

Augmentatie met atypische antipsychotica bij de behandeling van therapieresistente depressieve patiënten: een overzicht

M.A. SELIS, F.P.M.L. PEETERS

ACHTERGROND Een aanzienlijk aantal depressieve patiënten is therapieresistent voor huidige medicamenteuze behandelingsstrategieën. In de klinische praktijk wordt toenemend gebruikgemaakt van de mogelijkheid om dan een atypisch antipsychoticum (AAP) aan een antidepressivum toe te voegen.

DOEL Inventariseren van de beschikbare wetenschappelijke onderbouwing van deze benadering, verklaren van mogelijke effectiviteit en positioneren van augmentatie met een AAP bij de behandeling van therapieresistente niet-psychotische depressies.

METHODE Aan de hand van verschillende zoektermen werd gezocht naar relevante artikelen in Pubmed en binnen gevonden artikelen naar relevante literatuurverwijzingen.

RESULTATEN Er werden slechts 6 gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken gevonden; daarom werden ook 10 ongeblindeerde studies en 7 gevalsbeschrijvingen geïnccludeerd. Er waren enige aanwijzingen dat augmentatie met een AAP, met name olanzapine, effectief is. Een voordeel is de relatief snelle werking binnen één tot enkele weken. Gelet op de nog relatief geringe wetenschappelijke onderbouwing, is augmentatie met een AAP slechts geïndiceerd als andere augmentatiestrategieën onwerkzaam of gecontraïndiceerd zijn. Terughoudendheid moet in acht worden genomen gezien de negatieve effecten op de glucose- en lipidestofwisseling.

CONCLUSIE Augmentatie met een AAP bij therapieresistente niet-psychotische depressies is een potentieel zinvolle, maar nog onvoldoende onderbouwde aanvulling op bestaande richtlijnen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)4, 213-222]

TREFWOORDEN depressie, therapieresistentie, augmentatie, atypische antipsychotica

De medicamenteuze behandeling van de depressieve stoornis leidt, bij het gebruik van systematische behandelingsalgoritmen, tot remissie bij 67% van de patiënten (Rush e.a. 2006). In het geval van behandelresistentie bij een eerste antidepressivum worden in behandelingsalgoritmen en richtlijnen uiteenlopende mogelijkheden aanbevolen: overstappen op een ander middel uit dezelfde of een andere klasse, dan wel augmentatie met mid-

delen zoals lithium, schildklierhormoon, buspiron of een tweede antidepressivum (Ros e.a. 2005). Naar schatting is er bij 10-20% van de patiënten met een depressieve stoornis geen of een gering effect van biologische en/of psychotherapeutische behandelingen (Keitner e.a. 2006). Er lijkt dan ook voldoende ruimte voor andere medicamenteuze behandelstrategieën.

Een recente ontwikkeling, blijkend uit een

toenemend aantal publicaties en eigen ervaring in de dagelijkse praktijk, is het toevoegen van een atypisch antipsychoticum (AAP) aan een antidepressivum bij de behandeling van een therapieresistente depressie (TRD) zonder psychotische kenmerken.

Het gebruik van (klassieke) antipsychotica bij de behandeling van stemmingsstoornissen zonder psychotische kenmerken heeft overigens enige historie. In de jaren zestig werden chloorpromazine en thioridazine reeds gebruikt als monotherapie, maar ze raakten voor deze indicatie in onbruik vanwege de extrapiramidale bijwerkingen (Robertson & Trimble 1982). Verder is onderzocht of toevoeging van reserpine aan desipramine bij TRD zinvol was; de resultaten waren echter weinig bemoedigend (Price e.a. 1987).

Gezien de beschreven ontwikkeling willen wij in dit artikel: (1) onderzoeken in hoeverre augmentatie met een AAP bij behandelresistentie wordt ondersteund door gegevens uit wetenschappelijk onderzoek, (2) verklaringen voor eventuele effectiviteit geven, en (3) komen tot een plaatsbepaling voor het gebruik van een AAP bij de niet-psychotische depressieve stoornis.

METHODE

Pubmed werd geraadpleegd tot april 2007. De volgende zoektermen werden in verschillende combinaties gebruikt: 'depression', 'depressive disorder', 'resistant', 'atypical', 'antipsychotic', 'olanzapine', 'quetiapine', 'risperidone', 'aripiprazole' en 'clozapine'. Dit leverde uiteindelijk 254 artikelen op. Een arti-

kel werd relevant bevonden als het een origineel onderzoek, inclusief dierexperimenteel onderzoek, betrof dat onze vraagstellingen zou kunnen beantwoorden. Tevens werden de literatuurlijsten van deze artikelen gescreend op andere mogelijk relevante publicaties.

