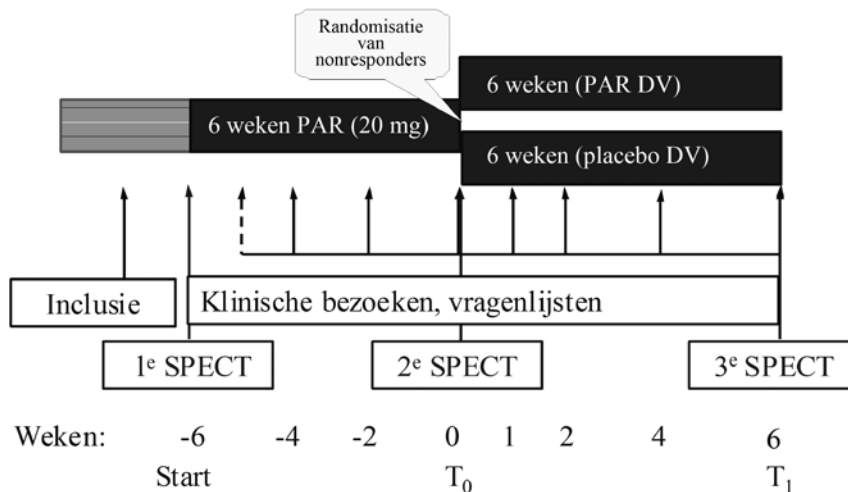
PROBLEEMSTELLING

Hoe sterk is de wetenschappelijke onderbouwing om de dosering van een SSRI te verhogen indien een depressieve patiënt niet verbetert na 4 tot 6 weken behandeling met een standaarddosering van een SSRI?

METHODE

Met de methodologische tekortkomingen van eerdere dosisverhogingsstudies bij SSRI's uit het literatuuroverzicht in gedachten, ontwierpen wij een nieuwe, dubbelblinde, gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT). Patiënten die na 6 weken behandeling met de SSRI paroxetine (20 mg/dag) niet reageerden (relatieve daling op de Hamilton-depressieschaal ($HDRS_{17}$) < 50%), kregen gedurende de volgende 6 weken óf een echte dosisverhoging óf een placeboverhoging (figuur 1) (Ruhé e.a. 2009a). Op geleide van de bijwerkingen vond elke 5-7 dagen dosisverhoging met capsules van 10 mg paroxetine/placebo plaats, totdat hetzij 50 mg/dag werd bereikt (1 tablet + 3 capsules), hetzij bijwerkingen verdere verhoging verhinderden.

FIGUUR 1 Schematische weergave van de studieopzet en meetmomenten in de DELPHI-studie; DELPHI = Dose-escalation legitimate? Pharmacology and imaging studies in depression, DV = dosisverhoging, PAR = paroxetine, SPECT = single photonemissiecomputertomografie



Inclusiecriteria waren: leeftijd 18-70 jaar, een HDRS₁₇-score > 18 en - voor de huidige depressieve episode - niet meer dan één eerdere behandeling met een antidepressivum. Exlusiecriteria waren: een bipolaire of psychotische stoornis, ernstige suïcidaliteit, zwangerschap of zwangerschapswens, cognitieve neurologische aandoeningen en primaire angststoornissen of middelenaafhankelijkheid. Depressie werd vastgesteld met een gestructureerd interview (SCID). Therapietrouw werd vastgesteld met het navragen en -tellen van de tabletten/capsules.

Omdat ons literatuuronderzoek ook twijfel oproep over het concept van dosis-responsrelaties bij SSRI's, breidden wij de RCT uit met een meting van de 'bezetting' door paroxetine van het primaire aangrijpingspunt van SSRI's: de serotoninetransporter (SERT). Bij een subgroep van patiënten (25-55 jaar), die bij aanvang van het onderzoek (≥ 4 weken) medicatievrij was, bepaalden wij de 'bezettingsgraad' van de SERT (relatief ten opzichte van de beginsituatie, de scanopname toen patiënten nog geen medicatie gebruikten) met behulp van single photonemissiecomputertomografie (SPECT)-scans (De Win e.a. 2005), alsmede de serumconcentratie paroxetine (PSC; figuur 1). Daarbij werd de radioligand met

jodium-123 gelabeld 2 β -carbo-methoxy-3 β -(4-iodofenyl)tropaan (¹²³I- β -CIT) gebruikt. Wij kwantificeerden de bezetting in het 'midbrain' (hersenslam) en diëncefalon (thalamus en hypothalamus); beide hersenregio's met een hoge SERT-dichtheid.

