

Het algoritme voor de biologische behandeling van depressie in de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn depressie

J. SPIJKER, W.A. NOLEN

ACHTERGROND Antidepressiva zijn weliswaar effectief bij de behandeling van depressie, maar non-respons komt vaak voor. Behandelalgoritmes kunnen de behandelaar dan helpen om achtereenvolgende stapsgewijze keuzes te maken tussen de verschillende behandelingsopties.

DOEL Herzien van het biologische algoritme van de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn voor de behandeling van depressie.

METHODE Een systematisch overzicht van de literatuur.

RESULTATEN Het algoritme kent vijf stappen: 1. Start met een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI), tricyclisch antidepressivum (TCA), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI), mirtazapine of bupropion. 2. Bij non-respons na 4-10 weken een ander antidepressivum. 3. Augmentatie met lithium als beste optie. 4. Klassieke monoamineoxidaseremmer. 5. Elektroconvulsie therapie.

CONCLUSIE Toepassing van het algoritme verdient navolging, maar onderzoek naar de effectiviteit ervan is nodig.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)4, 223-233]

TREFWOORDEN antidepressiva, behandelalgoritme, depressieve stoornis, richtlijn

Hoewel antidepressiva effectief zijn bij de behandeling van depressie (Anderson 2000; 2001; Arrol e.a. 2005; Geddes e.a. 2000; MacGillivray e.a. 2003; Machado e.a. 2006; Williams e.a. 2000) is non-respons helaas een veelvoorkomend probleem. Zo'n 30% van de patiënten vertoont helemaal geen respons op de behandeling en nog eens zo'n 30% reageert wel, maar bereikt geen volledige remissie (Greden 2001).

In overzichtsartikelen over dit probleem (De Battista 2006; Dodd e.a. 2005; Thase & Rush 1997) wordt een groot aantal mogelijke oplossingen aangedragen voor wat dan te doen. Deze variëren van farmacologische opties en andere biologische behandel mogelijkheden zoals elektroconvulsie-

therapie (ECT) tot psychotherapeutische alternatieven.

Soms worden behandelalgoritmes gepresenteerd, bedoeld om de behandelaar te helpen om achtereenvolgende stapsgewijze keuzes te maken tussen de verschillende behandelingsopties. Algoritmes worden dan beschouwd als een strategie om de effectiefste zorg te verlenen (Trivedi 2003).

In dit artikel presenteren we het biologische algoritme voor de behandeling van de niet-psychootische depressieve stoornis, zowel voor de eerste- als de tweedelijnszorg, van de huidige Multidisciplinaire richtlijn Depressie (MDR depressie). Wij waren beiden betrokken bij de ontwikkeling van deze richtlijn: bij de eerste versie van 2005

(MDR depressie, 2005) (WN) en bij de eerste herziening van 2010 (MDR depressie, 2010) (JS).

Voordat we het algoritme beschrijven, gaan we in op het bewijs voor de effectiviteit van de biologische behandelopties bij patiënten met een niet-psychotische depressieve stoornis. We gaan niet uitgebreid in op de psychotherapeutische behandel mogelijkheden, maar noemen hier wel de indicaties voor antidepressiva versus psychotherapie. Recente publicaties hebben aangetoond dat het effect van antidepressiva ten gevolge van publicatiebias overschat wordt (Turner e.a. 2008) en dat het verschil tussen antidepressiva en placebo vooral zichtbaar wordt bij de ernstiger depressies (Kirsch e.a. 2008). Tegelijkertijd is er goed bewijs voor het effect van psychotherapie, vooral cognitieve gedragstherapie bij depressie, ook bij ernstige depressies (DeRubeis e.a. 1998; 1999; 2005). Daarom wordt in de eerste herziening van de MDR depressie (2010) aangeraden om antidepressiva slechts te indiceren bij (matig)-ernstige depressieve episoden. Psychotherapie is dan eveneens een optie en bij de keuze tussen een antidepressivum en psychotherapie of de combinatie van beide wordt rekening gehouden met ziektekenmerken (zoals recidivering), de eerdere behandelgeschiedenis en de voorkeur van de patiënt.

METHODE

Voor het literatuuroverzicht maakten we gebruik van de zoekstrategieën die gebruikt zijn voor de recente eerste herziening van de MDR depressie (2010), met als zoektermen: '(major depression', 'antidepressants', 'meta-analyses', 'systematic reviews' en 'randomised controlled trial' (RCT). Gezocht werd in PsycINFO, Medline, Cochrane en Embase tot juni 2008. Via de relevante artikelen vonden we andere artikelen middels de referenties. Alle relevante artikelen werden beoordeeld naar het niveau van bewijskracht. Daarbij betreft niveau A1: systematisch overzichtsartikel; niveau A2: gerandomiseerde dubbelblinde gecontroleerde studie van goede kwaliteit; niveau B: gecontroleerde studie van mindere kwaliteit; niveau C:

ongecontroleerde studie; en niveau D: mening van experts.