RESULTATEN

De effectiviteit van augmentatie met een AAP bij de behandeling van de depressieve stoornis

Wij vonden 6 gerandomiseerde gecontroleerde trials, 10 ongeblindeerde studies en 7 gevalbeschrijvingen. In tabel 1 staan de resultaten gerangschikt per AAP. In het navolgende beschrijven wij de resultaten per middel, waarbij wij ons hebben beperkt tot de in Nederland geregistreerde AAP's.

Olanzapine

Uit een aantal gevalbeschrijvingen en ongeblindeerde studies bleek dat toevoeging van olanzapine in doseringen tot 20 mg per dag aan een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) bij patiënten met TRD in perioden van een dag tot enkele weken in een aanzienlijk aantal gevallen leidde tot respons, dan wel remissie van symptomen (Devarajan & Dursun 2005; Parker & Malhi 2001; Pitchot & Ansseau 2001).

Anderen behandelden 49 patiënten met TRD, van wie uiteindelijk 60% verbeterde, nadat olanzapine of een ander AAP aan een minimaal 6 weken durende behandeling met uiteenlopende antidepressiva was toegevoegd (Barbee e.a. 2004b). Bij 30% van de initieel therapieresistente patiënten trad alsnog verbetering op als de overstap werd gemaakt naar een ander AAP.

In een ongeblindeerde studie werden 145 patiënten met TRD gedurende 76 weken behandeld met de combinatie van fluoxetine (gemiddeld 49,5 mg/dag) en olanzapine (gemiddeld 7,7 mg/dag): er was bij 53% respons, bij 44% remissie en bij 25% terugval gedurende de studieperiode (Corya e.a. 2003).

TABEL 1 Aantal geïncludeerde studies naar de effectiviteit van de augmentatie met een atypisch antipsychoticum bij patiënten met therapieresistente depressie

Middel	Gevalsbeschrijving	
	RCT	Ongeblindeerde studie
Olanzapine	4	3
Quetiapine	1	2
Risperidon	1	3
Aripiprazol	0	2
Clozapine	0	0

RCT = gerandomiseerde gecontroleerde trial.

Wij vonden enkele gecontroleerde studies. In een kleine studie ($n = 20$) werd gedurende twee weken de combinatie van een antidepressivum en olanzapine (2,5-5 mg/dag) tegenover een combinatie van een antidepressivum en placebo als initiële behandeling getest op snelheid van respons (Parker e.a. 2005). Er werd een niet-significante trend in het voordeel van de actieve medicatie gevonden. Resultaten op langere termijn zijn niet gemeld.

In een andere kleine studie kregen 28 patiënten die niet gereageerd hadden op 8 weken fluoxetine (gemiddeld 60 mg/dag) en placebo, óf olanzapine (gemiddeld 12,5 mg/dag) en placebo, óf een combinatie van fluoxetine (gemiddeld 52 mg/dag) en olanzapine (gemiddeld 13,5 mg/dag) (Shelton e.a. 2001). Reeds na een week bleek de combinatiebehandeling op grond van de scores op de *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) effectiever dan monotherapie. Uiteindelijk vertoonde 60% van de patiënten in de actieve combinatiegroep respons (minstens 50% verbetering op de MADRS) tegen 0-10% in de controlegroepen.

Meer recent verscheen een 8 weken durende studie bij een groep van 500 patiënten met TRD die behandeld werden met een combinatie van olanzapine en fluoxetine (Shelton e.a. 2005). Patiënten die niet reageerden op nortriptyline werden gerandomiseerd naar vier groepen: continueren van nortriptyline, monotherapie met fluoxetine dan wel olanzapine, of een combinatie van olanzapine-fluoxetine. In deze laatste groep trad er wel een snellere, maar uiteindelijk geen grotere verbetering op dan in de monotherapiegroepen gedurende de 8 weken van het onderzoek. Een belangrijke methodologische tekortkoming van deze studie was de gebrekkige definiëring van en controle op TRD, waardoor de studiegroep mogelijk niet erg therapieresistent is geweest.