Als uitkomstmaten werden HDRS₁₇-scores, Inventory for Depressive Symptoms (IDS-SR)-scores, respons ($\geq 50\%$ daling van de HDRS₁₇-score voor behandeling), remissie (HDRS₁₇ ≤ 7) en SERT-bezettingsgraad op T_1 gehanteerd. Nadat het beoogde aantal deelnemers voor de neuroimagingstudie was geïncludeerd ($n > 50$), voerden wij een interimanalyse uit. Daarbij waren de a priori vastgestelde afkappunten voor het staken: $p < 0,0026$ voor superioriteit en $p > 0,50$ voor futiliteit (O'Brien & Fleming 1979). Gegevens werden geblindeerd voor behandelconditie, op basis van intention to treat (ITT) met last observation carried forward (LOCF) geanalyseerd.

RESULTATEN

Verloop van de studie

Van 278 aangemelde patiënten startten 107 patiënten (leeftijd 43,8 (SD 9,8) jaar) de behandeling met paroxetine; 27 patiënten verschenen niet

op een afspraak, 88 voldeden niet aan de inclusiecriteria en 56 weigerden deelname. Na 6 weken waren 27/107 (25,2%) patiënten responder, 20 patiënten vielen uit. Uiteindelijk werden 60 patiënten gerandomiseerd, van wie bij 32 SPECT-scans werden gemaakt (tabel 1). In totaal voltooiden 51 patiënten de 6 weken follow-up, bij 57 patiënten verkregen wij ten minste één HDRS₁₇-meting na de randomisatie.

Klinische uitkomsten

Bij patiënten bij wie de dosering paroxetine

of placebo verhoogd werd, was er geen significant verschil in afname op de depressiematen (tabel 2). Ook wanneer de verschillende meetmomenten gedurende de dosisverhogingsfase in één model werden vergeleken, waren er geen verschillen tussen de groepen (HDRS₆-subschaal en IDS-SR₃₀-scores; mixed modelanalyse $p = 0,880$ en $p = 0,213$, respectievelijk; figuur 2). Er was geen verschil in het aantal toegevoegde capsules tussen de behandelgroepen (χ^2 ; $p = 0,639$). De therapietrouw was in beide groepen vergelijkbaar (exacte toets van Fisher; $p = 0,492$). Patiënten met de dosisverhoging van placebo (8/30; 26,7%) staakten de behandeling

TABEL 1 Kenmerken van gerandomiseerde patiënten die geen respons vertoonden na 6 weken paroxetine 20 mg/dag

	Alle patiënten (n = 60)		SPECT-subgroep (n = 32)	
	Paroxetine-DV (n = 30)	Placebo-DV (n = 30)	Paroxetine-DV (n = 16)	Placebo-DV (n = 16)
Leeftijd bij begin behandeling in jaren (SD)	41,9 (9,1)	42,9 (10,3)	42,5 (7,7)	40,4 (7,7)
Aantal vrouwen (%)	21 (70,0)	19 (63,3)	11 (68,8)	10 (62,5)
Depressiekenmerken (SD)				
HDRS ₁₇ bij begin behandeling	24,5 (4,7)	25,5 (5,0)	25,6 (5,0)	24,4 (4,6)
HDRS ₁₇ (T ₀)*	20,1 (6,6)	21,0 (5,9)	21,3 (7,4)	19,3 (5,1)
HDRS ₆ subschaal (T ₀)*	10,0 (3,0)	10,5 (3,1)	10,4 (3,6)	10,1 (2,9)
IDS-SR ₃₀ (T ₀)*	38,1 (12,3)	40,8 (12,2)	40,3 (14,6)	39,9 (11,8)
Aantal depressieve episodes (SD)	1,6 (0,8)	1,7 (1,8)	1,6 (0,8)	2,3 (2,4)
Aantal medicatienaïeve patiënten (%)	24 (80,0)	19 (63,3)	14 (87,5) [†]	8 (50,0)**
Duur huidige episode: n (%)				
< 5 maanden	9 (30,0)	5 (16,7)	7 (43,8)	3 (18,8)
5 maanden-2 jaar	19 (63,3)	22 (73,3)	7 (43,8)	11 (68,8)
> 2 jaar (chronische depressie)	2 (6,7)	3 (10,0)	2 (12,5)	2 (12,5)
Aantal patiënten met comorbiditeit (%)				
Angststoornis	5 (16,7)	7 (23,3)	0	4 (25,0)
Dysthymie	2 (6,7)	0	1 (6,3)	0
Middelenmisbruik/-afhankelijkheid***	2 (6,7)	1 (3,3)	1 (6,3)	0
SERT-dichtheid volgens aanvangsscan				
(BP _{ND})(SD)	-	-	0,553 (0,119)	0,657 (0,217)
Midbrain	-	-	1,157 (0,226)	1,134 (0,247)
Diëncefalon				
SERT-bezettingsgraad (% van BP _{ND} t.o.v. aanvangsscan)(SD)* ****				
Midbrain	-	-	73,7 (17,1)	82,2 (18,5)
Diëncefalon	-	-	63,8 (15,4)	70,3 (12,1)

Aantallen geven gemiddelden (SD) weer, tenzij anders aangegeven.

*Ten tijde van de randomisatie.