LITERATUUROVERZICHT

Antidepressiva zijn effectieve geneesmiddelen bij de behandeling van depressie, maar de effectiviteit is gering vergeleken met placebo (Anderson 2000; 2001; Arrol e.a. 2005; Geddes e.a. 2000; MacGillivray e.a. 2003; Machado e.a. 2006; Williams e.a. 2000).

De eerste medicatiestap

Er is veel keuze voor de eerste stap. Verschillende meta-analyses vergelijken de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) met tricyclische antidepressiva (TCA's) (Anderson 2000; Geddes e.a. 2000), vergelijken antidepressiva in subgroepen en verschillende behandelsettings zoals de eerste lijn (MacGillivray e.a. 2003) of vergelijken SSRI's met serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) (Machado e.a. 2006) of met mirtazapine (Anderson 2006). Andere meta-analyses vergelijken SSRI's met antidepressiva zoals de klassieke monoamineoxidaseremmers (MAOI's) en bupropion (een noradrenaline-dopamineheropnameremmer) (Williams e.a. 2000). De conclusie van deze meta-analyses luidt dat de effectiviteit van de verschillende antidepressiva bij ambulant behandelde patiënten min of meer gelijkwaardig is. Wel hebben de SSRI's een klein en statistisch significant voordeel boven de TCA's wat betreft bijwerkingen en discontinueringspercentage van het middel (Anderson 2001; Arrol e.a. 2005; Williams e.a. 2000). Alleen bij opgenomen patiënten zijn TCA's effectiever dan de SSRI's, maar de verschillen zijn klein (Anderson 2000; Machado e.a. 2006).

De conclusie van de MDR depressie (2010) luidt daarom dat voor ambulant behandelde patiënten in de eerste en in de tweede lijn de SSRI's, de SNRI's, mirtazapine, bupropion en ook nog steeds de TCA's goede opties zijn als middelen in de eerste stap (Anderson 2000; 2001; Arrol e.a. 2005;

Geddes e.a. 2000; MacGillivray e.a. 2003; Machado e.a. 2006; Williams e.a. 2000). De keuze moet daarom op andere overwegingen bepaald worden zoals de karakteristieken van de patiënt (waaronder behandelgeschiedenis), kosten (de TCA's zijn het goedkoopst), en de voorkeur van de patiënt, rekening houdend met de te verwachten bijwerkingen. Dit alles overwegende, komen de SSRI's meestal als middel voor de eerste stap naar voren.

Bij non-respons op het eerste antidepressivum moet men de diagnose heroverwegen en dient men te controleren of de patiënt andere medicatie (of middelen) gebruikt en of er negatieve omgevingsinvloeden zijn of levensgebeurtenissen die de depressie in stand houden. Medicatietrouw moet ook besproken worden omdat veel patiënten met een depressieve stoornis hun medicatie niet gebruiken zoals voorgeschreven, vaak vanwege de (gevreemde) bijwerkingen.

Wat wordt de tweede medicatiestap?

De meest toegepaste stappen na non-respons op een eerste antidepressivum zijn: voortzetten van het eerste antidepressivum in dezelfde of in een hogere dosis, overgaan (switchen) naar een ander antidepressivum, of toevoeging (augmentatie) van een andere medicament. Het bewijs voor al deze opties is echter beperkt (DeBattista 2006; Dodd e.a. 2005; Thase & Rush 1997).

Voortzetten van het antidepressivum Er zijn geen studies bekend waarin men systematisch de vraag onderzocht heeft hoe lang behandeling met een antidepressivum voortgezet moet worden alvorens naar een volgende stap over te gaan. Er bestaat echter een zekere consensus om ten minste 4 weken te wachten (met een adequate dosering) (Szedegi e.a. 2009), met daarbij de optie om de behandeling voort te zetten tot 6 weken als er enige verbetering (partiële respons) is in week 4 (Quitkin e.a. 1996) of tot 10 weken in het geval dat er combinatiebehandeling met psychotherapie plaatsvindt (Thase & Rush 1997). Sommigen raden echter aan om bij monotherapie met een an-

tidepressivum 8 tot 12 weken te wachten alvorens over te gaan naar de volgende stap, zoals gedaan werd in de Amerikaanse *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR*D)-studie. In deze studie onderzocht men de effectiviteit van een behandelalgoritme met vier stappen, waarbij elke stap 8 tot maximaal 12 weken duurde (Rush e.a. 2004).

