

Algoritmes voor de biologische behandelingen van depressie

H.G. RUHÉ

De herziene Multidisciplinaire richtlijn Depressie (2010) helpt *state-of-the-art* behandeling voor depressieve patiënten te realiseren. In hun overzichtelijke en lezenswaardige bijdrage vatten Spijker en Nolen (2011) in dit tijdschriftnummer de achterliggende kennis samen die is gebruikt voor het algoritme voor farmacotherapie. In mijn commentaar stip ik relevant nieuw onderzoek aan; verder plaats ik enkele kanttekeningen en stel het algoritme ter discussie.

AANVULLINGEN SINDS JUNI 2008

De eerste stap

Als eerste antidepressivum wordt een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI), een serotonine-noradrenalineheropnameremmer (SNRI), een tricyclisch antidepressivum (TCA), mirtazapine of bupropion aanbevolen; bij opgenomen patiënten een TCA. Inmiddels vergeleken Cipriani e.a. (2009) in een netwerkmeta-analyse 12 antidepressiva (niet-TCA's; 117 studies; $n = 25.928$). Zij stelden een voorkeursvolgorde op qua werkzaamheid en verdraagbaarheid. Mirtazapine, escitalopram, venlafaxine en sertraline bleken significant werkzamer dan fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en reboxetine. Escitalopram en sertraline werden het beste verdragen. Omdat sertraline generiek verkrijgbaar is, werd dit uiteindelijk als eerstekeusmiddel aangewezen. Hoewel de klinische relevantie (oddsratio (OR): 1,35; 95%-BI: 1,11-1,64; NNT: ~14) discussie kan oproepen, lijkt een duidelijke keuze mogelijk: de SSRI sertraline als eerste stap; bij te veel bijwerkingen escitalopram.

Een kanttekening betreft de TCA's bij 'opgenomen patiënten'. Deze vage definitie omvat niet de patiënten met ernstige depressie of die suïcidaal zijn, mogelijk wel patiënten die therapieresistent zijn voor eerdere (niet-TCA-)behandelstappen. Het voordeel voor TCA's, te weten een effectgrootte van 0,23, betekent een verschil in daling op de Hamilton-depressieschaal (HDRS) van 2-3 punten (Anderson 1998). Opnieuw rijst de vraag: is dit klinisch relevant?

Wanneer non-respons vaststellen?

Het algoritme houdt een periode van 4-6 weken aan om onvoldoende verbetering vast te stellen. Op basis van beperkt systematisch onderzoek – zie o.a. Quitkin e.a. 1996a; 1996b; 2003 – motiveren wij patiënten 4-6 weken vol te houden.

Twee studies pleiten voor ongewijzigd doorbehandelen tot ten minste 12 weken. Quitkin en collegae (2003) rapporteerden dat 41% van degenen zonder respons (< 25% verbetering) en 48% van degenen met een partiële respons (25-49% verbetering) na 6 weken fluoxetine (20 mg), in week 12 alsnog remissie (HDRS ≤ 7) bereikten indien ongewijzigd werd doorbehandeld. Een meta-analyse van drie augmentatie/switchstudies liet zien dat ongewijzigd doorbehandelen (6-12 weken) bij non-respons (bij 6-7 weken) niet significant verschilde van switchen (Bschor & Baethge 2009).

Daar staat tegenover dat een mega-analyse ($n = 6907$) met diverse antidepressiva (Szegedi e.a. 2009) laat zien dat enige verbetering ($\geq 20\%$) na 2 weken een redelijke sensitiviteit heeft om respons (81%) en remissie (87%) in week 8 te voorspellen.

Momenteel wordt geëxperimenteerd of effecten op emotieherkenning 3 uur na inname van een eerste pil (Harmer e.a. 2009) uiteindelijke respons of remissie kunnen voorspellen (Tranter e.a. 2009).

Deze bevindingen suggereren een vroegere keuzemogelijkheid om behandeling met een antidepressivum door te zetten of te switchen en roepen vragen op over de gebruikelijke 4-6 weken. Om de snelheid van behandelen te bespoedigen, zal toekomstig onderzoek moeten leiden tot individuele, accurate, vroegtijdige inschatting van de werkzaamheid van een antidepressivum.

Om te voorkomen dat patiënten langer dan 3 maanden doorgaan met een onwerkzame behandeling – wat in de praktijk helaas vaak voorkomt – moeten effecten van antidepressiva systematisch gemeten worden; een algoritme helpt hierbij.