Statistisch significant verschil tussen condities bij SPECT-patiënten.*Inclusief alcohol, cannabis en benzodiazepinen.

****n = 29; exclusief 3 patiënten die vermoedelijk niet therapietrouw waren bij T₀ (PSC < 5 µg/l).

BP_{ND} = Bindingspotentieel (non-displaceable); DV = dosisverhoging; PSC = paroxetineserumconcentratie.

TABEL 2

Depressie-uitkomstmaten na 6 weken dosisverhoging (DV)

	Alle patiënten (n = 57)			SPECT-subgroep (n = 32)		
	Paroxetine-DV (n = 30)	Placebo-DV (n = 27)	p	Paroxetine-DV (n = 16)	Placebo-DV (n = 16)	p
Dosering in mg/dag (SEM)	46,7 (1,00)	Nvt	-	46,9 (1,20)	Nvt	-
HDRS ₁₇ (SEM)	16,1 (1,22)	15,3 (1,28)	0,650	15,8 (1,39)	14,5 (1,39)	0,519
HDRS ₆ -subschaal (SEM)	7,5 (0,61)	7,5 (0,64)	1,000	7,6 (0,69)	7,4 (0,69)	0,868
Aantal met respons* (%)	10 (33,3)	10 (37,0)	0,788	4 (25,0)	8 (50%)	0,273
Aantal in remissie**† (%)	4 (13,3)	2 (7,4)	0,673	1 (6,3)	2 (12,5)	1,000
IDS-SR ₃₀ (SEM)***‡	34,8 (1,83)	32,5 (2,05)	0,406	39,2 (2,38)	32,0 (2,38)	0,042

Scores bij het eindpunt van de studie, gebaseerd op intention to treat met last observation carried forward-analyse bij eerdere uitval. Aantallen geven gemiddelden (SEM) weer, gecorrigeerd voor de gemiddelde scores bij randomisatie (T₀) (covariantanalyse).

*≥ 50% daling in HDRS₁₇, met score bij aanvang (-6 weken) als referentie; exacte toets van Fisher.

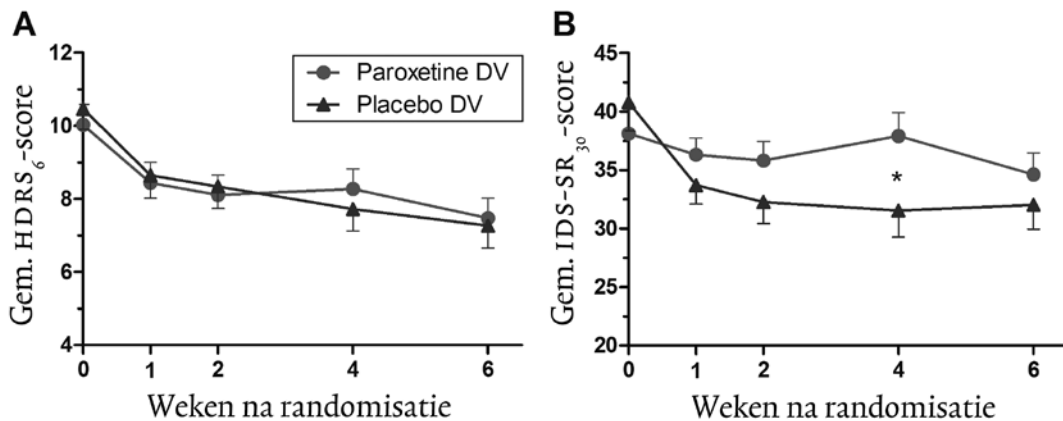
**HDRS₁₇ ≤ 7; exacte toets van Fisher.

vaker dan de patiënten bij de dosis van de paroxetine verhoogd werd (1/30; 3,3%; exacte toets van Fisher; p = 0,026), maar de oorzaak hiervan kon niet nader gespecificeerd worden. Dosisverhoging van paroxetine ging gepaard met significant meer bijwerkingen dan placeboverhoging. Deze betroffen: transpireren, libidoverlies, eetlustvermindering, tremor, slaapproblemen en urineretentie.