In het grootste onderzoek tot nu toe werden parallel 2 gerandomiseerde en dubbelblinde onderzoeken met in totaal 650 ambulante patiënten met TRD verricht. Na 8 weken behandeling met fluoxetine werden de patiënten gerandomiseerd naar een groep die werd behandeld met fluoxetine (mediane dosering van 50 mg per dag),

een groep die werd behandeld met olanzapine (mediane dosering van 9 mg per dag) of een combinatie van beide. Therapieresistentie werd gedefinieerd als het tijdens de huidige episode geen respons laten zien op behandeling met een antidepressivum, inclusief het geen respons laten zien op de 8 weken durende behandeling met fluoxetine. De groep die behandeld werd met de combinatie fluoxetine-olanzapine liet een significant grotere daling zien op de MADRS, met een bijna 2 keer zo grote kans op remissie. Dit gold na 8 weken behandeling in de 2de studie en in de gepoolde data van beide studies, ten opzichte van de beide monotherapiegroepen (Thase e.a. 2007).

Quetiapine

Twee ongeblindeerde studies rapporteerden een gunstig effect van quetiapine (200-400 mg per dag) bij een voorafgaande niet-succesvolle behandeling met een SSRI (Devarajan e.a. 2006; Doree e.a. 2007). In één van deze studies bleek augmentatie met quetiapine effectiever dan additie van lithium in een groep van 20 patiënten met TRD (Doree e.a. 2007).

Een placebogecontroleerde studie bij 58 patiënten die niet op behandeling met een SSRI of venlafaxine hadden gereageerd, toonde een duidelijk voordeel (een verschil van bijna 6 punten op de *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS)) van het toevoegen van quetiapine (gemiddeld 182 mg/dag) ten opzichte van placebo. Het effect trad binnen een week op en nam gedurende de studieduur van 8 weken verder toe (McIntyre e.a. 2006).

Risperidon

Een aantal gevalbeschrijvingen beschreef de effectiviteit van het toevoegen van een lage dosering risperidon aan de behandeling met een SSRI. Vier patiënten vertoonden binnen twee weken een respons na toevoeging van 0,5-2 mg risperidon per dag (O'Connor & Silver 1998). Een gunstig effect werd ook beschreven bij een depressieve patiënt bij wie aan de behandeling met tranlycypromine

0,5 mg risperidon werd toegevoegd (Stoll & Haura 2000).

In een ongeblindeerde studie vertoonden alle 8 patiënten met TRD binnen een week remissie na het toevoegen van 0,5-2 mg risperidon aan een SSRI (Ostroff & Nelson 1999). Ook 5 vrouwelijke patiënten verbeterden na ongeblindeerde toevoeging van 1 mg risperidon aan diverse antidepressiva aanmerkelijk, gemeten met de *Clinical Global Impression (CGI)* (Viner e.a. 2003).

Er waren echter aanwijzingen dat dit effect van risperidon op de lange termijn mogelijk niet standhield. Na ongeblindeerde augmentatie met 0,25-2 mg risperidon van citalopram (maximaal 60 mg/dag) bij 386 patiënten met TRD vertoonde aanvankelijk 63% remissie. In een placebogecontroleerde continueringsfase van 24 weken bleek er echter geen verschil in terugval tussen de risperidon- en de placebogroep (Rapaport e.a. 2006).

Aripiprazol

In één casus werd een sterk effect beschreven van aripiprazol (30 mg per dag), toegevoegd aan venlafaxine (600 mg), na een vergeefse eerdere behandeling met antidepressiva met lithium (Hellerstein 2004).

Bij 12 patiënten die geen respons lieten zien op een SSRI werd aripiprazol aan de behandeling toegevoegd in een dosering tot 30 mg per dag gedurende 8 weken. Iets meer dan de helft van de patiënten liet een respons zien en een derde bereikte remissie, gemeten met de *HRSD* (Papakostas e.a. 2005).

In een studie bij 15 therapieresistente patiënten werd 2,5-10 mg aripiprazol, gedurende 8 weken, aan de behandeling toegevoegd. De 8 patiënten die de studie voltooiden, bereikten remissie (Simon & Nemeroff 2005).

In een open studie hadden 14 van 30 patiënten met TRD een redelijke tot goede respons (gemeten met de scores op de *CGI* en de *Global Assessment of Functioning*) op de toevoeging, gedurende 3-6 weken, van aripiprazol (2,5-15 mg) aan antidepressieve medicatie (Barbee e.a. 2004a). Al

deze patiënten hadden reeds vergeefs een ander AAP gebruikt; dit is een indicatie dat het switchen van het ene naar het andere AAP zinvol kan zijn.

