

REACTIE OP**'De effectiviteit van monoamineoxidaseremmers bij therapieresistente depressie in de klinische praktijk; een retrospectieve openlabelstudie' (1)**

Gudde e.a. (2020) analyseren retrospectief een case-serie van 17 Nederlandse patiënten met een therapieresistente depressieve episode die openlabel met een klassieke monoamineoxidaseremmer (MAO-remmer) werden behandeld. Zij vinden slechts bij 12% een respons en bij 6% een remissie. Deze teleurstellende resultaten leiden hen tot de conclusie dat *'de evidentie voor de effectiviteit van MAO-remmers bij patiënten met dit type depressie beperkt is en dat het effect zich vaak tot partiële respons beperkt.'*

Deze conclusie bevreedt omdat hun resultaat niet wordt geplaatst in het geheel van onderzoek met klassieke MAO-remmers bij therapieresistente depressie.

In de eerste plaats hadden zij hun bevindingen kunnen vergelijken met die in ander Nederlands onderzoek: Nolen e.a. (1988) vonden in een eerste gecontroleerde studie met tranylcypromine na vier weken een responspercentage van 57% (14% viel binnen zes maanden terug) en in een tweede gerandomiseerde studie van 45% (terugval bij 9% binnen zes maanden). In een derde studie waarin zij tranylcypromine met broforamine vergeleken, vond Nolen e.a. (1993) een responspercentage van 29% bij tranylcypromine. Zij schatten dat 59% (zeer) veel verbeterd was. Later werden deze gunstige resultaten bevestigd door een studie van Birkenhäger e.a. (2004). Van 77 patiënten met een therapieresistente depressieve stoornis die zij behandelden met tranylcypromine of fenelzine vertoonde 45% een respons en 14% een remissie.

In de tweede plaats hadden Gudde e.a. hun conclusie in het licht van een recente systematische review over de werkzaamheid van klassieke MAO-remmers kunnen plaatsen (Ricken e.a. 2017). Deze auteurs vonden bij een meta-analyse van vier gecontroleerde studies bij patiënten met een therapieresistente depressie betreffende respons een gepoolde logoddsratio van bijna 2 ten gunste van de klassieke MAO-remmer.

Een zeer recente systematische review met meta-analyse toont eveneens superioriteit van tranylcypromine boven tricyclische antidepressiva (Ulrich e.a. 2020). De recente richtlijn van het Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments geeft klassieke MAO-remmers, net als onze eigen Nederlandse richtlijn, een plaats als derdelijnsbehandeling met *'level 1 evidence'* (Spijker e.a. 2013; Kennedy e.a. 2016).

Klassieke MAO-remmers worden in Nederland zeer weinig voorgeschreven. Ik maak herhaaldelijk psychiaters mee die nog nooit een patiënt met een klassieke MAO-remmer behandeld hebben. De conclusie die Gudde e.a. poneer-

AUTEUR

P.F.J. (RAPHAEL) SCHULTE, opleider psychiatrie, psychiater, GGZ-team Alkmaar West, Alkmaar.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. P.F.J. Schulte, Oude Hoeverweg 10, 1816 BT Alkmaar.
E-mail: R.Schulte@ggz-nhn.nl

Geen strijdige belangen meegegeeld.

TITLE IN ENGLISH

Reaction on 'The effectiveness of monoamine oxidase inhibitors in treatment-resistant depressive disorders in clinical practice; a retrospective open-label study' (1)

den, kan deze ontwikkeling helaas versterken. Ik plaats hier tegenover de stelling dat klassieke MAO-remmers bij therapieresistente depressie een belangrijke plaats in het behandelalgoritme verdienen en de opleiding tot psychiater onvoltooid is zo lang men niet minimaal één patiënt op een van deze middelen heeft ingesteld.

LITERATUUR

- Birkenhäger TK, van den Broek WW, Mulder PG, Bruijn JA, Moleman P. Efficacy and tolerability of tranylcypromine versus phenelzine: a double-blind study in antidepressant-refractory depressed inpatients. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 65: 1505-10.
- Gudde A, van der Meij A, Spijker J. De effectiviteit van monoamine-oxidaseremmers bij therapieresistente depressie in de klinische praktijk; een retrospectieve openlabelstudie. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 4: 257-65.
- Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, Kamp JS, Blansjaar BA, Kramer HJ, e.a. Treatment strategy in depression. II. MAO inhibitors in depression resistant to cyclic antidepressants: two controlled crossover studies with tranylcypromine versus L-5-hydroxytryptophan and nomifensine. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78: 676-83.
- Nolen WA, Haffmans PM, Bouvy PF, Duivenvoorden HJ. Monoamine oxidase inhibitors in resistant major depression. A double-blind comparison of broforamine and tranylcypromine in patients resistant to tricyclic antidepressants. *J Affect Disord* 1993; 28: 189-97.



- Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, e.a. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry* 2016; 61: 540-60.
- Ricken R, Ulrich S, Schlattmann P, Adli M. Tranylcypromine in mind (Part II): Review of clinical pharmacology and meta-analysis of controlled studies in depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017; 27: 714-731.
- Spijker J, Bockting CLH, Meeuwissen JAC, Vliet IM van, Emmelkamp PMG, Hermens MLM, e.a. Multidisciplinaire richtlijn Depressie (Derde revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een depressieve stoornis. Utrecht: Trimbos-instituut; 2013.
- Ulrich S, Ricken R, Buspavanich P, Schlattmann P, Adli M. Efficacy and adverse effects of tranylcypromine and tricyclic antidepressants in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol* 2020; 40: 63-74.

REACTIE OP

'De effectiviteit van monoamineoxidase-remmers bij therapieresistente depressie in de klinische praktijk; een retrospectieve openlabelstudie' (2)

Met belangstelling las ik het artikel van Gudde e.a. (2020), waarin zij de teleurstellende resultaten beschrijven van hun behandeling met de MAO-remmers tranylcypromine en fenelzine. Mijn belangstelling werd zeker gevoed doordat een deel van mijn promotieonderzoek ging over mijn ervaringen met tranylcypromine bij patiënten met een therapieresistente depressie (Nolen 1986).

Het artikel betreft een 'case-serie' (door hen zelf een retrospectieve openlabelstudie genoemd) van 17 patiënten met een therapieresistente depressie, van wie er 15 tranylcypromine kregen en 2 fenelzine. Bij slechts 3 patiënten (12%) zagen zij een gunstig resultaat.

Zij vergelijken hun resultaat met een selectie van eerder gepubliceerde studies, deels gerandomiseerd en gecontroleerd (RCT's), waarvan er vier door mij werden uitgevoerd. Uit deze studies, die in 2017 in een meta-analyse werden samengevat door Ricken e.a. (er is dus in tegenstelling van wat Gudde e.a. schrijven wél een meta-analyse gepubliceerd), komt een veel gunstiger beeld naar voren: in de meeste studies was er een respons van rond 30-50%. Op basis van deze effectiviteit is tranylcypromine in de vorm van Tracydal in Nederland geregistreerd.

De enige studie die een even ongunstig resultaat als de studie van Gudde e.a. liet zien, was de STAR*D-studie met ook een respons van 12% (McGrath e.a. 2006). De gemiddelde dosering van tranylcypromine in deze gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) bedroeg echter slechts 36,9 mg per dag, minder dan de helft van de dosering in de door Gudde e.a. en de door mij verrichte studies. Mijn

AUTEUR

WILLEM A. NOLEN, emeritus hoogleraar psychiatrie, UMC Groningen.

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. W.A. Nolen, Kelderwindkade 23, 2031 WS Haarlem.
E-mail: w.a.nolen@planet.nl

Strijdige belangen: Nolen heeft in zijn carrière diverse geneesmiddelenstudies verricht/geleid, 'investigator initiated' en/of met 'unrestricted grants', die geheel of gedeeltelijk werden gefinancierd door Lundbeck, Duphar/Solvay, Ciba Geigy, Eli Lilly, Astra Zeneca en Wyeth. Voor deze studies bleek onafhankelijke subsidiëring (NWO of ZonMW) niet mogelijk.

TITLE IN ENGLISH

Reaction on 'The effectiveness of monoamine oxidase inhibitors in treatment-resistant depressive disorders in clinical practice; a retrospective open-label study' (2)

conclusie betreffende de resultaten van Gudde e.a. is dat ze slechter zijn dan verwacht mocht worden op basis van de literatuur.

Een interessante vraag is hoe dit slechte resultaat verklaard zou kunnen worden. Niet zoals Gudde e.a. stellen doordat de evidentie beperkt is (die is inderdaad beperkt, maar is wél gunstig), of door het ontbreken van een meta-analyse (die is er dus wél), of omdat de bestaande literatuur oud is (dat lijkt me geen sterk argument).