Bezetting van de SERT door paroxetine

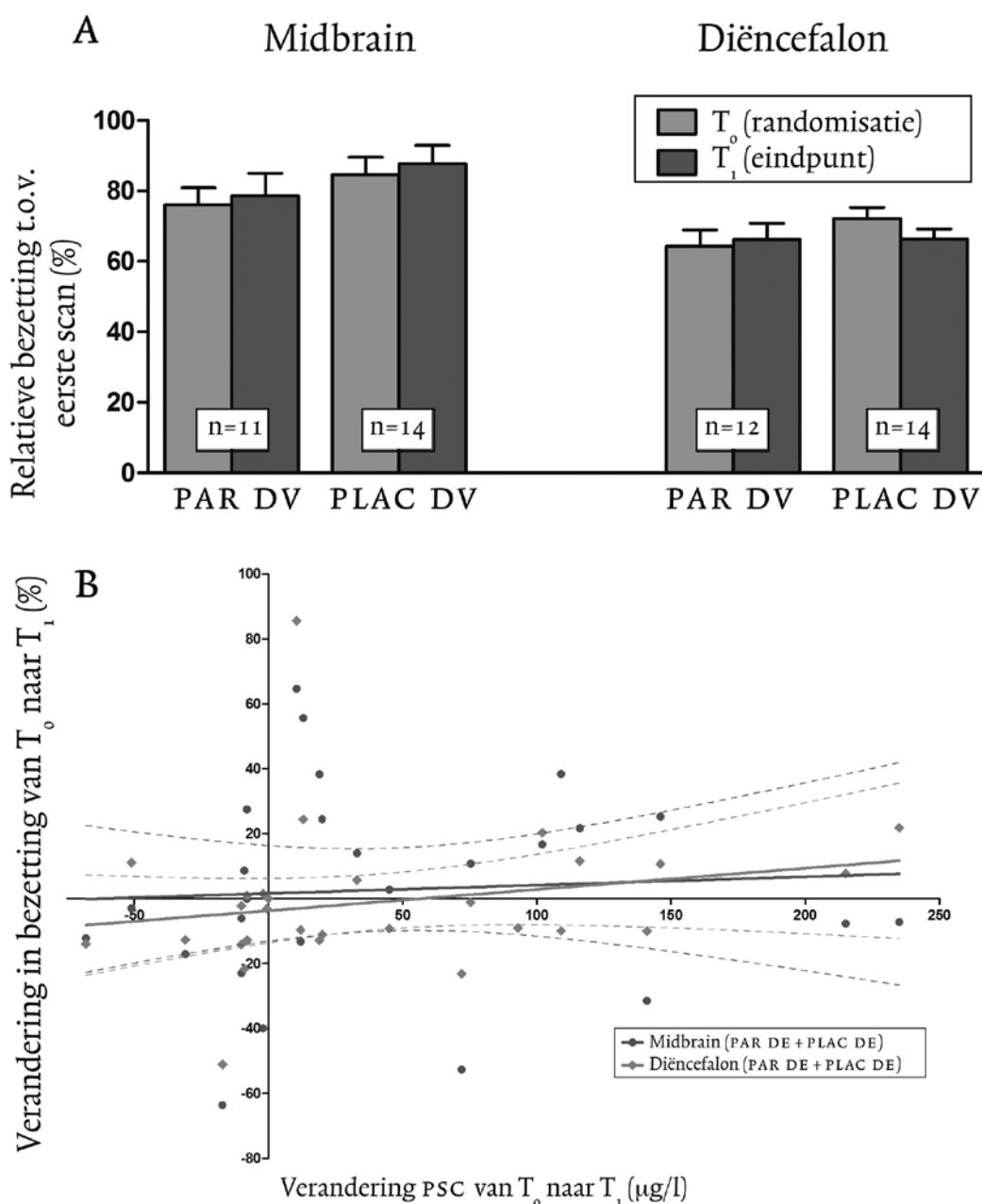
Van de 32 patiënten bij wie een SERT-SPECT-scan ten tijde van de randomisatie werd gemaakt, waren er 29 (91%) voor de huidige episode niet behandeld met een antidepressivum. Eén patiënt staakte het gebruik van mirtazapine 4 weken voor de scan bij aanvang van het onderzoek, twee patiënten gebruikten eerder fluoxetine (> 2 maanden voor de scan bij aanvang gestaakt). Bij één patiënt werd de SPECT-scan op T₁ niet uitgevoerd. Na de dosisverhoging van paroxetine steeg de gemiddelde PSC van 36,2 (95%-BI: 22,7-52,8) naar

FIGUUR 2 Gemiddelde scores op de Hamilton depression rating scale (HDRS₆, een efficiëntere 6-itemssubschaal van de HDRS₁₇) en Inventory for Depressive Symptoms (IDS-SR₃₀) gedurende de 6 weken na randomisatie; punten geven de gemiddelde HDRS₆- (A) en IDS-SR₃₀-scores (B) (SEM) gecorrigeerd voor de scores bij randomisatie (T₀) voor dosisverhoging van paroxetine (n = 30) en van placebo (n = 27). Mixed-modelanalyse (HDRS₆: n = 57, IDS-SR: n = 53); totaalverschil tussen paroxetine- vs. placebo-dosisverhoging (DV) voor de HDRS₆-scores F_{4,101,400} = 0,295; p = 0,880, en voor IDS-SR₃₀-scores F_{4,45,519} = 1,516; p = 0,213.



*De gemiddelde IDS-SR₃₀-score in week 4 was significant verschillend (t_{49,161} = 2,11; p = 0,040).