Hetzelfde werd gemeld in een andere ongeblindeerde studie. Daarbij trad een gunstig effect op bij iets meer dan de helft van 17 depressieve patiënten na toevoeging van aripiprazol in een dosering van maximaal 30 mg/dag aan een SSRI. Ook in deze studie had een meerderheid reeds vergeefs augmentatie met een ander AAP geprobeerd (Worthington e.a. 2005).

Clozapine

Wij vonden geen publicaties over de augmentatie met clozapine bij gebruik van een antidepressivum door patiënten met TRD.

DISCUSSIE

Verklaringen voor de effectiviteit van AAP bij depressie

Al met al zijn er enige aanwijzingen dat de toevoeging van een AAP aan een antidepressivum bij TRD effectief kan zijn. Er zijn hiervoor enkele mogelijke verklaringen.

Behandeling van niet-herkende psychotische symptomen De werking van de toevoeging van een AAP aan een antidepressivum kan wellicht worden toegeschreven aan het effect op niet-herkende psychotische symptomen. Dergelijke symptomen komen in de algemene populatie in ruimere mate voor dan voorheen werd aangenomen. De prevalentie van dergelijke symptomen bij patiënten met stemmings- en/of angststoornissen ligt nog hoger (Hanssen e.a. 2003). Wellicht dat de toevoeging van een AAP effectief is via dit therapeutisch effect op niet-herkende psychotische kenmerken van de depressieve stoornis. De prevalentie van niet-herkende psychotische symptomen is waarschijnlijk niet dermate groot dat dit een voldoende verklaring is voor het gunstige effect in alle publicaties. Bovendien werden deelnemers in een van de grootste geran-

domiseerde gecontroleerde trials (RCT's) grondig diagnostisch onderzocht met een uitgebreid semigestructureerd onderzoek en zij werden geëxcludeerd bij de aanwezigheid van psychotische symptomen (Thase e.a. 2007).

Antidepressief effect via neurotransmittersystemen Mogelijk werken de AAP's direct antidepressief. In een vergelijkend onderzoek bij ratten die aan een lichte chronische stress werden blootgesteld, bleek quetiapine even effectief als amitriptyline bij het voorkómen van anhedonie (Orsetti e.a. 2007). Net als sommige antidepressiva (mirtazapine en mianserine) zijn ze potente 5-hydroxytryptamine (5-HT_{2A/2C})-receptorantagonisten. Het antagoniseren van 5-HT_{2A/2C}-receptoren leidt tot een reductie van gebruikelijke bijwerkingen van SSRI's zoals agitatie, insomnie en seksuele disfunctie (Aizenberg e.a. 1997). Daarnaast heeft blokkade van 5-HT_{2A/2C}-receptoren mogelijk een direct gunstig effect op een gedaalde stemming (Moller 2005; Thase 2002). Tot slot zijn er aanwijzingen dat blokkade van 5-HT_{2A/2C}-receptoren een goed effect heeft op de slaaparchitectuur en slapeloosheid vermindert. De gelijktijdige toediening van 5-HT_{2A/2C}-receptorantagonisten en SSRI's zou aldus wellicht tot een synergetisch effect kunnen leiden (Marek e.a. 2003).

AAP's hebben echter ook effecten op de dopaminerge en noradrenerge neurotransmissie. Clozapine, olanzapine en risperidon vergroten de beschikbaarheid van dopamine in de prefrontale cortex, een effect dat niet bij klassieke antipsychotica is vastgesteld (Hertel e.a. 1996). Bovendien hebben AAP's een agonerend effect op noradrenerge transmissie in de prefrontale cortex (Dremencov e.a. 2007; Li e.a. 1998; Zhang e.a. 2000).

Naast dit directe effect zijn er ook meldingen van synergetische effecten op de neurotransmissie van de combinatie van antidepressiva en AAP's. In dierexperimenteel onderzoek leidde dit tot een extra toename van dopamine en/of noradrenaline in de frontale cortex (Huang e.a. 2006; Zhang e.a. 2000).

Er is ook een specifiek synergetisch effect

gemeld bij de combinatie van olanzapine en fluoxetine op de expressie van fibroblastgroefactor 2, een neurotrofisch molecuul dat in verband wordt gebracht met het klinische effect van antidepressiva (Maragnoli e.a. 2004). Van de besproken antipsychotica is aripiprazol eveneens een 5-HT_{1A}-agonist (dit geldt ook voor clozapine en het niet in Nederland geregistreerde ziprasidon); ook hieraan wordt een antidepressief en anxiolytisch effect toegeschreven (Blier & Ward 2003).

