

De vergelijking van de effectiviteit van twee behandelingsstrategieën bij opgenomen patiënten met een depressieve stoornis

Een dubbelblind onderzoek met imipramine versus fluvoxamine, gevolgd door lithiumadditie¹

T.K. BIRKENHÄGER, W.W. VAN DEN BROEK, P.G. MULDER,
J.A. BRUIJN, P. MOLEMAN

ACHTERGROND Er bestaat nog steeds onduidelijkheid betreffende de behandeling van eerste keus van opgenomen patiënten met een depressieve stoornis en de te volgen strategie bij onvoldoende resultaat.

DOEL Het vergelijken van de effectiviteit van imipramine en fluvoxamine bij opgenomen patiënten met een depressieve stoornis, bij onvoldoende respons gevolgd door lithiumadditie.

METHODE Na een medicatievrije periode en vier dagen enkelblinde placebobehandeling werden de patiënten, dubbelblind, gerandomiseerd verdeeld in een groep behandeld met imipramine en een groep behandeld met fluvoxamine (fase 1); beide antidepressiva werden gedoseerd op geleide van een tevoren bepaalde therapeutische plasmaspiegel. Het effect van de antidepressiva werd vier weken na het bereiken van de streefspiegel geëvalueerd. Bij onvoldoende respons werd lithium toegevoegd aan het antidepressivum (fase 2). De respons op lithiumadditie werd drie weken na het bereiken van een therapeutische lithiumspiegel geëvalueerd.

RESULTATEN Aan het onderzoek namen 138 patiënten deel. Aan het eind van fase 1 was de effectiviteit van imipramine significant hoger dan die van fluvoxamine, volgens de Clinical Global Impression Scale (Improvement). Remissie werd bereikt bij 16 (23%) patiënten met imipramine en bij 10 (15%) patiënten met fluvoxamine; dit verschil was niet significant. Aan het eind van fase 2 werd remissie bereikt bij 41 (50%), respectievelijk 27 (40%) patiënten, een significant verschil in het voordeel van de imipraminestrategie.

CONCLUSIE Imipramine gevolgd door lithiumadditie is effectiever dan dezelfde strategie met fluvoxamine.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)4, 271-281]

TREFWOORDEN depressieve stoornis, fluvoxamine, imipramine, lithiumadditie

Uit een vrij recente meta-analyse bleek dat tricyclische antidepressiva (TCA's) effectiever zijn dan selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

bij opgenomen patiënten met een depressieve stoornis (Anderson 2000). Dat dit verschil in effectiviteit wordt gevonden bij opgenomen patiënten

en niet bij ambulante behandelde patiënten kan diverse verklaringen hebben. Het zou kunnen liggen aan te lage doseringen van de TCA's of therapieontrouw in de poliklinische onderzoeken, maar ook aan de selectie van poliklinische (minder ernstig depressieve) patiënten. Wanneer de SSRI's afzonderlijk werden beschouwd, bleek fluvoxamine niet minder effectief dan TCA's bij opgenomen depressieve patiënten. Het is niet duidelijk of er verschillen in effectiviteit tussen SSRI's onderling bestaan, wel bleek fluvoxamine effectief bij opgenomen patiënten met een psychotische depressie (Gatti et al. 1996).

Wij hebben een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek opgezet, waarin de effectiviteit van fluvoxamine werd vergeleken met die van imipramine bij opgenomen patiënten met een depressieve stoornis. Om therapieontrouw en te lage dosering te voorkomen, werden beide antidepressiva op geleide van de plasmaspiegel gedoseerd.

Een veel gebruikte strategie bij onvoldoende respons op een behandeling met een antidepressivum is toevoeging van lithium aan het antidepressivum. Uit diverse open onderzoeken en 11 dubbelblinde onderzoeken bleek dat 50-60% van de antidepressivaresistente patiënten op lithiumadditie reageert (Austin e.a. 1991; Bauer & Dopfmer 1999). Vergelijkende onderzoeken met twee behandelingsstrategieën (bijvoorbeeld een TCA, gevolgd door lithiumadditie, en een SSRI, gevolgd door lithiumadditie) zijn nauwelijks verricht. Het enige ons bekende onderzoek is een vergelijking tussen imipramine en mirtazapine, gevolgd door lithiumadditie (Bruijn e.a. 1998). In dit onderzoek bleek de imipraminestrategie significant effectiever dan de mirtazapinestrategie. Een dergelijke vergelijking van het effect van lithiumadditie aan twee verschillende antidepressiva na evaluatie van de respons op het antidepressivum alleen is relevant, omdat de effectiviteit van lithiumadditie slechts juist geëvalueerd kan worden als de behandeling met het antidepressivum waaraan lithium wordt toegevoegd optimaal is geweest.

In dit artikel worden de resultaten van ons onderzoek met als eerste behandelfase imiprami-

ne versus fluvoxamine en als tweede behandelfase lithiumadditie bij onvoldoende respons besproken.

METHODE

Patiënten

Het onderzoek werd uitgevoerd in twee centra, op de depressie-units van de afdeling psychiatrie van het Erasmus MC te Rotterdam en van Parnassia Psychomedisch centrum te Den Haag. Voor het onderzoek is goedkeuring verleend door de medisch-ethische commissies van beide participerende instellingen.