Dosisverhoging In de klinische praktijk wordt de behandeling meestal voortgezet na 4-6 weken met een verhoging van de dosis, soms hoger dan de aanbevolen doseringen (Fredman e.a. 2006). Er is echter geen bewijs voor deze strategie. In een systematisch overzichtsartikel met 7 RCT's waarin 3086 patiënten waren opgenomen die een SSRI gebruikten, bespreken Ruhé e.a. (2006a) deze optie. In 4 van de RCT's werd geen effect gevonden van dosisverhoging voor week 4, en in één onderzoek bleek dosisverhoging van sertraline tot 200 mg/dag na 6 weken zelfs minder effectief dan voortzetten van de behandeling met 100 mg/dag (Licht & Qvitzau 2002). In 2 andere studies werd dosisverhoging van fluoxetine tot 60 mg/dag na 8 weken onderzocht. In één studie (Fava e.a. 1994) was dosisverhoging significant effectiever dan augmentatie met lithium en combinatie met desipramine bij patiënten met een partiële respons op fluoxetine 20 mg; terwijl bij degenen zonder respons dosisverhoging en augmentatie met lithium beide effectiever waren dan combineren met desipramine. In een replicatiestudie werden deze uitkomsten echter niet bevestigd (Fava e.a. 2002). In beide studies werd overigens geen placebogroep opgenomen. Ten slotte werd in een recente Nederlandse RCT bij 60 non-responders op paroxetine 20 mg geen effect gevonden van dosisverhoging naar 30-50 mg vergeleken met een dosisverhoging van placebo (Ruhé e.a. 2009). Wij vonden geen studies waarin dosisverhoging werd vergeleken met switchen naar een ander antidepressivum.

Al met al is er dus geen bewijs voor de effectiviteit van dosisverhoging bij de SSRI's (Aldi e.a. 2005; Ruhé e.a. 2006a; 2009). Dosisverhoging kan

echter (waarschijnlijk) wel zinvol zijn bij andere antidepressiva zoals bij de TCA's (om de serumspiegels te optimaliseren) en bij venlafaxine, dat zich als een SSRI gedraagt bij lagere doses, maar als een SNRI bij hogere doseringen (Corruble & Guelfi 2000).

Switchen Switchen naar een ander antidepressivum wordt ook veel toegepast (Mischoulon e.a. 2000) en er zijn vele opties. Ruhé e.a. (2006b) onderzochten dit ook in een systematisch overzichtsartikel met 8 RCT's. In 3 RCT's met in totaal 641 patiënten onderzocht men het effect van switchen naar een andere SSRI. De respons varieerde tussen 17,6 en 70%, waarbij opviel dat vooral patiënten die een eerste SSRI niet verdroegen gunstig reageerden op een tweede SSRI. Er werden 2 RCT's met 337 patiënten gevonden waarin men een switch naar een TCA onderzocht. De respons varieerde tussen 16,5 en 48,5%, waarbij de meer therapieresistente patiënten slechter reageerden. In 4 andere RCT's werden 1493 patiënten omgezet naar andere antidepressiva (mirtazapine, nefazodon of venlafaxine). De respons varieerde tussen 28 en 50% bij patiënten die niet uitgesproken therapieresistent waren, maar de responspercentages waren lager bij toename van therapieresistentie. Na poolen van 3 RCT's waarbij een switch naar venlafaxine werd vergeleken met een switch naar een SSRI, werd een bescheiden en klinisch twijfelachtig voordeel gevonden voor venlafaxine (number needed to treat (NNT) = 13; 95%-BI: 9,1-25,0). In de STAR*D-studie werd een switch van citalopram naar bupropion uitgevoerd met een respons van 26,1% (Rush e.a. 2006).

Ten slotte werd in een open en in een dubbelblinde RCT (met respectievelijk 26 en 21 patiënten) de switch naar de MAOI tranylcypromine onderzocht met een respons van respectievelijk 45,5% en 42,9%, beide significant effectiever dan de controleconditie (Nolen e.a. 1988). Deze positieve uitkomsten weken af van de STAR*D-studie waarin van 109 patiënten slechts 12% een respons vertoonde, wat niet verschilde van de controle(combinatie)behandeling (McGrath e.a.

2006). Echter, de lage respons op tranylcypromine in de STAR*D-studie kan verklaard worden door een te lage dosering van gemiddeld 37 mg. Andere MAOI's, zoals fenelzine, zijn ook onderzocht bij therapieresistente patiënten en bleken niet te verschillen van tranylcypromine wat effect en bijwerkingen betreft (Birkenhager e.a. 2004).

Augmenteren en combineren De derde belangrijke strategie is om een ander medicament toe te voegen (dit heet augmenteren bij een niet-antidepressivum, of combineren bij een tweede antidepressivum) (Dodd e.a. 2005; DeBattista 2006). We bespreken hier alleen de belangrijkste augmentatiestrategieën met lithium, schildklierhormoon, buspiron, pindolol of een atypisch antipsychoticum en de combinatie met een ander antidepressivum.