Misschien ligt de verklaring inderdaad wel in verschillen in patiëntenpopulatie: deze is homogener in RCT's dan in de klinische praktijk, zoals in de case-serie van Gudde e.a. Inderdaad had een aanzienlijk deel van hun patiënten een comorbide stoornis. Of dat een rol speelde, valt door het kleine aantal patiënten (n = 17) echter niet uit te maken. Zelf suggereren ze dat patiënten met een bipolaire depressie misschien beter reageren (zij zagen de meeste respons bij de 6 patiënten met een bipolaire depressie). Ook zou het kunnen liggen aan het al dan niet aanwezig zijn van atypische kenmerken bij de depressie, aan de duur van de betreffende episode, of aan het aantal eerder geprobeerde antidepressiva ofwel de mate van therapieresistentie. Hiervoor vonden zij echter geen aanwijzingen, wederom mogelijk door het kleine aantal patiënten.

Tot nu toe heb ik vooral de beperkingen van het artikel van Gudde e.a. beschreven. De grootste moeite heb ik echter bij hun conclusie in de samenvatting: 'de resultaten van deze en vergelijkbare [WN: welke dan?] studies zijn bescheiden en geven aanleiding tot kritisch nadenken en voorschrijven van MAO-remmers, vanwege het mogelijk beperkte effect bij therapieresistente depressies.' Door deze boodschap bestaat het

risico dat behandelaars bij hun patiënten met een therapieresistente depressie ervan afzien een mogelijk effectieve behandeling met tranylcypromine te proberen. Een betere boodschap zou zijn geweest: 'Wat verklaart onze beperkte effectiviteit in de behandeling met MAO-remmers?' Mede gebruikmakend van het gemiste artikel van Ricken e.a. hadden ze daarover een heel informatief artikel kunnen schrijven.

LITERATUUR

- Gudde A, Van der Meij A, Spijker J. De effectiviteit van monoamineoxidaseremmers bij therapieresistente depressie in de klinische praktijk; een retrospectieve openlabelstudie. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 257-65.
- McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, e.a. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1531-41.
- Nolen WA. Behandeling van depressie; strategieën bij de keuze van antidepressiva en andere biologische behandelmethoden. [proefschrift Leiden]. Assen: Van Gorcum; 1986.
- Ricken R, Ulrich S, Schlattmann P, Adli M. Tranylcypromine in mind (Part II): Review of clinical pharmacology and meta-analysis of controlled studies in depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27: 714-31.

ANTWOORD AAN

Nolen en Schulte

Wij danken collega's Nolen en Schulte voor hun commentaren op onze publicatie. Beiden bekritisieren onze conclusie, waarbij zij zich afvragen of onze resultaten wel voldoende en op juiste wijze in het licht van de bestaande literatuur zijn geplaatst. De literatuur zou een positiever beeld van MAO-remmers bij therapieresistente depressie schetsen dan wij in ons artikel doen. Hierbij verwijzen beide auteurs naar de meta-analyse van Ricken e.a. (2017). Dit betreft inderdaad een informatieve meta-analyse over de effectiviteit van MAO-remmers in het algemeen, waarbij ook uitspraken over de effectiviteit bij therapieresistente depressies worden gedaan. Wij gaan graag (alsnog) in op enkele opvallende zaken, wanneer we deze meta-analyse, onze literatuursectie en de overige aangehaalde studies met elkaar vergelijken.

Zowel de meta-analyse van Ricken e.a. (2017) als onze literatuursectie beschrijft bij therapieresistente depressies wisselende resultaten en een grote spreiding. Wij noemen uiteenlopende responspercentages van 12% tot 75%. Ricken e.a. berekenen een gemiddeld responspercentage van 58,1% (uitersten: 29,4-75,0) over acht (gecontroleerde) studies, waarvan er in ons literatuuroverzicht vijf worden genoemd. De drie studies die in ons overzicht ontbreken,

AUTEURS

ANNE GUDDE, arts in opleiding tot psychiater, Pro Persona.

ANNEMARIE VAN DER MEIJ, psychiater, Pro Persona Expertisecentrum Depressie, Nijmegen.

JAN SPIJKER, psychiater, Pro Persona Expertisecentrum Depressie Nijmegen, en bijzonder hoogleraar Chronische depressie, Faculteit der Sociale Wetenschappen, Radboud Universiteit Nijmegen.