Patiënten werden in het onderzoek opgenomen van april 1997 tot juli 2001. Bij opname werden de psychofarmaca routinematig gestaakt of uitgesloten. De opgenomen depressieve patiënten moesten voldoen aan de volgende inclusiecriteria: leeftijd 18-65 jaar, een diagnose depressieve stoornis volgens de DSM-IV-criteria en een score van ≥ 17 op de 17-itemversie van de *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD). Patiënten werden uitgesloten op grond van de volgende criteria: voldoen aan de diagnose(n) schizofrenie, schizoaffectieve stoornis, bipolaire stoornis of organisch psychosyndroom; chronisch (> 6 maanden) alcohol- of drugmisbruik; zwangerschap of inadequate anticonceptie; gebleken resistentie tijdens adequate klinische behandeling met een TCA of fluvoxamine; $\geq 50\%$ vermindering van de HRSD-score tijdens de placebobehandelperiode van 4 dagen. Nadat schriftelijke *informed consent* werd verkregen werden de patiënten gedurende 4 dagen enkelblind behandeld met placebo. Patiënten die vervolgens nog voldeden aan het inclusie criterium HRSD-score ≥ 17 en HRSD-scorereductie $< 50\%$ startten met de onderzoeksmedicatie.

Meetinstrumenten

De diagnose werd gesteld met behulp van het depressiegedeelte van de *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia* (SADS) (Spitzer & Endicott

1978). De mate van behandeling vóór de start van het onderzoek werd bepaald met behulp van de *Antidepressant Treatment History Form (ATHF)* (Sackeim e.a. 1990), waarbij medicatieresistentie is gedefinieerd als een *ATHF*-score van ≥ 3 . De ernst van de depressieve stoornis werd wekelijks vastgesteld met de *HRSD* (Bech e.a. 1986) en de *Clinical Global Impression Scale (Severity en Improvement; CGI-S, CGI-I)* (Guy 1976). De metingen werden uitgevoerd door de 3 onderzoekspsychiaters (WWvDB en JAB in Erasmus MC en TKB in Parnassia). Gedurende het onderzoek werden 6 keer per jaar interbeoordelaarssessies gehouden. De som van de 17 *HRSD*-items werd gebruikt om de interbeoordelaarsbetrouwbaarheid te meten ($K = 0,95$).

Onderzoeksmedicatie

Fase 1: imipramine versus fluvoxamine (5-7 weken) De onderzoeksmedicatie bestond uit tabletten, identiek qua uiterlijk, gewicht en smaak, die imipramine of fluvoxamine bevatten. De vervaardiging van de deze medicatie en de randomisering met behulp van een door de computer gegenereerde randomisatielijst zijn gedaan door de apotheek van het Erasmus MC. De aanvangsdosis bedroeg 75 mg gedurende dag 1-2 en vervolgens kregen de patiënten 150 mg gedurende dag 3-8, tenzij ernstige bijwerkingen optraden. Plasmaspiegels van beide antidepressiva werden wekelijks bepaald en de doses werden zoveel als nodig aangepast om een plasmaspiegel van 200-300 ng/ml te bereiken voor imipramine (inclusief desipramine) en 150-200 ng/ml voor fluvoxamine. Fluvoxamineplasmaspiegels werden bepaald met *high-performance vloeistofchromatografie*, zoals beschreven door Pullen & Fatmi (1992). De gebruikte referentiewaarden voor fluvoxamine waren afkomstig van een onderzoek waarin een verband tussen plasmaspiegel en respons werd gevonden (Foglia e.a. 1990). Andere onderzoeken vonden dit verband niet (Klok e.a. 1981; De Wilde e.a. 1983). Om enerzijds de antidepressiva op basis van de plasmaspiegel in te stellen, maar anderzijds de blindering niet in gevaar te brengen,

werd de plasmaspiegel door de apotheek uitgedrukt als een percentage van een streefspiegel. De 100%-plasmaspiegel bedroeg 250 ng/ml voor imipramine (inclusief desipramine) en 175 ng/ml voor fluvoxamine. Een plasmaspiegel was adequaat tussen 80 en 120%, waarbij de ondergrens als meest relevant werd beschouwd. Het gebruik van psychofarmaca als comedatie tijdens het onderzoek werd ontmoedigd, hoewel het geen reden was voor exclusie. Sommige patiënten kregen 1-6 tabletten met een valerianextract wegens slaapproblemen. Minder dan 10% van de patiënten gebruikte 1-3 mg lorazepam wegens angst of 1-5 mg haloperidol wegens heftige psychotische symptomen.