Dosisverhoging

Ons recente onderzoek naar dosisverhoging bij onvoldoende respons na 6 weken paroxetine verscheen na de literatuurzoekacties en werd nog niet opgenomen in de herziene richtlijn (Ruhé e.a. 2009). Spijker en Nolen noemen deze aanvullende studie toch alvast. Ons onderzoek liet zien dat dosisverhoging bij paroxetine niet werkzaam is, hetgeen voor alle SSRI's lijkt te gelden en door gelijkblijvende serotoninetransporterbezetting verklaard wordt (Ruhé e.a. 2010a). Het algoritme concludeert dat alleen TCA's gedoseerd moeten worden op geleide van de bloedspiegel. Voor de SNRI venlafaxine is wel een dosis-responsrelatie aannemelijk (Rudolph e.a. 1998). Dit geldt ook voor fenelzine en tranylcypromine. Deze middelen kunnen dus vanaf het begin van de behandeling zo hoog mogelijk gedoseerd worden (Adli e.a. 2005). Dosisverhoging bij patiënten die niet in remissie kwamen (HDRS > 7) na 6 weken behandeling met duloxetine (Kornstein e.a. 2008) was niet significant effectiever dan ongewijzigd doorbehandelen.

Ik concludeer dat een scherpere aanbeveling is voor het doseren van antidepressiva: gebruik de minimaal effectieve dosis en gebruik hogere doseringen bij venlafaxine, TCA's (bloedspiegel) en

klassieke MAO-remmers, mits bijwerkingen aanvaardbaar blijven.

Switchen

Sinds juni 2008 en het systematische literatuuroverzicht (Ruhe e.a. 2006) verschenen er één nieuwe RCT, een vergelijkbare meta-analyse en twee open switchstudies naar venlafaxine met verschillende doseringen (Thase e.a. 2006) en duloxetine (Perahia e.a. 2008). Uit de RCT bleek dat switchen naar venlafaxine niet significant verschilde van switchen naar citalopram (Lenox-Smith & Jiang 2008). Echter, Papakostas en collegae (2008) vergeleken switchen naar een tweede SSRI versus venlafaxine, mirtazapine of bupropion. Zij concludeerden dat een switch naar een andere groep antidepressiva een gering, significant voordeel (NNT = 22) heeft, maar stellen de klinische relevantie ter discussie.

Het onderzoek naar switchen geeft dus opmerkelijk weinig houvast, terwijl dit bij $\geq 50\%$ van onze patiënten voorkomt. Aangezien de remissiekans na de eerste twee antidepressiva sterk afneemt (Ruhé e.a. 2006; Rush e.a. 2006), is een geïndividualiseerde inschatting van de succeskans van antidepressiva opnieuw gewenst.

Een nauwelijks belicht vraagstuk is hoe bij non-respons op het eerste antidepressivum het switchen naar of het toevoegen van psychotherapie (cognitieve gedragstherapie (CGT) of interpersoonlijke psychotherapie) zich verhoudt tot switchen van antidepressivum. Omdat in het STAR*D-onderzoek weinig deelnemers bereid waren zich te laten randomiseren (Thase e.a. 2007), was de vergelijking tussen CGT en medicamenteuze strategieën onmogelijk.

Augmentatie/combinatie

Een recentere meta-analyse van augmentatiestudies met atypische antipsychotica (AAP) versus placebo-augmentatie bevatte ook de augmentatiestudie met aripiprazolaugmentatie (Nelson & Papakostas 2009). AAP-augmentatie geeft een sig-

nificant grotere kans op remissie dan die met placebo (OR: 2,00 (95%-BI: 1,69-2,37); NNT = 9). Echter, het gemiddelde remissiepercentage was 29 en in slechts één studie vergeleek men met een switch; daarbij vond men geen significant verschil met AAP-augmentatie (Corya e.a. 2006). De meerwaarde van AAP-augmentatie ten opzichte van switchen moet dus nog aangetoond worden.

EÉN ALGORITME?

Algoritmen hebben een meerwaarde boven gebruikelijke (niet-gestuurde) behandeling (Spijker & Nolen 2011; Ruhe & Birkenhager 2010b). Maar is een *one-size-fits-all*-algoritme de beste aanpak, of moet er op basis van individuele kenmerken voor specifieke behandeling gekozen worden?

Eerder werd al gepleit voor onderscheid van depressieve subsyndromen op basis van kenmerken zoals melancholie, atypische of psychotische kenmerken (Malhi e.a. 2005). Voor dergelijke subtypes zouden verschillende algoritmen gevolgd moeten worden. Bij melancholische kenmerken zou dan eerder naar een TCA of ECT worden gewisseld (Ruhé & Birkenhager 2010b). De heterogeniteit van patiënten binnen behandelstudies is tot nu toe te groot, zodat het ontwerpen van specifieke algoritmen op beperkt en indirect bewijs berust. Profiling (beschrijven van factoren die het effect van behandeling voorspellen) van depressie kan in de toekomst een doorbraak opleveren. Staging en profiling van o.a. depressie zullen binnenkort in een themanummer van dit tijdschrift worden uitgewerkt.