De best onderzochte augmentatiestrategie is met lithium. Een recente meta-analyse van 10 RCT's met 269 patiënten, die merendeels een depressieve stoornis hadden, liet zien dat lithium superieur was ten opzichte van placebo. De gemiddelde respons voor lithium was 41,2% en voor placebo 14,4%, wat overeenkomt met een NNT van 3,7 (Crossly & Bauer 2007). In de meeste studies werd lithium toegevoegd aan een TCA; de effectiviteit van lithiumaugmentatie bij een SSRI of een ander antidepressivum is minder goed onderbouwd. Een beperking was dat in de helft van de studies de behandeling met alleen het antidepressivum (voordat lithium werd toegevoegd) korter dan 3 weken had geduurd en in slechts één studie 6 weken.

Augmentatie met schildklierhormoon (T_3) is ook een optie. Een meta-analyse met 8 studies bij 292 patiënten met een unipolaire maar ook met een bipolaire depressieve stoornis (Aronson e.a. 1996) liet effectiviteit zien met een relatief risico (RR) van 2,09 (95%-BI: 1,31-3,32) en een NNT van 4,3. Er bleek echter significante heterogeniteit in de responspercentages tussen de studies. Als alleen de resultaten van RCT's werden samengevoegd (gepooled), zakte het RR naar 1,53 (95%-BI: 0,70-3,35) en was dit niet meer significant ($p = 0,29$). Andere

beperkingen zijn dat T₃-augmentatie alleen is onderzocht bij patiënten die niet hadden gereageerd op een TCA en dat in geen van de studies patiënten langer dan 6 weken het TCA hadden gekregen (Joffe & Sokolov 2000).

In de STAR*D-studie werd lithiumaugmentatie vergeleken met T₃-augmentatie bij 127 patiënten. Beide medicamenten werden toegevoegd aan verschillende andere medicijn(combinaties) (bupropion, sertraline, venlafaxine, citalopram, citalopram + bupropion of citalopram + buspiron). Remissie werd met lithium bereikt bij 16% en met T₃ bij 25% van de patiënten, respons bij 16% en 23% (niet significant verschillend) (Nierenberg e.a. 2006). Echter, bij slechts 57% van de patiënten die lithium kregen, werd een bloedspiegel voor lithium bepaald en daarbij werd een gemiddelde spiegel van 0,6 mmol/l gevonden. Dit wijst erop dat veel patiënten vermoedelijk een te lage dosis van lithium ontvingen.

Augmentatie met buspiron werd in 3 RCT's onderzocht, met een negatieve uitkomst in een placebogecontroleerde studie met 119 patiënten (Landen e.a. 1998) en een trend ten gunste van buspiron in een dubbelblinde studie van 102 patiënten zonder respons op een SSRI (Appelberg e.a. 2001). In de STAR*D-studie werd bij 565 patiënten zonder respons op citalopram bij buspironaugmentatie een respons van 27% gevonden en bij bupropionaugmentatie een respons van 32%, statistisch niet significant (Trivedi e.a. 2006).

De combinatie van een SSRI met pindolol werd onderzocht in 9 RCT's met 594 patiënten. Toevoeging van pindolol om het effect van een SSRI te versnellen bleek in 5 studies een positief effect te hebben na 2 weken behandelen. Echter, er bleek in 7 andere studies geen betere respons meer bij 4 tot 6 weken toevoeging van pindolol (Ballesteros & Callado 2004).

Combinatie van een SSRI met een ander antidepressivum werd in 9 RCT's onderzocht. Drie studies met 430 patiënten waren gericht op mianserine. In één studie bleek combinatie van mianserine met fluoxetine effectiever dan het voortzetten van alleen fluoxetine; dit verschil was niet van een

switch naar mianserine (Ferreri e.a. 2001). Een andere studie vond dat de combinatie van fluoxetine en mianserine effectiever was dan fluoxetine alleen en niet verschillend van fluoxetine plus pindolol (Maes e.a. 1999). In een derde studie was combinatie van mianserine en sertraline 100 mg niet effectiever dan voortzetten van sertraline, terwijl beide strategieën effectiever waren dan ophogen van sertraline tot 200 mg/dag (Licht & Qvitzau 2002).

Combineren met mirtazapine is onderzocht bij non-responders op SSRI's (n = 22), venlafaxine (n = 3) of bupropion (n = 1) (Carpenter e.a. 2002). In deze kleine studie bleek de combinatie met mirtazapine superieur aan combinatie met placebo.

Het bewijs voor combineren met desipramine is twijfelachtig. In een RCT werden 41 patiënten die niet hadden gereageerd op 8 weken behandeling met fluoxetine 20 mg/dag, gerandomiseerd naar ophoging van de dosis van fluoxetine tot 60 mg, augmentatie met lithium en combinatie met desipramine. De resultaten waren beter voor de dosisverhoging van fluoxetine voor degenen met een partiële respons en voor dosisverhoging van fluoxetine en augmentatie met lithium voor de non-responders (Fava e.a. 1994). In een replicatiestudie bij 101 patiënten werden echter geen verschillen gevonden tussen de verschillende behandelopties (Fava e.a. 2002). Echter, in weer een andere studie werden hogere remissiepercentages gevonden voor een combinatie van desipramine met fluoxetine vergeleken met monotherapie met of desipramine of met fluoxetine bij 39 therapieresistente opgenomen patiënten (Nelson e.a. 2004). In een andere RCT met 61 patiënten was de combinatie van bupropion en citalopram effectiever dan monotherapie met bupropion (Lam e.a. 2004).