Fase 2: lithiumadditie Vier weken nadat een adequate plasmaspiegel van imipramine of fluvoxamine werd bereikt, werd bij patiënten die geen remissie hadden bereikt lithium toegevoegd aan het antidepressivum. Non-remissie wordt vaak gedefinieerd als een *HRSD*-score van > 7 . Om pragmatische redenen werd een *HRSD*-score van > 13 gekozen als afkappunt voor lithiumadditie: bij patiënten met een *HRSD*-score rond de 10 weegt het effect van lithiumadditie wellicht niet op tegen de bijwerkingen. Bovendien is bij patiënten met dergelijke lage *HRSD*-scores bij de start van de lithiumadditie het effect van behandeling moeilijk te meten. Bij de start van fase 2 werd het antidepressivum dubbelblind gecontinueerd en lithium toegevoegd in een aanvangsdosis van 600 mg. Lithiumspiegels werden gemeten op dag 7 en vervolgens wekelijks, 12 uur na de laatste avondinname. De dosis werd zo nodig aangepast om een lithiumspiegel van 0,6-1,0 mmol/l te bereiken. Zowel de 17-item-*HRSD* als de *CGI* werden wekelijks afgenomen tot 3 weken nadat de lithiumstreefspiegel bereikt was; op dat moment vond de uiteindelijke evaluatie van het effect plaats. De wekelijkse bepaling van de plasmaspiegel van het antidepressivum werd gedurende fase 2 gecontinueerd. Net als tijdens fase 1 werd het gebruik van comedatie ontmoedigd.

Statistische methoden

Fase 1 De eindmeting van fase 1 vond plaats 4 weken nadat de streefspiegel van het antidepressivum werd bereikt. Als primaire uitkomstmaten werden geanalyseerd: minstens 50% reductie in HRSD-score en de verbetering volgens de CGI-I na 4 weken adequate antidepressivumspiegel. Als secundaire uitkomstmaat werd een HRSD-score van ≤ 7 gehanteerd, wat overeenkomt met een volledige remissie. Betreffende de responscriteria (HRSD-scorereductie $\geq 50\%$) en remissie (HRSD-score ≤ 7) werd het verschil in tijd tot respons (respectievelijk remissie) geanalyseerd tussen beide behandelgroepen. De duur van de behandeling totdat het responscriterium werd bereikt was de overlevingstijdvariabele in de Cox' regressieanalyse (proportioneel hazards regressiemodel). In de analyses is gecorrigeerd voor de volgende van tevoren vastgestelde covariabelen: duur van de huidige episode, psychotische kenmerken en adequate medicamenteuze voorbehandeling. Er is gestratificeerd voor centrum. De mate van verandering volgens de CGI-I als een categorische variabele werd vergeleken tussen beide behandelingen met een χ^2 -test voor lineaire trend, waarbij de 'last-observation-carried-forward-benadering' werd toegepast voor de ontbrekende gegevens.

Fase 2 Net zoals in fase 1 werd een Cox proportioneel regressiemodel gebruikt voor de analyse van het verschil in tijd tot remissie, respectievelijk respons, met dezelfde covariabelen. Statistische significantie werd gedefinieerd als $p < 0,05$.

RESULTATEN

Van de 201 patiënten met een depressieve stoornis, die gedurende de periode van het onderzoek in het eerste centrum (Erasmus MC) werden opgenomen, voldeden er 94 (47%) aan minstens 1 exclusiecriteria, 28 (14%) gaven geen toestemming en 79 (39%) begonnen aan het onderzoek. In het tweede centrum (Parnassia) werden in dezelfde periode 145 depressieve patiënten opgenomen, waarvan er 78 (54%) aan minstens 1 exclusiecriteria voldeden, 5 (3%) toestemming weigerden en 62 (43%) aan het onderzoek begonnen. In totaal gaven 141 patiënten informed consent. Drie patiënten werden uitgesloten van de analyses: 1 patiënt herstelde tijdens de placeboperiode en 2 anderen werden gerandomiseerd, maar kregen geen onderzoeksmedicatie (wegens ontslag, respectievelijk intrekken van informed consent). De patiëntselectie voorafgaand aan de inclusie wordt getoond in figuur 1. Vervolgens begonnen 138 patiënten aan fase 1 van het onderzoek en werden zij behan-

TABEL 1 Demografische en klinische kenmerken van de twee behandelgroepen in het onderzoek naar de effectiviteit van imipramine versus fluvoxamine, gevolgd door lithiumadditie, bij opgenomen patiënten met een depressieve stoornis