Het klinische effect van de combinatie van een antidepressivum en een AAP zou dus wellicht op één van deze mechanismen of op een combinatie ervan kunnen berusten.

Antidepressief effect via hypothalamus-hypofyse-bijnieras Ontregeling en hyperactivatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HBB-as) worden als belangrijke pathofysiologische kenmerken van depressies beschouwd (Peeters e.a. 2004). Tevens bestaan er studies die aantonen dat normalisatie van de functie van de HBB-as bij depressie belangrijk is voor het klinische effect van diverse soorten farmaca (Holsboer 2001). Recent werd aangetoond dat olanzapine en quetiapine bij gezonde proefpersonen resulteren in verminderde secretie van adrenocorticotroop hormoon (ACTH) en cortisol, een effect dat niet werd gezien na haloperidolgebruik (Cohrs e.a. 2006). Downregulatie van de HBB-as door olanzapine en clozapine was overigens al eerder beschreven bij patiënten met schizofrenie. Het effect van deze middelen op de HBB-as wordt in verband gebracht met hun reeds beschreven antagonisme van 5-HT_{2A/2C}-receptoren. Gegevens over het effect van AAP's op de functie van de HBB-as bij depressieve patiënten en de klinische betekenis ervan zijn echter niet voorhanden. De betekenis van de downregulatie van de HBB-as door AAP's bij stemmingsstoornissen is dus nog verre van duidelijk.

Plaatsbepaling voor de dagelijkse praktijk

Op grond van het literatuuroverzicht kan geconcludeerd worden dat toevoeging van een AAP zinvol kan zijn bij de behandeling van depressieve patiënten die niet voldoende reageren op een antidepressivum als gebruikelijke, beter gefundeerde behandelingen, zoals instellen op een ander antidepressivum of augmentatie met een ander middel (zoals lithium), niet werken of op praktische of medische bezwaren stuiten.

Bij augmentatie met een AAP wordt gemeld dat tot 60% van de patiënten met TRD alsnog op de behandeling reageert; indien dat niet helpt, reageert tot 30% van de overgebleven patiënten alsnog op de omzetting naar een ander AAP (Barbee e.a. 2004b). Blijkens de literatuur treedt de respons snel op, vaak al binnen een week. Het zijn cijfers die uiterst hoopgevend zijn, maar de wetenschappelijke onderbouwing is nog niet voldoende om deze stap in bestaande richtlijnen op te nemen. Er zijn slechts enkele RCT's, die samen geen consistente resultaten opleveren. Veel studies schieten methodologisch tekort door het ontbreken van blinding en placebocondities. Tevens is de selectie van deelnemers onduidelijk door het gebruik van verschillende en soms weinig duidelijke definities van het begrip 'therapieresistentie'. Een uniforme classificatie op grond van duidelijke criteria ontbreekt in de meeste onderzoeken (Souery e.a. 1999; Thase & Rush 1997). Daarnaast ontbreken duidelijke gegevens over het effect op de lange termijn.

Een voordeel van toevoeging van een AAP is de snelle werking, over het algemeen binnen één tot enkele weken. Daardoor is op redelijk korte termijn duidelijk of augmentatie zinvol is. Een bijkomend voordeel is de praktische eenvoud voor zowel patiënt als arts: voorafgaand onderzoek en bloedspiegelcontroles, zoals bij lithiumadditie vereist zijn, zijn niet nodig. Tot slot is er het sederende en anxiolytische effect van AAP, hetgeen insomnia, agitatie en angst kan verminderen.

Indien er bij de behandeling van een depressieve patiënt gekozen wordt voor augmentatie met een AAP, is naar onze mening olanzapine in

een dosering van 2,5 tot 20 mg per dag het middel van eerste keuze. Dit middel, in combinatie met vooral fluoxetine, toont mogelijke effectiviteit en is veilig gebleken bij een relatief groot aantal patiënten (samen met patiënten met een bipolaire stoornis komt het totaal op 2066 in diverse studies; zie Owen 2006). Indien dit middel niet voldoende werkzaam blijkt, bestaat er een indicatie voor het switchen naar een ander AAP, waarbij voor risperidon, quetiapine en aripiprazol gelijkwaardige effectiviteit gerapporteerd wordt.