In de STAR*D-studie werden 565 patiënten die niet gereageerd hadden op citalopram gerandomiseerd over augmentatie met bupropion of buspiron. Remissiepercentages bedroegen in beide gevallen 30% en responspercentages respectievelijk 32 en 27%; dit verschil was niet significant (Trivedi e.a. 2006).

Augmentatie met atypische antipsychotica (AAP: olanzapine, quetiapine of risperidon) is onderzocht in een systematisch overzicht betreffende 10 RCT's met in totaal 1500 patiënten (Papakostas e.a. 2007). Na pooling van de resultaten bleken meer patiënten met AAP-augmentatie remissie ($RR = 1,75$; $p < 0,001$) of klinische respons ($RR = 1,35$, $p = 0,001$) te bereiken dan patiënten die placebo toegevoegd kregen. Het percentage patiënten dat de behandeling afbrak wegens bijwerkingen, was echter meer dan 3 keer zo groot bij de patiënten die een AAP kregen als bij degenen die placebo kregen. In twee bijna identieke placebogecontroleerde RCT's met in totaal 743 non-responders op ten minste een antidepressivum bleek ook aripiprazol effectief te zijn met een effectgrootte van respectievelijk 0,35 (Marcus e.a. 2008) en 0,39 (Berman e.a. 2007) met ook een beperkte uitval vanwege bijwerkingen (respectievelijk 3,7% en 2,2%).

Niet-medicamenteuze alternatieven Elektroconvulsie therapie (ECT) is uiteraard ook een alternatief. In de richtlijn ECT wordt gesteld dat het aannemelijk is dat ECT werkzaam is bij medicatieresistente depressie (Van den Broek e.a. 2010). Daarbij wordt aanbevolen om ook de wens van de patiënt mee te wegen in de afweging wanneer ECT in aanmerking komt.

ALGORITME

Op grond van de beschreven literatuur stelde de werkgroep een algoritme op voor de verschillende vervolgstappen (zie tabel 1).

Stap 1: het eerste antidepressivum Er is voldoende bewijs dat antidepressiva effectief zijn voor de (matig) ernstige depressieve stoornis en dat er geen eerstekeuzemiddel is (niveau A1). De keuze voor één van de beschikbare antidepressiva (SSRI, TCA, SNRI, mirtazapine of bupropion) moet gemaakt worden op grond van de bijwerkingen, kenmerken van de patiënt (waaronder behandelgeschiedenis) en voorkeuren van de patiënt. Bij opgenomen patiënten wordt de voorkeur gegeven aan een TCA, maar een SNRI is een alternatief (niveau A1).

Er is geen bewijs dat bij non-respons na vier weken dosisverhoging van een SSRI zinvol is (niveau A1).

Bij non-respons op een TCA, wordt dosisaanpassing op geleide van de bloedspiegel aangeraden.

Verlenging van de behandeling met dezelfde dosis langer dan vier weken is mogelijk, maar er is geen bewijs om deze stap te onderbouwen. Integendeel, recent onderzoek laat eerder een snel begin van de werking van de SSRI's zien (Taylor e.a. 2006). Voor de klinische praktijk stellen we voor om de behandeling met een eerste SSRI te verlen-

TABEL 1 Biologische behandeling van (matig) ernstige depressieve episode zonder psychotische kenmerken

Stap 1	Keuze uit: SSRI/TCA*/SNRI/mirtazapine/bupropion Klinisch opgenomen: voorkeur TCA*/alternatief SNRI
Stap 2	Kies ander middel: SSRI/TCA*/SNRI/mirtazapine/bupropion Klinisch opgenomen: TCA*/SNRI of meteen naar stap 3
Stap 3	Additie met ander middel: voorkeur: lithium evt. met mirtazapine, mianserine of atypisch antipsychoticum
Stap 4	Klassieke MAO-remmer
Stap 5	Elektroconvulsieve therapie

*Met bloedspiegelcontrole.

SSRI = selectieve serotonineheropnameremmer; TCA = tricyclisch antidepressivum; SNRI = serotonine-noradrenalineheropnameremmer; MAO = monoamineoxidase.

gen tot 6 en (en eventueel 10 weken) alleen in geval van enige of partiële respons. Juist patiënten met chronische depressies kunnen verbeteren met een langere behandelduur (Rush & Thase 1997).