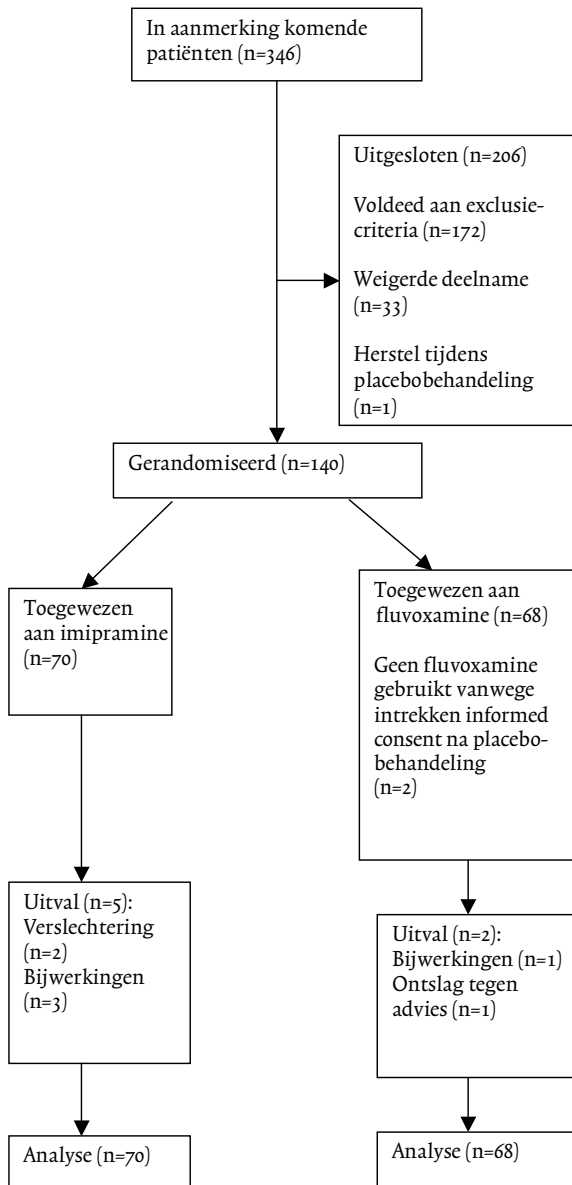
Variabele	Imipramine	Fluvoxamine
Aantal patiënten (n)	70	68
Gemiddelde leeftijd in jaren (SD; uitersten)	49,8 (13,5; 19-65)	52,6 (9,9; 27-65)
Mannen/vrouwen	27/43	18/50
Duur huidige episode >1 jaar (n (%))	24 (34%)	32 (47%)
Adequaat voorbehandeld met antidepressiva (n (%))	31 (44%)	29 (42%)
Psychotische kenmerken (n (%))	25 (36%)	23 (33%)
Gemiddelde aanvangsscore HRSD (SD)	25,7 (4,8)	25,5 (5,0)
Gemiddelde dosis antidepressivum (mg/dag (SD))	221 (85)	214 (151)
Plasmaspiegel (ng/ml (SD))	263 (92)	193 (72)

SD = standaarddeviatie

HRSD = Hamilton Rating Scale for Depression

deld met imipramine (n=70) of fluvoxamine (n=68). Zeven patiënten vielen uit tijdens fase 1 van het onderzoek. De demografische gegevens en klinische gegevens van de participerende patiënten worden getoond in tabel 1.

FIGUUR 1 Stroomdiagram van de deelnemende patiënten aan het onderzoek naar de effectiviteit van imipramine versus fluvoxamine, gevolgd door lithiumadditie bij opgenomen patiënten met een depressieve stoornis



Plasmaspiegels van de antidepressiva en het lithium Van alle 138 patiënten die met onderzoeksmedicatie werden behandeld zijn plasmaspiegels bepaald. De gemiddelde plasmaspiegel, na het bereiken van de streefspiegel, bedroeg 262,7 ng/ml bij imipramine (+ desipramine) en 193,2 ng/ml bij fluvoxamine. De gemiddelde tijd totdat de streefspiegel werd bereikt bedroeg 13,3 (standaarddeviatie (SD) 4,4) dagen voor imipramine en 12,6 (SD 6,2) dagen voor fluvoxamine. Lithiumspiegels zijn bepaald bij 68 (96%) van de 71 patiënten die met lithium zijn begonnen; 3 patiënten vielen uit voordat de eerste plasmaspiegel werd bepaald. De gemiddelde lithiumspiegel na het bereiken van de streefspiegel bedroeg 0,81 (SD 0,13) mmol/l in de imipraminegroep en 0,78 (SD 0,14) mmol/l in de fluvoxaminegroep. Zes patiënten die fase 2 voltooiden, hadden ten minste 1 keer een lithiumspiegel van < 0,6 mmol/l en 1 patiënt had een laatste lithiumspiegel van 0,53 mmol/l. De gemiddelde tijd totdat de streefspiegel van lithium werd bereikt bedroeg 15,5 (SD 6,3) dagen.

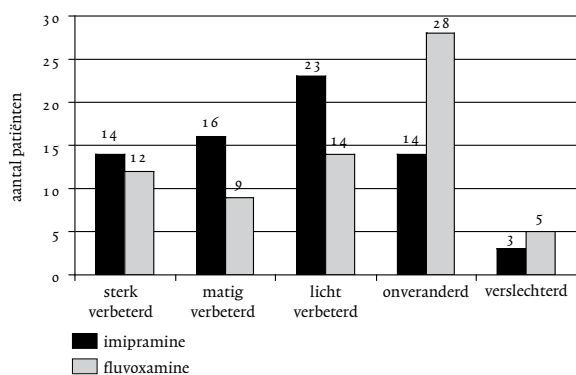
Comedicatie Tijdens fase 1 gebruikten 12 (9%) van de 138 patiënten psychotrope comedicatie. Vier patiënten in de imipraminegroep en 5 patiënten in de fluvoxaminegroep gebruikten lorazepam. Drie van de 48 patiënten (1 patiënt in de imipraminegroep en 2 in de fluvoxaminegroep) met een psychotische depressie gebruikten 2,5-10 mg haloperidol per dag; géén van hen vertoonde respons aan het einde van fase 1. Tijdens fase 2 gebruikten 7 van de 71 (10%) patiënten psychofarmaca als comedicatie. In elke groep gebruikten 2 patiënten lorazepam. Drie patiënten in de fluvoxamine-lithiumgroep gebruikten haloperidol; géén van hen vertoonde respons aan het eind van fase 2.