Er blijven echter nog vele vragen onbeantwoord. Het is niet duidelijk of alle AAP's even effectief zijn bij de behandeling van TRD en wat de optimale doseringen zijn. Verder betreft de meeste literatuur de combinatie van een AAP met serotonerg werkende antidepressiva; het is minder duidelijk of het combineren van een AAP met antidepressiva met andere werkingsmechanismen zinvol is.

Het is eveneens onduidelijk of er bepaalde klinische karakteristieken bepalend zijn voor het positieve effect van de combinatie. Het ligt voor de hand dat de combinatie het effectiefst is bij patiënten met angst en agitatie en minder goed werkzaam is bij degenen met veel apathie, moeheid en hypersomnie. Het is echter de vraag of dit klopt. Er bestaat namelijk een kleine, open studie naar het effect van toevoeging van olanzapine aan een SSRI bij herstelde depressieve patiënten die nog klachten hadden over apathie. Van de 20 patiënten ervoeren 16 verbetering van hun klachten; een bevinding waar geen duidelijke verklaring voor bestaat (Marangell e.a. 2002).

Het is verder nog niet duidelijk hoe lang en in welke dosering de combinatie dient te worden gecontinueerd. Het langetermijneffect lijkt op grond van het literatuuroverzicht niet heel bemoedigend. Hoewel AAP's op de korte termijn tot minder bewegingsstoornissen kunnen leiden, zijn de risico's op de lange termijn maar ten dele duidelijk (Shirzadi & Ghaemi 2006). Terughoudendheid, zeker voor langdurig gebruik, lijkt geboden gezien de toenemende aanwijzingen dat AAP's het glucose- en vetmetabolisme nadelig

beïnvloeden (Andersen e.a. 2005; Koponen e.a. 2002). Het gebruik op lange termijn dient dan ook nauwkeurig te worden geobserveerd (Newcomer 2007).

CONCLUSIE

Er is nog weinig goed gecontroleerd onderzoek gedaan naar de effectiviteit van augmentatie met een AAP aan reeds ingestelde antidepressieve medicatie bij TRD. Soms gaan ontwikkelingen in klinische ervaring echter vooraf aan de resultaten van RCT's. Problemen en hun, soms ad hoc bedachte, oplossingen in de dagelijkse klinische praktijk kunnen de eerste aanzet tot innovaties van behandelingen zijn. Tot op heden lijkt de augmentatie met een AAP bij de behandeling met een antidepressivum een potentieel zinvolle, maar nog onvoldoende effectief bewezen aanvulling in het arsenaal aan mogelijkheden bij de behandeling van een TRD. Uiteindelijk zullen de resultaten van meer RCT's duidelijk moeten maken of er een plaats is voor AAP's bij de behandeling van therapieresistente depressieve stoornissen.

LITERATUUR

- Aizenberg, D., Gur, S., Zemishlany, Z., e.a. (1997). Mianserin, a 5-HT_{2A/2C} and alpha 2 antagonist, in the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors. *Clinical Neuropharmacology*, 20, 210-214.
- Andersen, S.W., Clemow, D.B., & Corya, S.A. (2005). Long-term weight gain in patients treated with open-label olanzapine in combination with fluoxetine for major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1468-1476.
- Barbee, J.G., Conrad, E.J., & Jamhour, N.J. (2004a). Aripiprazole augmentation in treatment-resistant depression. *Annals of Clinical Psychiatry*, 16, 189-194.
- Barbee, J.G., Conrad, E.J., & Jamhour, N.J. (2004b). The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 975-981.
- Blier, P., & Ward, N.M. (2003). Is there a role for 5-HT_{1A} agonists in the treatment of depression? *Biological Psychiatry*, 53, 193-203.
- Cohrs, S., Roher, C., Jordan, W., e.a. (2006). The atypical antipsychotics olanzapine and quetiapine, but not haloperidol, reduce ACTH and cortisol secretion in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berlin)*, 185, 11-18.
- Corya, S.A., Andersen, S.W., Detke, H.C., e.a. (2003). Long-term antidepressant efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination: a 76-week open-label study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 1349-1356.
- Devarajan, S., Ali, J., & Dursun, S.M. (2006). Quetiapine plus SSRI in treatment-resistant depression: possible mechanisms. *Psychopharmacology (Berlin)*, 185, 402-403.
- Devarajan, S., & Dursun, S.M. (2005). Olanzapine plus venlafaxine in treatment-resistant depression. *Journal of Psychopharmacology*, 19, 434-435.
- Doree, J.P., Des Rosiers, J., Lew, V., e.a. (2007). Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Current Medical Research and Opinion*, 23, 333-341.
- Dremencov, E., El Mansari, M., & Blier, P. (2007). Noradrenergic augmentation of escitalopram response by risperidone: electrophysiologic studies in the rat brain. *Biological Psychiatry*, 61, 671-678.
- Hanssen, M., Peeters, F., Krabbendam, L., e.a. (2003). How psychotic are individuals with non-psychotic disorders? *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 38, 149-154.
- Hellerstein, D.J. (2004). Aripiprazole as an adjunctive treatment for refractory major depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28, 1347-1348.
- Hertel, P., Nomikos, G.G., Iurlo, M., e.a. (1996). Risperidone: regional effects in vivo on release and metabolism of dopamine and serotonin in the rat brain. *Psychopharmacology (Berlin)*, 124, 74-86.
- Holsboer, F. (2001). Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *Journal of Affective Disorders*, 62, 77-91.
- Huang, M., Ichiwaka, J., Li, Z., e.a. (2006). Augmentation of citalopram of risperidone-induced monoamine release in rat prefrontal cortex. *Psychopharmacology*, 185, 274-281.
- Keitner, G.I., Ryan, C.E., & Solomon, D.A. (2006). Realistic expectations and a disease management model for depressed patients with persistent symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 1412-1421.
- Koponen, H., Saari, K., Savolainen, M., e.a. (2002). Weight gain and glucose and lipid metabolism disturbances during antipsychotic medication: a review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252, 294-298.
- Li, X.M., Perry, K.W., Wong, D.T., e.a. (1998). Olanzapine increases in