BESLUIT

Richtlijnen en samengevatte kennis vormen stap één; een intensief implementatietraject blijkt noodzakelijk (zie o.a. Franx e.a. 2010). Duidelijk wordt dat richtlijnen nooit 'compleet' zijn. Literatuuronderzoek afgerond in 2008 wordt gepubliceerd in 2010. De kennis vermeerdert, terwijl de implementatie nog moet starten. De belangrijkste vraag is dan ook: hoe maken en houden we onze richtlijnen 'levend'?

LITERATUUR

- Adli M, Baethge C, Heinz A, e.a. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 387-400.
- Anderson IM. SSRI versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: A meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress Anxiety* 1998; 7: 11-7.
- Bschor T, Baethge C. No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 121: 174-9.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, e.a. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 746-58.
- Corya SA, Williamson D, Sanger TM, Briggs SD, Case M, Tollefson G. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2006; 23: 364-72.
- Franx G, Oud M, de Lange J, Wensing M. Eindverslag Evaluatiestudie Doorbraakproject Depressie. Utrecht: Trimbos-instituut; 2010.
- Harmer CJ, O'Sullivan U, Favaron E, Massey-Chase R, Ayres R, Reinecke A, e.a. Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 1178-84.
- Kornstein SG, Dunner DL, Meyers AL, Whitmyer VG, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM, e.a. A randomized, double-blind study of increasing or maintaining duloxetine dose in patients without remission of major depressive disorder after initial duloxetine therapy. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1383-92.
- Lenox-Smith AJ, Jiang Q. Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23: 113-19.
- Malhi GS, Parker GB, Greenwood J. Structural and functional models of depression: from sub-types to substrates. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111: 94-105.
- Multidisciplinaire richtlijn Depressie. Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van volwassen cliënten met een depressieve stoornis (eerste revisie). Utrecht: Trimbos-instituut; 2010.
- Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 980-91.

- Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 699-704.
- Perahia DG, Quail D, Desai D, Corruble E, Fava M. Switching to duloxetine from selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: a multicenter trial comparing 2 switching techniques. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 95-105.
- Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Ocepek-Welikson K, Taylor BP, Nunes E, e.a. Chronological milestones to guide drug change. When should clinicians switch antidepressants? *Arch Gen Psychiatry* 1996a; 53: 785-92.
- Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Taylor BP, Klein DF. Can the effects of antidepressants be observed in the first two weeks of treatment? *Neuropsychopharmacol* 1996b; 15: 390-4.
- Quitkin FM, Petkova E, McGrath PJ, Taylor B, Beasley C, Stewart J, e.a. When should a trial of fluoxetine for major depression be declared failed? *Am J Psychiatry* 2003; 160: 734-40.
- Rudolph RL, Fabre LF, Feighner JP, Rickels K, Entsuah R, Derivan AT. A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 116-22.
- Ruhé HG, Huysen J, Swinkels JA, Schene AH. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1836-55.
- Ruhé HG, Booij J, van Weert HC, Reitsma JB, Franssen EJ, Michel MC, e.a. 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. *Neuropsychopharmacol* 2009; 34: 999-1010.
- Ruhé HG, Booij J, van Weert HC, Reitsma JB, Franssen EJ, Michel MC, e.a. Dosisverhoging van SSRI's bij depressie; niet aan te bevelen in richtlijnen. *Tijdschr Psychiatr* 2010a; 52: 615-25.
- Ruhé HG, Birkenhager TK. Vervolgstappen met antidepressiva bij unipolaire depressie. In: Verkes RJ, Ruhé HG, red. Keuzecriteria voor antidepressiva. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2010b. p. 117-32.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, e.a. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905-17.
- Spijker J, Nolen WA. Het algoritme voor de biologische behandeling van depressie in de Nederlandse Multidisciplinaire richtlijn Depressie. *Tijdschr Psychiatr* 2011; 53: 223-233.
- Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg AP, van der Meulen E, Stassen HH, Thase ME, e.a. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 344-53.
- Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, Wisniewski SR, Trivedi MH, Luther JF, e.a. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 739-52.
- Thase ME, Shelton RC, Khan A. Treatment with venlafaxine extended release after SSRI nonresponse or intolerance: a randomized comparison of standard- and higher-dosing strategies. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 250-8.
- Tranter R, Bell D, Gutting P, Harmer C, Healy D, Anderson IM. The effect of serotonergic and noradrenergic antidepressants on face emotion processing in depressed patients. *J Affect Disord* 2009; 118: 87-93.

AUTEUR

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

Correspondentieadres: dr. H.G. Ruhé, Zorgprogramma Stemningsstoornissen, afd. Psychiatrie AMC/UvA, PA1.148, Meibergdreef 5, 1105 AZ Amsterdam.

E-mail: h.g.ruhe@amc.uva.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 07-02-2011.

TITLE IN ENGLISH Algorithms for the biological treatment of depression