Effectiviteit

Aan het eind van fase 1 – 4 weken na het bereiken van streefspiegel van het antidepressivum – werd volgens de CGI-I een significant verschil in

het voordeel van imipramine gevonden (χ^2 -exact-trend-test 4,089; $df=1$; $p = 0,048$). De verschillende CGI-scores worden weergegeven in figuur 2.

FIGUUR 2 Scores op de Clinical Global Impression Scale for Improvement aan het einde van fase 1 (vóór lithiumadditie) in het onderzoek naar de effectiviteit van imipramine versus fluvoxamine, gevolgd door lithiumadditie, bij opgenomen patiënten met een depressieve stoornis



Volgens de andere primaire uitkomstmaat, het aantal responders ($\geq 50\%$ reductie van de HRSD-score) was het verschil in effectiviteit niet significant: 36 responders (51%) in de imipraminegroep en 23 (34%) in de fluvoxaminegroep. Volledige remissie (een HRSD-score ≤ 7) werd bereikt door 16 (23%) patiënten in de imipraminegroep en 10 (15%) in de fluvoxaminegroep; dit was geen statistisch significant verschil. Aan het einde van fase 2 was remissie (HRSD-score ≤ 7) bereikt door 41 (59%) patiënten in de imipramine-lithiumgroep en 27 (40%) in de fluvoxamine-lithiumgroep. De Cox' regressieanalyse betreffende remissie toonde een significant verschil in het voordeel van de imipraminestrategie (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,37 - 0,99; $p = 0,04$). Figuur 3 geeft de betreffende Cox' regressieanalyse weer. Dezelfde analyse, met exclusie van de 12 patiënten die psychofarmaca als comedicaatie gebruikten, toonde wederom een significant verschil (95%-BI 0,29 - 0,87; $p = 0,01$).

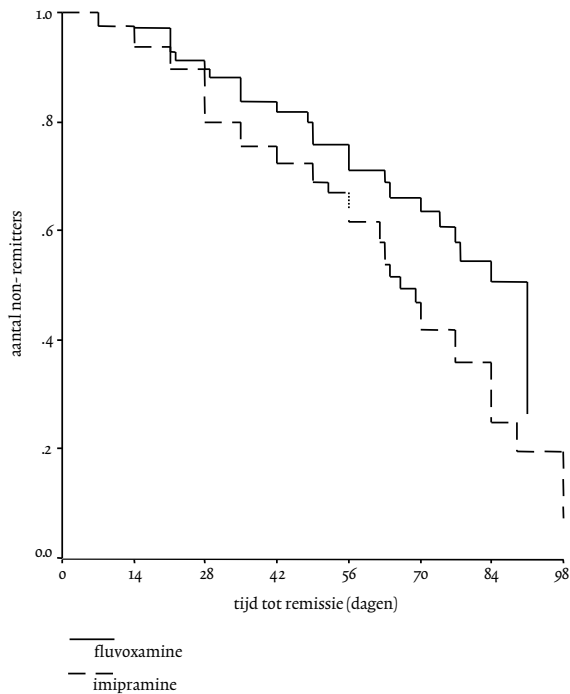
Aan het einde van fase 2 bedroeg het aantal responders ($\geq 50\%$ reductie van de HRSD-score) 50 (71%) in de imipraminegroep en 44 (64%) in de fluvoxaminegroep. De analyse betreffende de tijd tot

respons met Cox' proportioneel regressiemodel van fase 1 en 2 samen, gecorrigeerd voor de a priori bepaalde covariabelen, toonde geen significant verschil tussen de imipramine- en de fluvoxaminegroep ($p = 0,22$). Het additionele effect van lithium bij de non-responders uit fase 1 is moeilijk te bepalen, omdat de non-responders op imipramine verschillen van de non-responders op fluvoxamine. De remissiepercentages tijdens lithiumadditie bedroegen 71% in de imipraminegroep (25 van de 35 'non-remitters' uit fase 1) en 47% in de fluvoxaminegroep (17 van de 36 'non-remitters' uit fase 1). Een aanzienlijk deel van de patiënten voldeed al 1 week na de start van de lithiumadditie aan het responscriterium: 10 van de 35 (29%) patiënten in de imipramine-lithiumgroep en 7 van de 36 (19%) patiënten in de fluvoxamine-lithiumgroep. Dit verschil was statistisch niet significant. Na de eerste week respondeerden nog 30 patiënten op lithiumadditie. De patiënten met een snelle respons op lithiumadditie vormen dus ongeveer 1/4 van het totaal aantal responders. Aan het eind van fase 1 hadden 27 patiënten een partiële remissie bereikt ($7 < \text{HRSD-score} \leq 13$). Voor hen eindigde het onderzoek en was er geen geprotocolleerde verdere behandelstrategie. Naar onze indruk werd bij de meesten van hen gedurende enkele weken monotherapie met het antidepressivum gecontinueerd, om te zien of zij alsnog een totale remissie zouden bereiken.