Stap 2: het volgende antidepressivum Bij non-respons na ten minste 4 weken en in geval van partiële respons na 6 (tot 10) weken is een switch naar een ander antidepressivum de beste stap (niveau A2).

Er is zeker bewijs om te switchen, maar er is geen voorkeursmiddel (niveau A2). Er is een lichte voorkeur om naar een TCA te switchen (onder controle van de bloedspiegels) of naar venlafaxine met het oog op een mogelijke grotere effectiviteit. Een bijkomend argument om naar een TCA over te stappen, is dat daarna voor augmentatie met lithium meer bewijs bestaat bij een TCA dan bij een ander antidepressivum.

Stap 3: augmentatie en combinatie Voor lithiaugmentatie is het bewijs het sterkst (bewijskrachtniveau A1), maar deze lijkt om praktische redenen geen realistische 2e stap. De toepasbaarheid van lithium wordt beperkt door de bijwerkingen (polyurie, polydipsie, tremor, schildklierafwijkingen) en de noodzaak om de bloedspiegels te bepalen. Daarom beschouwen we lithiaugmentatie als een redelijke volgende stap na ten minste twee niet succesvolle behandelingen met een antidepressivum.

Het bewijs voor T3-augmentatie is zwak (niveau A1).

Voor de combinatieopties met een ander antidepressivum is het bewijs beperkt. Dit geldt zowel voor de populaire combinatie met mirtazapine als ook met mianserine en bupropion (niveau B).

Er is goed bewijs om met een atypisch antipsychoticum te augmenteren, maar deze middelen hebben ook vervelende bijwerkingen, ook op lange termijn (niveau A1).

Stap 4: klassieke MAO-remmer Een switch naar een MAOI (tranylcypromine of eventueel fe-

nelzine) is de vierde stap bij non-respons (niveau A2). Vanwege de dieetbeperkingen die nodig zijn bij een MAOI wordt dit middel niet als een reële tweede of derde stap beschouwd.

Stap 5: Elektroconvulsietherapie Het bewijs voor ECT is goed (niveau A2). ECT is echter beperkt aanvaardbaar en is daarom slechts de vijfde stap bij non-respons. Ernst van de depressie, bijwerkingen van de medicatie, bijkomende somatische aandoeningen of eerdere respons op ECT kunnen echter een argument zijn om ECT eerder toe te passen.

DISCUSSIE

In dit artikel hebben we de evidence voor het biologische algoritme van de eerste herziening van de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn voor de behandeling van depressie gepresenteerd, gebaseerd op een literatuursearch tot juni 2008.

Het moge duidelijk zijn dat niet alleen wetenschappelijke evidence ten grondslag ligt aan het huidige algoritme. Zo is er geen bewijs voor de voorkeursvolgorde van de stappen en is het onzeker of het beter is om te augmenteren of te switchen na non-respons op het eerste AD. De grootste studie waarin diverse opties voor een algoritme zijn onderzocht (de STAR*D-studie) vond geen statistisch significante verschillen tussen de verschillende behandelstrategieën (Rush e.a. 2006; Trivedi e.a. 2006). STAR*D heeft echter wel twee grote beperkingen, waardoor het belang van de uitkomsten ter discussie staat: er was geen placeboconditie en er was sprake van een zogenaamde 'equipoise' randomisering waarin de voorkeur van de patiënt medebepaalde en de opties dus niet meer gelijkwaardig zijn (Paalvast & Nolen 2008; Rush e.a. 2004).

Gezien deze onduidelijkheden is het natuurlijk de vraag of het gebruik van algoritmes in de klinische praktijk wel moet worden aangemoedigd. Er zijn echter drie studies bekend waarin de behandeling van patiënten met een depressieve stoornis volgens een algoritme, is vergeleken met

gebruikelijke behandeling. In de VS betrof dit het Texaanse medicatiealgoritme (TMAP; Trivedi e.a. 2004), dat overigens wel op diverse punten afwijkt van het Nederlandse algoritme, in Duitsland ging het om een algoritme dat er wel sterk op lijkt, maar met wel als belangrijk verschil dat de diverse stappen elkaar veel sneller opvolgen (Bauer e.a. 2009) en in Japan ging het om een algoritme met vier stappen (Yoshino e.a. 2009). In alle drie gevallen was het behandelen volgens het algoritme effectiever dan gebruikelijke zorg (Bauer e.a. 2009; Trivedi e.a. 2004; Yoshino e.a. 2009). Mogelijk is de zeer gestructureerde werkwijze, passend bij een algoritme, verantwoordelijk voor deze positieve uitkomst (Aldi e.a. 2006). Ook al is het bewijs dus nog beperkt, wij zijn een groot voorstander van het opnemen van algoritmes in de richtlijnen, zeker als er meerdere behandelalternatieven zijn. Ook raden we aan algoritmes niet alleen meer toe te passen in de dagelijkse klinische praktijk, maar ook om meer onderzoek te doen naar de effectiviteit daarvan.

