

# Augmentatie met atypische antipsychotica: een reële optie bij resistente depressie?<sup>1</sup>

W.A. NOLEN

In een overzichtsartikel in het aprilnummer van dit tijdschrift bespreken Selis en Peeters (2008) de (mogelijke) werkzaamheid van augmentatie met atypische antipsychotica bij patiënten met een depressie die onvoldoende hebben gereageerd op behandeling met een antidepressivum alleen. Het is zinvol daar aandacht voor te vragen omdat – zoals de auteurs ook aangeven – een grote groep patiënten onvoldoende baat heeft van de opeenvolgende behandelingsstappen. Deze zijn in Nederland volgens de vigerende Multidisciplinaire richtlijn Depressie: een eerste antidepressivum; een tweede antidepressivum (met daarbij enige voorkeur voor een tricyclisch antidepressivum (TCA)); augmentatie met lithium; een klassieke monoamineoxidaseremmer; en elektroconvulsiotherapie (Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de ggz 2005).

De besproken literatuur oogt positief. In diverse gevalbeschrijvingen en (veelal kleine) open studies zijn gunstige resultaten beschreven van augmentatie met olanzapine, quetiapine, risperidon en aripiprazol. Daarnaast zijn er placebo-gecontroleerde gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) gepubliceerd. Bij het schrijven van dit commentaar vond ik twee extra RCT's, wat het totaal brengt op vier RCT's over de combinatie van olanzapine met fluoxetine, één kleine RCT over augmentatie met quetiapine en één over augmentatie met risperidon. In deze RCT's is de werkzaamheid aannemelijk gemaakt (quetiapine) of zelfs bewezen (olanzapine en risperidon). Dat ziet er dus op zijn minst zo hoopvol uit dat de vraag gesteld kan worden of augmentatie met atypische

antipsychotica (AAP) moet worden opgenomen in de volgende versie van de Multidisciplinaire richtlijn Depressie, en zo ja, in welke stap?

Het is van belang de beperkingen van de beschikbare literatuur te benadrukken. Het beeld dat uit de gevalbeschrijvingen en de open studies naar voren komt, is ongetwijfeld gunstiger dan de praktijk uiteindelijk zal laten zien door het fenomeen van publicatiebias: dat dergelijke artikelen alleen geschreven én gepubliceerd worden bij gunstige ervaringen. Immers: waarom zou iemand de moeite nemen het op te schrijven en welk tijdschrift zou het willen publiceren, als het artikel geen gunstige resultaten bevat? Het is daarom verstandiger vooral te kijken naar de RCT's. Deze hebben echter ook veel beperkingen.

Allereerst de vier studies met olanzapine. Het enige wat bewezen is, is dat bij patiënten die eerder niet hebben gereageerd op alleen fluoxetine de combinatie van olanzapine (6 mg/dag) met fluoxetine (25 mg/dag) (OFC) effectiever is dan doorgaan met alleen fluoxetine of overgaan naar alleen olanzapine. Dat is dus de enige *evidence-based* stap. Na een eerdere behandeling met het TCA nortriptyline (conform de tweede stap in de Nederlandse richtlijn) was de combinatie na 8 weken niet superieur aan alleen olanzapine, alleen fluoxetine of doorgaan met nortriptyline (wel was de combinatie in de eerste weken effectiever). Daarnaast is er nog een dubbelblinde RCT gedaan bij patiënten die in eerste instantie niet op venlafaxine (maximaal 375 mg/dag) hadden gereageerd (Corya e.a. 2006). In dit onderzoek werd OFC (6 + 25 of maximaal 12 + 50 mg/dag) vergeleken met alleen fluoxe-

tine, alleen olanzapine, een lage dosis OFC (1 + 5 mg/dag) en doorgaan met venlafaxine. De twee effectiefste armen waren OFC (6-12 + 25-50 mg/dag) en doorgaan met venlafaxine, maar het enige significante verschil werd gevonden ten opzichte van alleen olanzapine.

Ten tweede de risperidonstudie (Mahmoud e.a. 2007). In dit onderzoek werd risperidon (maximaal 2 mg/dag) of placebo toegevoegd, als een antidepressivum (veelal een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI), maar het kon ook een ander niet-TCA zijn zoals mirtazapine, venlafaxine en bupropion) niet binnen vier weken tot respons had geleid. Er werd een significant voordeel gezien voor risperidon, maar het effect was klein: minder dan 3 punten verschil op de Hamilton-depressieschaal en 17,7% verschil in percentage patiënten met respons, overeenkomend met een *number needed to treat* van 6.

Ten derde: als augmentatie opgenomen zou moeten worden in de Multidisciplinaire richtlijn Depressie: op welke plaats dan? Het enige bewijs betreft de toepassing als tweede stap: OFC bij non-respons op de SSRI fluoxetine; risperidon bij non-respons op een niet-TCA. OFC is echter niet effectief bevonden na non-respons op venlafaxine of na non-respons op een TCA, en de werkzaamheid van risperidon is alleen nog maar onderzocht bij patiënten die niet reageerden op 4 weken behandeling met een niet-TCA.

Ten vierde: hoe wordt augmentatie met AAP verdragen? Selis en Peeters waarschuwen terecht voor de risico's van het metabool syndroom. Met opties die (mogelijk) minder risicovol zijn, ligt opnemen van augmentatie met AAP als een optie in de tweede stap van de Multidisciplinaire richtlijn Depressie in elk geval niet voor de hand.

Al met al deel ik de conclusie van de auteurs dat (nog) meer RCT's duidelijk zullen moeten maken of, en zo ja, welke plaats er is voor augmentatie met AAP bij de behandeling van therapieresistente depressieve stoornissen. Vooralsnog echter verdient augmentatie met AAP bij patiënten met een depressie zonder psychotische kenmerken niet een plaats als tweede stap in de behandeling,

dus niet vóór behandeling met een TCA. En wat mij betreft ook niet als derde stap, dus ook niet vóór augmentatie met lithium.

#### NOOT

1 Dit commentaar is abusievelijk niet gelijk met het artikel van Selis en Peeters in het aprilnummer van dit tijdschrift afgedrukt (2008, 50, 213-222).

#### LITERATUUR

- Corya, S.A., Williamson, D., Sanger, T.M., e.a. (2006). A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*, 23, 364-372.
- Mahmoud, R.A., Pandina, G.J., Turkoz, I., e.a. (2007). Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 147, 93-602.
- 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.
- Selis, M.A., & Peeters, F.P.M.L. (2008). Augmentatie met atypische antipsychotica bij de behandeling van therapieresistente depressieve patiënten: een overzicht. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 50, 213-222.

#### AUTEUR

W.A. NOLEN is als hoogleraar psychiatrie, in het bijzonder emotionele stoornissen, werkzaam in het Universitair Medisch Centrum Groningen.

Correspondentieadres: prof.dr. W.A. Nolen, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.

E-mail: w.a.nolen@psy.umcg.nl.

Strijdige belangen: de auteur ontving subsidies van NWO, ZonMw, Stanley Medical Research Institute, Astra Zeneca, Eli Lilly, GlaxoSmithKline en Wyeth; hij ontving honoraria als spreker/voorzitter van Astra Zeneca, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Pfizer, Servier en Wyeth en hij was lid van adviesraden van Astra Zeneca, Cyberonics, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Pfizer en Servier.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 29-1-2008.

TITLE IN ENGLISH Augmentation with atypical antipsychotics: a realistic option in resistant depression?