DISCUSSIE

In de eerste fase van dit onderzoek werd de effectiviteit van imipramine en fluvoxamine vergeleken bij opgenomen patiënten met een depressie, waarbij de doses werden ingesteld op basis van de plasmaspiegels. Volgens één van beide primaire uitkomstmaten bleek imipramine significant effectiever dan fluvoxamine. Dit resultaat is niet in overeenstemming met de resultaten van eerdere vergelijkende onderzoeken (voor een overzicht zie Anderson 2000). Het resultaat stemt wel overeen met eerder onderzoek waarin TCA's en SSRI's werden vergeleken bij dergelijke patiënten en TCA's

FIGUUR 3 Aantal non-responders in de twee behandelgroepen tijdens het onderzoek naar de effectiviteit van imipramine versus fluvoxamine, gevolgd door lithiumadditie, bij opgenomen patiënten met een depressieve stoornis



effectiever bleken (Danish University Antidepressant Group 1986, 1990; Roose e.a. 1994). Hoewel de diagnose in ons onderzoek dezelfde is (depressieve stoornis volgens de DSM-IV) als in eerder onderzoek waarin imipramine en fluvoxamine werden vergeleken (en waarin geen verschil werd gevonden), is onze patiëntenpopulatie wel anders. In tegenstelling tot de meerderheid van de eerdere onderzoeken werden in dit onderzoek uitsluitend opgenomen patiënten geïncludeerd en werden patiënten met een depressie met psychotische kenmerken niet uitgesloten van deelname. Wij concluderen dat de populatie in ons onderzoek verschilt van eerder onderzochte populaties, omdat het om opgenomen patiënten gaat met ernstige symptomatologie, waarvan een derde 'met psychotische kenmerken'.

Het optimaal doseren van antidepressiva is moeilijk (Benkert e.a. 1996), omdat sommige bijwerkingen al optreden bij subtherapeutische do-

seringen. Een flexibel doseringsschema, zoals gebruikt in de meeste vergelijkende onderzoeken met fluvoxamine en imipramine, leidt zodoende gemakkelijk tot onderdosereren van met name imipramine (Bollini e.a. 1999). De gemiddelde imipraminedosis is in de eerder uitgevoerde onderzoeken dan ook aanmerkelijk lager dan in ons onderzoek: 112 tot 172 mg/dag in plaats van 253 mg/dag. De gemiddelde fluvoxaminedosis was eveneens lager: 145 tot 221 mg/dag in plaats van 288 mg/dag. Voor imipramine is een relatie tussen de plasmaspiegel en het antidepressief effect aangetoond (Perry e.a. 1994), voor fluvoxamine (nog) niet, maar de dosering op basis van de streefspijspiegel leidt in elk geval tot het vermijden van lage plasmaspiegels bij patiënten met een snel metabolisme. Bovendien leidt herhaaldelijk bepalen van de plasmaspiegel tot een sterke reductie van therapieontrouw (Lingam & Scott 2002). Het gebleken verschil in effectiviteit is waarschijnlijk (deels) veroorzaakt door optimaal doseren van de antidepressiva. Andere factoren die hiertoe hebben bijgedragen zijn het schaarse (< 10%) gebruik van comedicatie en een laag uitvalpercentage (5%).

Lithiumadditie wordt wel aanbevolen als behandeling van eerste keus bij patiënten met een depressieve stoornis, die onvoldoende verbeteren door behandeling met antidepressiva (Bauer & Dopfmer 1999). De effectiviteit van lithiumadditie kan alleen goed worden geëvalueerd als de monotherapie met het antidepressivum waaraan lithium wordt toegevoegd optimaal is uitgevoerd, zoals in fase 1 van ons onderzoek. De effectiviteit van lithiumadditie in de imipraminegroep is groter dan de vaak geciteerde 50% (American Psychiatric Association 2000). In de praktijk zal lithium meestal worden toegevoegd aan het antidepressivum dat onvoldoende effectief was. Het is daarom van belang op te merken, dat in dit onderzoek de tweefasenbehandeling met imipramine en daarna lithium, effectiever bleek dan de vergelijkbare tweefasenbehandeling met fluvoxamine en daarna lithium: de remissiepercentages van de 2 strategieën bedroegen respectievelijk 59% (41 van de 70 in fase 1 geïncludeerde patiënten) en 40% (27 van de 68 ge-

inclupeerde patiënten).

In ons onderzoek had 35% van de patiënten stemmingscongruente psychotische kenmerken. Vaak wordt de combinatie van een antidepressivum en een antipsychoticum beschouwd als de behandeling van eerste keus bij psychotische depressie (Schatzberg & Rothschild 1992). In een eerder onderzoek met een vergelijkbaar onderzoeksontwerp (Bruijn e.a. 2001) bleek echter de respons op imipramine in de subgroep patiënten met een psychotische depressie significant hoger dan die in de subgroep patiënten zonder psychotische kenmerken: 64% versus 44%. Additie van lithium aan imipramine resulteerde in een respons van 86% in de subgroep met psychotische kenmerken (Bruijn e.a. 1998). Om die reden werd voor dit onderzoek hetzelfde ontwerp gekozen, waarbij patiënten met een depressieve stoornis met psychotische kenmerken niet met een antipsychoticum werden behandeld.

In ons onderzoek verbeterde ongeveer een kwart van de patiënten al in de eerste week van de lithiumadditie, wat overeenkomt met de bevindingen uit eerdere onderzoeken (Bauer & Dopfmer 1999). Lithiumadditie als tweede stap in de behandeling blijkt effectief en werkt mogelijk zelfs sneller dan ECT (Dinan & Barry 1989). Bijna 60% van de patiënten bereikte een volledige remissie na 9-12 weken behandeling met imipramine en lithium en meer dan 70% vertoonde respons op deze strategie. Het hoge remissiepercentage is relevant in het licht van de gebleken kwetsbaarheid voor terugval van patiënten met restsymptomen (Paykel 1998). Conform eerdere resultaten (Scott 1988), bleken de respons- en remissiepercentages lager bij patiënten met een langere episodeduur; niet alleen na monotherapie met een antidepressivum, maar ook na lithiumadditie. Deze variabele had echter geen significante invloed op het gevonden verschil in remissie tussen de twee strategieën.