LITERATUUR

- Aldi M, Baethge Ch, Heinz A, e.a. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosciences* 2005; 255: 387-400.
- Aldi MA, Bauer M, Rush AJ. Algorithms and collaborative care systems for depression; are they effective and why? A systematic review. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1029-38.
- Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Dis* 2000; 58: 19-36.
- Anderson IM. Meta analysis of antidepressant drugs: Selectivity versus multiplicity. In: den Boer JA, Westenberg MGM, red. *Antidepressants: Selectivity versus multiplicity*. Amsterdam: Benecke; 2001. p. 85-99.
- Appelberg BB, Syvalahti EK, Koskine TE, e.a. Patients with severe depression may benefit from busprione augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: results from a placebo-controlled, randomized, double-blind, placebo wash in study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 448-52.
- Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, e.a. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 842-8.
- Arrol B, MacGillivray S, Ogston H, e.a. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Ann Fam Med*, 2005; 3: 449-56.
- Ballesteros J, Callado LF. Effectiveness of pindolol plus serotonin uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of early and late outcome from randomised controlled trials. *J Affect Dis* 2004; 79: 137-47.
- Bauer M, Pfennig A, Linden M. e.a. Efficacy of an algorithm-guided treatment compared with treatment as usual: a randomized, controlled study of inpatients with depression. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 2: 27-33.
- Berman RM, Marcus RN, Swanink R, e.a. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder. a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 2007; 68: 843-53.
- Birkenhäger TK, van den Broek WW, Mulder PG e.a. Efficacy and tolerability of transylcypromine versus phenelzine: a double-blind study in antidepressant-refractory depressed inpatients. *J Clin Psychiatry*, 2004; 65: 1505-10.
- Broek van den WW, Birkenhager TK, de Boer H, e.a. werkgroep ECT. Richtlijn electroconvulsie therapie; 2e herziene versie. Utrecht: De Tijdstroom; 2010.
- Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 183-8.
- Claxton AJ, Li Z, McKendrick J. Selective serotonin inhibitor treatment in the UK, risk of relapse or recurrence of depression. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 163-8.
- Corruble E, Guelfi JD. Does increase dose improve efficacy with poor antidepressant response: a review. *Acta Psychiatrica Scand* 2000; 101: 343-8.
- Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2007; 8: 935-40.
- DeBattista C. Augmentation and combination strategies for depression. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 11-8.
- DeRubeis RJ, Crits-Christoph P. Empirically supported individual and group psychological treatments for adult mental disorders. *J Consult Clin Psychol* 1998; 66: 37-52.