FIGUUR 3 SERT-bezetting bij een placebocontroleerde dosisverhoging van paroxetine. Veranderingen in de tijd en relaties met serumconcentraties paroxetine



(A). Gemiddelde SERT-bezetting (SEM) bij paroxetine- en placebo-dosisverhoging van T_0 (randomisatie; lichtgrijze kolom) naar T_1 (eindpunt; grijze kolom). Veranderingen in SERT-bezetting tussen T_0 en T_1 waren niet significant bij covariantieanalyse gecorrigeerd voor leeftijd en SERT-bezetting bij T_0 : 'midbrain' $F_{1,21} = 0,167$; $p = 0,687$; diëncefalon $F_{1,21} = 0,409$; $p = 0,529$. Bij 1 patiënt kon geen bezetting in het midbrain worden vastgesteld wegens een suboptimale baselinescan.

(B). Veranderingen in individuele serumconcentratie paroxetine (PSC) versus verandering in bezettingsgraad (van T_0 naar T_1). Regressielijnen geven de lineaire relatie weer tussen de toename in PSC en de verandering in bezetting in het midbrain (cirkels; $\beta = 0,03$ (0,08); $p = 0,754$) en diëncefalon (ruiten; $\beta = 0,07$ (0,06); $p = 0,259$).

154,3 µg/l (95%-BI: 112,4-202,7; $p < 0,001$). Na de placeboverhoging veranderde de PSC niet.

Vijf patiënten hadden bij randomisatie of op T_1 een PSC < 5 µg/l, wat wij als een bewijs van therapieontrouw opvatten. De gegevens van deze patiënten sloten wij uit voor de analyses van de verandering in SERT-bezetting. Bij de randomisatie was de gemiddelde SERT-bezetting in de groep met dosisverhoging van paroxetine 76,2% (SD 4,70) in het midbrain en 64,3% (SD 4,60) in het diëncefalon. In de groep met dosisverhoging van placebo was dit respectievelijk 84,6% (SD 4,95) en 72,2% (SD 3,08) (figuur 3A). De paroxetinedosisverhoging gaf geen significante toename van de gemiddelde SERT-bezetting; de placeboverhoging evenmin. Individuele veranderingen in de PSC (van T_0 naar T_1) hingen niet significant samen met veranderingen in bezetting in het midbrain of het diëncefalon (lineaire regressie; $p = 0,754$ en $p = 0,259$; figuur 3B). Als wij de PSC uitzetten tegen de SERT-bezetting, bleek dat bij PSC's > 50 µg/l geen verdere toename van de SERT-bezetting optrad in het midbrain of het diëncefalon (figuur op aanvraag; Ruhé e.a. 2009a).

De uiteindelijke SERT-bezetting (T_1) in het midbrain 91,2% (SD 5,8) en het diëncefalon 69,2% (SD 2,8) van de patiënten met respons was iets hoger dan die van degenen zonder respons (respectievelijk 77,8% (SD 5,1) en 63,8% (SD 2,6), maar dit verschil was niet statistisch significant (covariantieanalyse: $p = 0,107$ en $p = 0,178$). De SERT-bezetting bij T_1 voorspelde noch de daling van de HDRS₁₇-scores, noch de uiteindelijke respons.

DISCUSSIE

Op basis van onze literatuurstudie en de aanvullende RCT concluderen wij dat er voor een unipolaire depressie geen wetenschappelijke onderbouwing bestaat dat dosisverhoging van SSRI's zinvol is als patiënten niet verbeteren na 4 tot 6 weken behandeling met een standaarddosering van een SSRI. De praktische consequentie van deze conclusie is dat men bij onvoldoende respons na 6 weken behandeling nog 4-6 weken door kan

behandelen met dezelfde dosering (Bschor & Baethge 2010), of als alternatief kan switchen naar een andere SSRI, een SNRI of TCA (Ruhé e.a. 2006b). Met het achterwege laten van dosisverhoging voorkomt men meer bijwerkingen en hogere kosten.

De effectiviteit van dosisverhoging na meerdere weken behandeling met een standaarddosering is alleen relevant als er niet al bij het begin van de behandeling een duidelijke dosis-responsrelatie bestaat. De auteurs van een meta-analyse van 9 placebogecontroleerde dose-findingstudies met verschillende begindoses SSRI's (Papakostas e.a. 2007) concludeerden dat er een gering, maar statistisch significant voordeel was van hogere doseringen van citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en/of sertraline, indien deze hogere dosering werd gegeven vanaf de start van de behandeling (4% meer patiënten met respons; $p = 0,04$). Het kleine verschil werd echter als klinisch irrelevant beoordeeld (*number needed to treat*: 25) en kon niet aan één SSRI worden toegeschreven. Voor paroxetine werd geen voordeel van hogere doseringen vastgesteld, maar wel een grotere uitval vanwege bijwerkingen (16,5 vs. 9,8% bij standaarddoseringen). Onze interpretatie is dat hogere doseringen SSRI's ook vanaf het begin van de behandeling niet zinvol zijn bij patiënten met een depressie. Het zou zelfs kunnen dat hogere doseringen mensen eerder doen stoppen vanwege bijwerkingen, waardoor adequaat, langer durend gebruik van standaarddoseringen wordt verhinderd.