- vivo dopamine and norepinephrine release in rat prefrontal cortex, nucleus accumbens and striatum. *Psychopharmacology (Berlin)*, 136, 153-161.
- Maragnoli, M.E., Fumagalli, F., Gennarelli, M., e.a. (2004). Fluoxetine and olanzapine have synergistic effects in the modulation of fibroblast growth factor 2 expression within the rat brain. *Biological Psychiatry*, 55, 1095-1102.
- Marangell, L.B., Johnson, C.R., Kertz, B., e.a. (2002). Olanzapine in the treatment of apathy in previously depressed participants maintained with selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label, flexible-dose study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 391-395.
- Marek, G.J., Carpenter, L.L., McDougle, C.J., e.a. (2003). Synergistic action of 5-HT_{2A} antagonists and selective serotonin reuptake inhibitors in neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*, 28, 402-412.
- McIntyre, A., Gendron, A., & McIntyre, A. (2007). Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Depression and Anxiety*, 24, 487-494.
- Moller, H.J. (2005). Antidepressive effects of traditional and second generation antipsychotics: a review of the clinical data. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255, 83-93.
- Newcomer, J.W. (2007). Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68 Suppl. 1, 20-27.
- O'Connor, M., & Silver, H. (1998). Adding risperidone to selective serotonin reuptake inhibitor improves chronic depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 18, 89-91.
- Orsetti, M., Canonico, P.L., Dellarole, A., e.a. (2007). Quetiapine prevents anhedonia induced by acute or chronic stress. *Neuropsychopharmacology*, 32, 1783-1790.
- Ostroff, R.B., & Nelson, J.C. (1999). Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 256-259.
- Owen, R.T. (2006). Olanzapine/fluoxetine combination for bipolar depression and other mood disorders: a review. *Drugs Today (Barcelona)*, 42, 185-192.
- Papakostas, G.I., Petersen, T.J., Kinrys, G., e.a. (2005). Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1326-1330.
- Parker, G., Brotchie, H., & Parker, K. (2005). Is combination olanzapine and antidepressant medication associated with a more rapid response trajectory than antidepressant alone? *The American Journal of Psychiatry*, 162, 796-798.
- Parker, G., & Malhi, G. (2001). Are atypical antipsychotic drugs also atypical antidepressants? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 35, 631-638.
- Peeters, F., Nicolson, N.A., & Berkhof, J. (2004). Levels and variability of daily life cortisol secretion in major depression. *Psychiatry Research*, 126, 1-13.
- Pitchot, W., & Ansseau, M. (2001). Addition of olanzapine for treatment-resistant depression. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 1737-1738.
- Price, L.H., Charney, D.S., & Heninger, G.R. (1987). Reserpine augmentation of desipramine in refractory depression: clinical and neurobiological effects. *Psychopharmacology (Berlin)*, 92, 431-437.
- Rapaport, M.H., Gharabawi, G.M., Canuso, C.M., e.a. (2006). Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: Results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2505-2513.
- Robertson, M.M., & Trimble, M.R. (1982). Major tranquilisers used as antidepressants. A review. *Journal of Affective Disorders*, 4, 173-193.
- Ros, S., Agüera, L., de la Gándara, J., e.a. (2005). Potentiation strategies for treatment-resistant depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica, (Suppl. 428)*, 14-24, 36.
- Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., e.a. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 1905-1917.
- Shelton, R.C., Tollefson, G.D., Tohen, M., e.a. (2001). A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 131-134.
- Shelton, R.C., Williamson, D.J., Corya, S.A., e.a. (2005). Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1289-1297.
- Shirzadi, A.A., & Ghaemi, S.N. (2006). Side effects of atypical antipsychotics: extrapyramidal symptoms and the metabolic syndrome. *Harvard Review of Psychiatry*, 14, 152-164.
- Simon, J.S., & Nemeroff, C.B. (2005). Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1216-1220.
- Souery, D., Amsterdam, J., de Montigny, C., e.a. (1999). Treatment re-