De behandelstrategie met imipramine leidde tot een iets hoger uitvalpercentage (13%) dan fluvoxaminestrategie (7%), hoewel de absolute verschillen klein zijn. De fluvoxamine-lithiumcombinatie werd goed verdragen, er waren geen aan-

wijzingen voor een risico op het ontstaan van een serotoninesyndroom, dat overigens wel beschreven is tijdens deze combinatie (Öhman & Spigset 1993).

De totale respons- en remissiepercentages tijdens fase 1 waren laag, respectievelijk 42% en 19%. Dit zou te maken kunnen hebben met het relatief grote aantal patiënten die al waren voorbehandeld met antidepressiva, met de relatief lange duur van de depressieve episode, of met andere patiëntvariabelen. Des te opmerkelijker is het hoge remissiepercentage dat werd bereikt met lithiumadditie. Het onderzoek was opgezet om de effectiviteit van de tweefasenstrategie te bepalen, deze opzet laat het niet toe om de effectiviteit van fase 2 afzonderlijk te analyseren, omdat de groepen na fase 1 van elkaar verschillen.

Het doseren van de antidepressiva op basis van een streefspiëgel kan worden beschouwd als een nadeel voor de fluvoxaminestrategie, omdat van dit middel geen therapeutische plasmaspiegel is aangetoond, in tegenstelling tot imipramine (Perry e.a. 1994). Het lijkt echter niet waarschijnlijk dat deze doseringsmethode voor fluvoxamine nadelig is geweest, omdat de gemiddelde dosering in dit onderzoek hoog was (287 mg) en het doseren op basis van een streefspiëgel leidt tot het vermijden van lage spiegels bij patiënten met een snel metabolisme (Bauer e.a. 2002).

Concluderend blijkt imipramine, gedoseerd op basis van een streefspiëgel met lithiumadditie voor 'non-remitters' een zeer effectieve behandeling bij opgenomen patiënten met een ernstige depressie. De imipraminestrategie is significant effectiever dan de fluvoxaminestrategie; het verschil tussen imipramine en mirtazapine in een eerder uitgevoerd tweefasenonderzoek was duidelijker (Bruijn e.a. 1998). De grotere effectiviteit gaat gepaard met een enigszins hogere uitval bij imipramine, maar het uitvalpercentage is slechts 10%. Bij non-remissie beschouwen we daarom imipramine, gedoseerd op basis van de streefspiëgel, met lithiumadditie, als behandeling van eerste keus bij opgenomen depressieve patiënten. Aangezien een dergelijke strategie met fluvoxa-

mine niet veel minder effectief bleek en met een lagere uitval gepaard ging, is kiezen voor fluvoxamine te verdedigen, in het bijzonder bij minder ernstig depressieve patiënten.

NOOT

1. Dit artikel is een bewerking van: Broek, W.W. van den, Birkenhäger, T.K., Mulder, P.G., e.a. (2004). A double-blind randomized study comparing imipramine with fluvoxamine in depressed inpatients. *Psychopharmacology*, 175, 481-486; en van: Birkenhäger, T.K., van den Broek, W.W., Mulder, P.G., e.a. (2004). Comparison of two-phase treatment with imipramine or fluvoxamine, both followed by lithium addition in inpatients with major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161, 2060-2065; en wordt met toestemming gepubliceerd.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association. (2000). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *American Journal of Psychiatry*, 157(Suppl.), 1-45.
- Anderson, I.M. (2000). Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Journal of Affective Disorders*, 58, 19-36.
- Austin, M.P., Souza, F.G., & Goodwin, G.M. (1991). Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients. A quantitative analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 159, 510-514.
- Bauer, M., & Dopfmer, S. (1999). Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 19, 427-434.
- Bauer, M., Whybrow, P.C., Angst, J., e.a. (2002). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: acute and continuation treatment of major depressive disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 3, 5-43.
- Bech, P., Kastrup, M., & Rafaelsen, O.J. (1986). Mini-compendium of rating scales for states of anxiety depression mania schizophrenia with corresponding DSM-III syndromes. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 326(Suppl.), 1-37.
- Benkert, O., Szegedi, A., & Wetzel, H. (1996). Minimum effective dose for antidepressants--an obligatory requirement for antidepressant drug evaluation? *International Clinical Psychopharmacology*, 11, 177-185.
- Bollini, P., Pampallona, S., Tibaldi, G., e.a. (1999). Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. *The British Journal of Psychiatry*, 174, 297-303.
- Bruijn, J.A., Moleman, P., Mulder, P.G., e.a. (1998). Comparison of 2 treatment strategies for depressed inpatients: imipramine and lithium addition or mirtazapine and lithium addition. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 657-663.
- Bruijn, J.A., Moleman, P., Mulder, P.G., e.a. (2001). Treatment of mood-congruent psychotic depression with imipramine. *Journal of Affective Disorders*, 66, 165-174.
- Danish University Antidepressant Group. (1986). Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. Danish University Antidepressant Group. *Psychopharmacology*, 90, 131-138.
- Danish University Antidepressant Group. (1990). Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. Danish University Antidepressant Group. *Journal of Affective Disorders*, 18, 289-299.
- Dinan, T.G., & Barry, S. (1989). A comparison of electroconvulsive therapy with a combined lithium and tricyclic combination among depressed tricyclic nonresponders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 80, 97-100.
- Foglia, J.P., Perel, J.M., Nathan, R.S., e.a. (1990). Therapeutic drug monitoring of fluvoxamine, a selective antidepressant (abstract). *Clinical Chemistry*, 36, 1043.
- Gatti, F., Bellini, L., Gasperini, M., e.a. (1996). Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression. *The American Journal of Psychiatry*, 153, 414-416.
- Guy, W. (1976). *Assessment manual for psychopharmacology*. Rockville: NIMH.
- Klok, C.J., Brouwer, G.J., van Praag, H.M., e.a. (1981). Fluvoxamine and clomipramine in depressed patients. A double-blind clinical study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 64, 1-11.
- Lingam, R., & Scott, J. (2002). Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 105, 164-172.
- Öhman, R., & Spigset, O. (1993). Serotonin syndrome induced by fluvoxamine-lithium interaction. *Pharmacopsychiatry*, 26, 263-264.
- Paykel, E.S. (1998). Remission and residual symptomatology in major depression. *Psychopathology*, 31, 5-14.
- Perry, P.J., Zeilmann, C., & Arndt, S. (1994). Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 14, 230-240.
- Pullen, R.H., & Fatmi, A.A. (1992). Determination of fluvoxamine in