Op basis van ons literatuuronderzoek twijfelden wij en andere auteurs (Adli e.a. 2005) aan de werkzaamheid van dosisverhoging bij SSRI's. Met een methodologisch sterkere RCT met paroxetine toonden wij hierna opnieuw aan dat dosisverhoging geen klinische meerwaarde heeft. In onze RCT verhoogden wij de dosering pas na 6 weken gebruik, waarmee we redelijkerwijs voorkwamen dat het herstel van patiënten met een late respons de verschillen tussen de onderzoekscondities verminderde. Daarnaast beschreven wij de wijze van dosisverhoging expliciet en voorkwamen wij een selectieve, vroege uitval door dosisverhoging.

Als verklaring voor de ineffectiviteit van dosisverhoging van SSRI's toont onze SPECT-bezettingsstudie aan dat er ondanks stijgingen van de PSC geen veranderingen van SERT-bezetting optreden bij hogere doseringen paroxetine; reeds bij de standaarddosering werd een hoog bezettingsniveau bereikt. Eerder werden hoge bezettingsniveaus vastgesteld in kortdurende bezettingsstudies met verschillende doseringen citalopram, fluoxetine, paroxetine, en sertraline (Meyer e.a. 2004). Hypothetisch hadden echter juist degenen zonder respons na 6 weken behandeling met een standaarddosering een lagere gemiddelde SERT-bezetting kunnen hebben. Dit zou onder andere een gevolg kunnen zijn van lage PSC's door versnelde afbraak van paroxetine, veroorzaakt door genetische polymorfismen van het cytochroom P450-2D6-subenzym (Ruhé e.a. 2009b). Omdat paroxetine zijn eigen afbraak remt als remmer van het P450-2D6, zou een lagere bezettingsgraad dan door dosisverhoging aanzienlijk toenemen. Wij vonden echter geen relaties tussen individuele veranderingen in PSC en SERT-bezetting, noch tussen SERT-bezetting en klinische respons. Met onze SERT-SPECT-bezettingsstudie tijdens dosisverhoging laten wij dus ondubbelzinnig zien dat ook bij non-responders de SERT-bezetting niet toeneemt bij het verhogen van de dosering paroxetine. Mede op grond van de eerder genoemde bevindingen bij citalopram, fluoxetine, paroxetine en sertraline lijkt deze conclusie gerechtvaardigd voor alle SSRI's (Meyer e.a. 2004).

Ook voor de serotonine-noradrenalineheropnameremmer (SNRI) duloxetine werd overigens geen bewijs gevonden dat initieel hogere doseringen of dosisverhoging na enkele weken effectief is (Kornstein e.a. 2008). Vooralsnog zijn dosis-responsrelaties alleen aannemelijk bij de SNRI venlafaxine (Rudolph e.a. 1998; Thase e.a. 2006) en bij de tricyclische antidepressiva (TCA's). Bij TCA's zoals amitriptyline, desipramine, imipramine en nortriptyline wordt al lang de nadruk gelegd op bloedspiegelcontrole (Laux e.a. 2007; Perry e.a. 1994; Wille e.a. 2008).

Beperkingen

Wij beëindigden onze studie voortijdig vanwege futiliteit. Het gevonden verschil in HDRS-scores was kleiner dan een vooraf berekend, noodzakelijk verschil om een daadwerkelijk verschil bij voltooiing van het onderzoek te verwachten. De interimanalyse voorkwam dat patiënten een interventie ondergingen waarvan op dat moment nagenoeg zeker was dat er geen meerwaarde van zou worden vastgesteld. Helaas kunnen wij met de kleine onderzoeksgroep geen subgroepen identificeren waarbij dosisverhoging wellicht toch effectief is (Fava e.a. 1994; 2002).

Voor de metingen van de SERT-bezetting gebruikten wij ¹²³I-β-CIT. Dit is geen selectief radioligand voor SERT, maar bindt zich ook aan dopaminetransporters. Desondanks is het geaccepteerd dat binding van ¹²³I-β-CIT in de SERT-dichte regio's midbrain en diëncefalon voornamelijk de SERT-dichtheid weergeeft (Laruelle e.a. 1993). De SPECT-scans ten tijde van randomisatie verkleinden de kans op een vertekening door de niet-selectieve ligand.

Ten slotte onderzochten wij geen secundaire effecten van SSRI's. Er zijn vele adaptieve pre- en postsynaptische effecten van SSRI's bekend (Blier & De Montigny 1994). Wij moeten echter voorop blijven stellen dat de klinische effecten zowel in ons, als in eerder onderzoek, geen effectiviteit van dosisverhoging laten zien.