CORRESPONDENTIEADRES

A. Gudde of prof. dr. J. Spijker, Pro Persona, Expertisecentrum voor Depressie, Nijmeegsebaan 61, 6525 DX Nijmegen.

E-mail: a.gudde@propersona.nl

beschrijven responspercentages van 60-70% (Himmelhoch e.a. 1982; Volz e.a. 1994; Nolen e.a. 2007).

In ons literatuuroverzicht noemen we ook drie studies die Ricken e.a. niet beschreven. In deze drie studies vond men responspercentages van respectievelijk 75% (Amsterdam & Berwisch 1989), 67% (McGrath e.a. 1993) en 12-32% (Amsterdam & Shults 2005).

Schulte wijst nog op een andere interessante meta-analyse waarin Ulrich e.a. (2020) tranylcypromine vergeleken met tricyclische antidepressiva (TCA's) (Ulrich e.a. 2020), maar zij staan niet specifiek stil bij therapieresistentie. De overige artikelen die Schulte aanhaalt (Nolen e.a. 1988; 1993; Birkenhäger e.a. 2004), werden al door ons beschreven en zijn ook geïncludeerd in de meta-analyse van Ricken e.a. De uitkomsten van de meta-analyse van Ricken e.a. wijken inderdaad enigszins af van de uitkomsten uit ons literatuuroverzicht. Wat echter wel opvalt, is dat de percentages die Ricken e.a. vermelden, niet altijd exact overeenkomen met de responspercentages die in de betreffende artikelen worden berekend. Daarnaast blijft een gegeven dat de hoeveelheid geïncludeerde patiënten in de studies klein is (gemiddeld kregen per onderzoek zo'n 25 patiënten een MAO-remmer).


Er zijn twee studies met uitkomsten die wel met onze resultaten overeenkomen. Als eerste is dat de STAR*D-studie van McGrath e.a. (2006) met een responspercentage van 12%, maar daarbij kunnen we opmerken dat de dosering van de MAO-remmer in deze studie te laag was. Als tweede kunnen we de studie van Amsterdam en Shults (2005) noemen. Dit betreft, net als onze studie, een retrospectieve naturalistische studie. Zij tonen aan dat een hogere mate van therapieresistentie samenhangt met een slechtere therapierespons. Dat konden wij niet aantonen in onze (kleine) studie, maar dat lijkt toch één van de meer voor de hand liggende verklaringen waarom responspercentages sterk kunnen wisselen tussen studies.

Naast een hogere mate van therapieresistentie kunnen

uiteraard ook andere factoren (zoals meer comorbiditeit en meer polyfarmacie) bij patiënten in de dagelijkse praktijk leiden tot minder goede resultaten dan bij patiënten die aan een klinische trial participeren, zoals Nolen ook schrijft.

Wij vragen ons dan ook af of de bestaande literatuur representatief is voor patiënten uit de gebruikelijke zorg. Het kan daarom zeer waardevol zijn om, zoals wij deden, te kijken naar de resultaten in de klinische praktijk. Zo kan een vertaalslag worden gemaakt naar het te verwachten effect in de praktijk. Uit onze resultaten concluderen we dat er op zijn minst aanwijzingen zijn dat de effectiviteit van MAO-remmers bij patiënten in de klinische praktijk beperkt is.

Het is niet onze bedoeling, zoals Nolen en Schulte impliceren, collega's ervan te weerhouden MAO-remmers voor te schrijven. Zeker bij patiënten met ernstige en langdurige depressies dient men deze geneesmiddelen als behandeloptie te overwegen. Wél willen wij collega's ervan bewust maken dat het resultaat van behandeling met MAO-remmers in de praktijk tegen zou kunnen vallen en dat nieuw onderzoek naar de effectiviteit ervan (onder andere rekening houdend met de mate van therapieresistentie) noodzakelijk blijft.

 Voor de overige literatuur verwijzen wij naar ons originele artikel en naar de door Nolen en Schulte aangehaalde studies.

LITERATUUR

- Himmelhoch JM, Fuchs CZ, Symons BJ. A double-blind study of tranylcypromine treatment of major anergic depression. *J Nerv Ment Dis* 1982; 170: 628-34.
- Volz HP, Faltus F, Magyar I, Moller HJ. Brofaromine in treatment-resistant depressed patients - a comparative trial versus tranylcypromine. *J Affect Disord* 1993; 30: 209-17.
- Nolen WA, Kupka RW, Helleman G, Frye MA, Altshuler LL, Leverich GS, e.a. Tranylcypromine vs lamotrigine in the treatment of refractory bipolar depression: a failed but clinically useful study. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 360-5.