- DeRubeis RJ, Gelfand LA, Tang TZ, e.a. Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: mega-analysis of four randomized comparisons. *Am J Psychiatry* 1999; 56: 1007-13.
- DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, e.a. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 409-16.
- Dodd S, Horgan D, Malh, GS, e.a. To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy. *J Affect Dis* 2005; 89: 1-11.
- Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, e.a. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1372-4.
- Fava M, Alpert J, Nierenberg A, e.a. Doubleblind study of high dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial and non-responders to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 379-87.
- Ferreri M, Lavergne F, Berlin I, e.a. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103: 66-72.
- Fredman SJ, Fava M, Kienke AS, e.a. Partial response, nonresponse and relapse with selective serotonin reuptake inhibitors in major depression: a survey of current next-step practices. *J Clin Psychiatry*, 2006; 1: 403-8.
- Geddes JR, Freemantle N, Mason J, e.a. SSRIs versus other antidepressants for depressive disorder. *Cochrane Library* 2000; 2: 1-24.
- Greden JF. The burden of disease for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 16): 26-31.
- Joffe RT, Sokolov ST. Thyroid hormone treatment of primary unipolar depression: a review. *Intern J Neuropsychopharmacol* 2000; 3: 143-7.
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Median TB, e.a. Initial severity and antidepressants benefit: a meta-analysis of data submitted to the the Food and Drug administration *PloS Med* 2008; 5: 260-8.
- Lam RW, Hossie H, Solomons K, e.a. Citalopram and bupropion-SR, combining versus switching in patients with treatment resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 5: 337-40.
- Landen M, Gjolring G, Agren H, e.a. A randomized, double blind placebo controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment refractory depression *J Clinl Psychiatry* 1998; 59: 664-8.
- Licht RW, Qvitzau S. 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. *Psychopharmacol* 2002; 161: 143-51.
- MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S e.a. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1014-7.
- Machado M, Iskudjian M, Ruiz I, e.a. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Cur Med Res Opinions* 2006; 22: 1825-37.
- Maes M, Libbrecht I, van Hunsel F, e.a. Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized depressed patients including those with treatment resistance. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 177-82.
- Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, e.a. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder. a second multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 8: 156-65.
- McGrath PJ, Stewart JW, Fava M e.a. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2007; 63: 1531-41.
- Mischoulon D, Nierenberg ASA, Kizilbash L, e.a. Strategies for managing depression refractory to selective serotonin reuptake inhibitor treatment: a survey of clinicians *Can J Psychiatry* 2000; 5: 476-81.
- Multidisciplinaire Richtlijn Depressie. Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van volwassen cliënten met een depressie. Utrecht: Trimbos-instituut; 2005.
- Multidisciplinaire Richtlijn Depressie, eerste herziening. Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van volwassen cliënten met een depressie. Utrecht: Trimbos-instituut; 2010.
- Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI, e.a. Combining norepinephrine and serotonin inhibitors mechanism for treatment of depression: a double-blind randomized study. *Biol Psychiatry* 2004; 5: 296-300.
- Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, e.a. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 63: 1519-30.
- Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, 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* 1998; 8: 676-83.
- Paalvast Y, Nolen WA. Moet de depressiebehandeling anders in Nederland na de STAR*D-studie? *Tijdschr Psychiatr* 2008; 4: 228-32.
- Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, e.a. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medication for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 826-31.
- Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, e.a. Chronological milestones to guide drug change. When should clinicians switch antidepressants? *Arch Gen Psychiatry* 1996; 3: 785-92.
- Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA e.a. Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective reuptake inhibitors in major depressive disorder. A systematic review. *Br J Psychiatry* 2006a; 189: 309-16.
- Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, e.a. Switching antidepressants after a first selective reuptake inhibitor in major depressive disorder A systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006b; 67: 1836-55.
- Ruhé HG, Booij J, van Weert HC, e.a. Evidence why paroxetine dose escalation is not effective in major depressive disorder: a randomized controlled trial with assessment of serotonin transporter occupancy. *Neuropsychopharmacol* 2009; 34: 999-1010.
- Rush AJ, Thase ME. Strategies and tactics in the treatment of chronic depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 13): 14-22.
- Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, e.a. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Contr Clin Trials* 2004; 5: 119-42.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, e.a. Bupropion-SR, sertraline or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 54: 1231-42.
- Szedegi A, Jansen WT, van Willigenburg APP 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.
- Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, e.a. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1217-23.
- Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*, 1997; 58 (suppl 13): 23-9.
- Trivedi MH. Using treatment algorithms to bring patients to remission. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 8-13.
- Trivedi MH, Rush AJ, Crimson ML, e.a. Clinical results for patients with major depressive disorder in the Texas Medication algorithm Project. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 1: 669-80.
- Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, e.a. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 54: 1243-52.
- Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, e.a. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358: 252-60.
- Williams JW, Mulrow CD, Chiquette E, e.a. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med* 2000; 32: 749-56.
- Yoshino A, Sawamura T, Kobayashi S e.a. Algorithm-guided treatment versus treatment as usual for major depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63: 652-7.

AUTEURS

J. SPIJKER is als psychiater verbonden aan De Gelderse Roos, locatie Veluwe Vallei, Ede, en als onderzoeker aan het Trimbos-instituut, Utrecht.

W.A. NOLEN is hoogleraar Psychiatrie, in het bijzonder Emotionele Stoornissen, Afdeling Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

Correspondentieadres: J. Spijker, Trimbos instituut, Postbus 725, 3500 AS Utrecht.

E-mail: J.Spijker@trimbos.nl.

Strijdige belangen: W.A. Nolen ontving onderzoeksbijdragen van ZonMW en NWO, Stanley Medical Research Institute, Astra Zeneca, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Wyeth; was spreker voor Astra Zeneca, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Pfizer, Servier en Wyeth en was lid van adviesraden voor Astra Zeneca, Cyberonics, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Pfizer en Servier; J. Spijker was spreker voor Astra Zeneca, Wyeth, GlaxoSmithKline, Servier en Eli Lilly.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 13-10-2010.

SUMMARY

The algorithm for the biological treatment of depression in the Dutch multidisciplinary guideline on depression – J. Spijker, W.A. Nolen –

BACKGROUND Although antidepressants are effective in the treatment of depression, non-response is unfortunately a recurring problem. Treatment algorithms can help the health care professional to make consecutive step-by-step choices between the different available treatment options.

AIM To update the biological algorithm in the Dutch multidisciplinary guideline on the treatment of depression.

METHOD The literature was reviewed systematically.

RESULTS There are five steps in the algorithm: 1. Treatment starts with an SSRI, a TCA, an SNRI, mirtazapine or bupropion. 2. If there is no response after 4–10 weeks, administer another antidepressant. 3. Augment medication with lithium. 4. Administer a monoamine oxidase inhibitor. 5. Apply electroconvulsive therapy.

CONCLUSION The algorithm is certainly worth using, but its efficacy needs to be fully investigated.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)4, 223–233]

KEYWORDS antidepressants, guideline, major depressive disorder, treatment algorithm