CONCLUSIE

Dosisverhoging na onvoldoende klinische verbetering op een standaarddosering van de SSRI paroxetine is niet werkzaam bij patiënten met een unipolaire depressie en gaat gepaard met een toename van bijwerkingen. Door dosisverhoging neemt de farmacologische bezetting van de serotoninetransporter niet verder toe. Bij onvoldoende respons op een standaarddosering van een SSRI na 6 weken kan men beter óf nog 4-6 weken doorbehandelen óf switchen naar een ander antidepressivum.

NOOT

1 Dit artikel is een compilatie van onderzoek dat wij eerder publiceerden in het *British Journal of Psychiatry* (Ruhé e.a. 2006a), *Neuropsychopharmacology* (Ruhé e.a. 2009a) en *Pharmacogenetics and Genomics* (Ruhé e.a. 2009b), gebundeld in het proefschrift 'Dose-escalation in the picture. Pharmacological and imaging studies in depression.' Deze publicaties zijn op te vragen bij de eerste auteur.

☞ Zonder de patiënten en de verwijzende huisartsen en psychiaters was deze RCT niet mogelijk geweest. Medeauteurs van de oorspronkelijke artikelen waren: W. Ooteman, M. Moeton en F. Baas.

Deze publicatie en dit onderzoek werden gefinancierd met een subsidie van het Academisch Medisch Centrum (SFA.07.012) en ZonMw, Geestkracht, deelprogramma opleiding onderzoekers GGZ (OOG; #100-002-002) en een Implementatie-impuls (#100-002-102).

LITERATUUR

- Adli, M., Baethge, C., Heinz, A., e.a. (2005). Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255, 387-400.
- Baker, C.B., Tweedie, R., Duval, S., e.a. (2003). Evidence that the SSRI dose response in treating major depression should be reassessed: a meta-analysis. *Depression and Anxiety*, 17, 1-9.
- Benkert, O., Szegedi, A., Wetzell, H., e.a. (1997). Dose escalation vs. continued doses of paroxetine and maprotiline: a prospective study in depressed out-patients with inadequate treatment response. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 95, 288-296.
- Blier, P. & De Montigny, C. (1994). Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends on Pharmacological Sciences*, 15, 220-226.
- Bollini, P., Pampallona, S., Tibaldi, G., e.a. (1999). Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. *British Journal of Psychiatry*, 174, 297-303.
- Bschor, T., & Baethge, C. (2010). No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121, 174-179.
- Corruble, E., & Guelfi, J.D. (2000). Does increasing dose improve efficacy in patients with poor antidepressant response: a review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101, 343-348.
- Dornseif, B.E., Dunlop, S.R., Potvin, J.H., e.a. (1989). Effect of dose escalation after low-dose fluoxetine therapy. *Psychopharmacology Bulletin*, 25, 71-79.
- Fava, M., Alpert, J., Nierenberg, A., e.a. (2002). Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22, 379-387.
- Fava, M., Rosenbaum, J.F., McGrath, P.J., e.a. (1994). Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1372-1374.
- Kornstein, S.G., Dunner, D.L., Meyers, A.L., e.a. (2008). A randomized, double-blind study of increasing or maintaining duloxetine dose in patients without remission of major depressive disorder after initial duloxetine therapy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 1383-1392.
- Laruelle, M., Baldwin, R.M., Malison, R.T., e.a. (1993). SPECT imaging of dopamine and serotonin transporters with [¹²³I]-CIT: pharmacological characterization of brain uptake in nonhuman primates. *Synapse*, 13, 295-309.
- Laux, G., Baumann, P., & Hiemke, C. (2007). Therapeutic drug monitoring of antidepressants - clinical aspects. *Journal of Neural Transmission, Supplement*, 261-267.
- Licht, R.W., & Qyitzau, S. (2002). Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment: A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology*, 161, 143-151.
- Marwijk, H.W. van, Grundmeijer, H.G., Bijl, D., e.a. (2003). NHG-standaard Depressieve stoornis (depressie) (eerste herziening). *Huisarts en Wetenschap*, 46, 614-623.
- Meyer, J.H., Wilson, A.A., Sagrati, S., e.a. (2004). Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [¹¹C]DASB positron emission tomography study. *The American Journal of Psychiatry*, 161, 826-835.
- O'Brien, P.C., & Fleming, T.R. (1979). A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*, 35, 549-556.
- Papakostas, G.I., Charles, D., & Fava, M. (2007). Are typical starting doses of the selective serotonin reuptake inhibitors sub-optimal? A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies in major depressive disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*, 11, 300-307.
- Perry, P.J., Zeilmann, C., & Arndt, S. (1994). Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 14, 230-240.