- human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of Chromatography*, 574, 101-107.
- Roose, S.P., Glassman, A.H., Attia, E., e.a. (1994). Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia. *The American Journal of Psychiatry*, 151, 1735-1739.
- Sackeim, H.A., Prudic, J., Devanand, D.P., e.a. (1990). The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 10, 96-104.
- Schatzberg, A.F., & Rothschild, A.J. (1992). Psychotic (delusional) major depression: should it be included as a distinct syndrome in DSM-IV? *The American Journal of Psychiatry*, 149, 733-745.
- Scott, J. (1988). Chronic depression. *The British Journal of Psychiatry*, 153, 287-297.
- Spitzer, R.L., & Endicott, J. (1978). *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, lifetime version (SADS-L)* (3de druk). New York: New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research.
- Wilde, J.E. de, Mertens, C., & Wakelin, J.S. (1983). Clinical trials of fluvoxamine vs chlorimipramine with single and three times daily dosing. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 15(Suppl. 3), 427S-431S.

AUTEURS

T.K. BIRKENHÄGER is psychiater en werkzaam op de afdeling Psychiatrie van het Erasmus MC te Rotterdam.

W.W. VAN DEN BROEK is psychiater en werkzaam op de afdeling Psychiatrie van het Erasmus MC te Rotterdam.

P.G. MULDER is statisticus en werkzaam op de afdeling Epidemiologie & Biostatistiek van het Erasmus MC te Rotterdam.

J.A. BRUIJN is psychiater en werkzaam op de afdeling Psychiatrie van het Erasmus MC te Rotterdam.

P. MOLEMAN is farmacoloog en directeur van Moleman Psychopharmacology te Amerongen.

Correspondentieadres: dr. T.K. Birkenhäger, Erasmus MC.

E-mail: t.birkenhager@erasmusmc.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 4-11-2005.

SUMMARY

Comparison of two treatment strategies in inpatients with a depressive disorder: a double-blind study of imipramine followed by lithium addition versus fluvoxamine followed by lithium addition – T.K. Birkenhäger, W.W. van den Broek, P.G. Mulder, J.A. Bruijn, P. Moleman –

BACKGROUND There is still uncertainty regarding the best treatment option for depressed inpatients and the best strategy to follow if patient response is insufficient.

AIM To compare the efficacy of imipramine and fluvoxamine in depressed inpatients who subsequently received lithium supplement in case of poor response.

METHOD After a drug-free period and four days of placebo use, patients were randomised either to imipramine or to fluvoxamine (phase 1); the antidepressant dosage was fixed according to a predetermined plasma level. The efficacy of the antidepressant was evaluated four weeks after the predetermined plasma level had been attained. If patient response was inadequate, the antidepressant was augmented with lithium (phase 2). Patient response to the lithium addition was evaluated three weeks after an adequate lithium level had been attained.

RESULTS The study involved 138 inpatients. At the end of phase 1, imipramine was found to be superior to fluvoxamine according to the Clinical Global Impression of Improvement. Remission was achieved by 16 (23%) patients on imipramine and by 10 (15%) patients on fluvoxamine; this difference was not statistically significant. At the end of phase 2, 41 (59%) patients on imipramine and 27 (40%) patients on fluvoxamine achieved remission, this significant difference demonstrating the superiority of the imipramine strategy.

CONCLUSION Imipramine with subsequent lithium addition is superior to a similar strategy with fluvoxamine.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)4, 271-281]

KEY WORDS addition, depressive disorder, fluvoxamine, imipramine, lithium