- sistant depression: methodological overview and operational criteria. *European Neuropsychopharmacology*, 9, 83-91.
- Stoll, A.L., & Haura, G. (2000). Tranylcypromine plus risperidone for treatment-refractory major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20, 495-496.
- Thase, M.E. (2002). What role do atypical antipsychotic drugs have in treatment-resistant depression? *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 95-103.
- Thase, M.E., Corya, S.A., Osuntokun, O., e.a. (2007). A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 224-236.
- Thase, M.E., & Rush, A.J. (1997). When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58 Suppl. 13, 23-29.
- Viner, M.W., Chen, Y., Bakshi, I., e.a. (2003). Low-dose risperidone augmentation of antidepressants in nonpsychotic depressive disorders with suicidal ideation. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23, 104-106.
- Worthington, J.J., 3rd, Kinrys, G., Wygant, L.E., e.a. (2005). Aripiprazole as an augmentor of selective serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety disorder patients. *International Clinical Psychopharmacology*, 20, 9-11.
- Zhang, W., Perry, K.W., Wong, D.T., e.a. (2000). Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 23, 250-262.

AUTEURS

M.A. SELIS is arts in opleiding tot psychiater bij de RIAGG Maastricht, Zorgprogramma Stemmingsstoornissen (thans: arts in opleiding tot psychiater werkzaam bij het LUMC, afdeling psychiatrie, Leiden).

F.P.M.L. PEETERS is psychiater bij het Academisch ziekenhuis Maastricht, afdeling Psychiatrie en bij de RIAGG Maastricht, Zorgprogramma Stemmingsstoornissen. Correspondentieadres: dr. F.P.M.L. Peeters, Academisch ziekenhuis Maastricht, afdeling Psychiatrie, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht.

E-mail: f.peeters@sp.unimaas.nl.

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 17-9-2007.

SUMMARY

Augmentation with atypical antipsychotics in the treatment of patients with a therapy-resistant depression: a review – M.A. Selis, F.P.M.L. Peeters –

BACKGROUND A considerable number of depressed patients are showing resistance to current drug treatment strategies. In such cases it is becoming increasingly common in clinical practice to augment an antidepressant with an atypical antipsychotic (AAP).

PURPOSE To provide an overview of the scientific evidence for this new strategy, to explain the possible mechanisms of action and to assess the place that augmentation with an AAP occupies in the treatment of therapy-resistant non-psychotic depression.

method Various search terms were used to locate relevant articles in Pubmed; these articles were examined for relevant references.

RESULTS Only 6 randomised controlled trials were found, therefore 7 case reports and 10 open-label studies were included. There seems to be some evidence that augmentation with an AAP, particularly olanzapine, is effective. One of the main advantages of this strategy is the fast response, namely within a few weeks or even within a week. In view of the lack of scientific support for augmentation with AAPs, this strategy is advisable when other augmentation strategies have proved unworkable or are contraindicated. It must be exercised with caution because the combination therapy can have negative effects on the patient's glucose and lipid metabolism.

CONCLUSION Augmentation with AAPs in treatment resistant depression may be a potential useful treatment strategy but its scientific evidence is insufficient to warrant inclusion within current guidelines.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)4, 213-222]

KEYWORDS major depression, therapy-resistance, augmentation, atypical antipsychotics