- Quitkin, F.M., Petkova, E., McGrath, P.J., e.a. (2003). When should a trial of fluoxetine for major depression be declared failed? *The American Journal of Psychiatry*, 160, 734-740.
- Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire richtlijnontwikkeling in de ggz (2005). Multidisciplinaire Richtlijn Depressie. Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van volwassen cliënten met een depressie. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Rudolph, R.L., Fabre, L.F., Feighner, J.P., e.a. (1998). A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 116-122.
- Ruhé, H.G., Booiij, J., van Weert, H.C., e.a. (2009a). Evidence why dose-escalation of paroxetine in major depressive disorder is not effective: A 6-week, randomized-controlled trial with assessment of serotonin transporter occupancy. *Neuropsychopharmacology*, 34, 999-1010.
- Ruhé, H.G., Huyser, J., Swinkels, J.A., e.a. (2006a). Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, 189, 309-316.
- Ruhé, H.G., Huyser, J., Swinkels, J.A., e.a. (2006b). Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 1836-1855.
- Ruhé, H.G., Ooteman, W., Booiij, J., e.a. (2009b). Serotonin transporter gene promoter polymorphisms modify the association between paroxetine serotonin transporter occupancy and clinical response in major depressive disorder. *Pharmacogenetics and Genomics*, 19, 67-76.
- Schweizer, E., Rickels, K., Amsterdam, J.D., e.a. (1990). What constitutes an adequate antidepressant trial for fluoxetine? *Journal of Clinical Psychiatry*, 51, 8-11.
- Schweizer, E., Rynn, M., Mandos, L.A., e.a. (2001). The antidepressant effect of sertraline is not enhanced by dose titration: results from an outpatient clinical trial. *International Clinical Psychopharmacology*, 16, 137-143.
- Thase, M.E., Shelton, R.C., & Khan, A. (2006). Treatment with venlafaxine extended release after SSRI nonresponse or intolerance: a randomized comparison of standard- and higher-dosing strategies. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26, 250-258.
- Wille, S.M., Cooreman, S.G., Neels, H.M., e.a. (2008). Relevant issues in the monitoring and the toxicology of antidepressants. *Critical Reviews of Clinical Laboratory Sciences*, 45, 25-89.
- Win, M.M. de, Habraken, J.B., Reneman, L., e.a. (2005). Validation of [¹²³I]b-CIT SPECT to assess serotonin transporters in vivo in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover study with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Neuropsychopharmacology*, 30, 996-1005.

AUTEURS

H.G. RUHÉ is psychiater-epidemioloog, Zorgprogramma Stemningsstoornissen, afdeling Psychiatrie, Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam (AMC UvA), Amsterdam.

J. BOOIJ, is hoogleraar Nucleaire Geneeskunde, afdeling Nucleaire Geneeskunde, AMC UvA, Amsterdam.

H.C. VAN WEERT is huisarts, afdeling Huisartsgeneeskunde, AMC UvA, Amsterdam.

J.B. REITSMA is arts-epidemioloog, afdeling Klinische Epidemiologie, Biostatistiek en Bio-informatica, AMC UvA, Amsterdam.

E.J. FRANSSEN is ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, apotheek en afd. Klinische Farmacologie, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

M.C. MICHEL is hoogleraar Farmacologie, afdeling Farmacologie en Farmacotherapie AMC UvA, Amsterdam.

A.H. SCHENE is hoogleraar Psychiatrie, Zorgprogramma Stemningsstoornissen, afdeling Psychiatrie, AMC UvA, Amsterdam.

Correspondentieadres: dr. H.G. Ruhé, afdeling Psychiatrie, PA1.192, Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 5, 1105 AZ Amsterdam.

E-mail: H.G.Ruhe@amc.uva.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 28-12-2009.

SUMMARY

Dose-escalation of SSRIs in major depressive disorder. Should not be recommended in current guidelines – H.G. Ruhé, J. Booi, H.C. van Weert, J.B. Reitsma, E.J. Franssen, M.C. Michel, A.H. Schene –

BACKGROUND In cases where patients with unipolar depression do not respond to a standard dose of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), treatment guidelines often recommend a higher dose. A systematic review of the literature revealed uncertainty about the efficacy of dose-escalation and pointed to methodological weaknesses in earlier research.

AIM To review current practice and results concerning dose-escalation of SSRIs.

METHOD We made a summary of previously published English articles that systematically reviewed previous SSRI-dose-escalation studies in depressed patients and present the results of a recent double-blind randomised dose-escalation study of paroxetine. By means of a ^{123}I - β -CIT-SPECT study in a subgroup of the patients in the recent dose-escalation study it was possible to measure the amount of paroxetine bound to serotonin-transporters. This provided combined clinical and pharmacological outcomes.

RESULTS The study with paroxetine provided clinical evidence that dose-escalation of paroxetine in depression was not effective and that adverse effects increased. The occupancy of the serotonin-transporters did not increase significantly after dose-escalation, despite increases in paroxetine serum levels.

CONCLUSION Dose-escalation of SSRIs for patients with unipolar depression who did not respond to a standard dose, does not improve response or the chance of remission. The pharmacological explanation for this is that the occupancy of the serotonin-transporters does not increase following dose-escalation.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)9, 615-625]

KEY WORDS depressive disorder, dose-escalation, serotonin-transporter, SPECT, SSRIS