

# De effectiviteit van monoamineoxidaseremmers bij therapieresistente depressie in de klinische praktijk; een retrospectieve openlabelstudie

A. GUDDE, A. VAN DER MEIJ, J. SPIJKER

- ACHTERGROND** Monoamineoxidase(MAO)-remmers worden in de praktijk vaak ingezet bij patiënten met een therapieresistente depressie, maar de wetenschappelijke evidentie voor de werkzaamheid ervan bij dit type depressie is beperkt: in een klein aantal vergelijkbare studies worden responspercentages van 12-75% beschreven.
- DOEL** Meer inzicht verkrijgen in de effectiviteit van MAO-remmers bij therapieresistente depressies in de klinische praktijk.
- METHODE** Op basis van retrospectief dossieronderzoek werd bij patiënten met een uni- of bipolaire, therapieresistente depressie het verschil in score op de Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report (IDS-SR) voor en na drie maanden behandeling met een MAO-remmer onderzocht. Vervolgens werd gekeken hoe vaak sprake was van remissie, respons, partiële respons, geen respons of uitval vanwege bijwerkingen.
- RESULTATEN** Bij de 17 geïncludeerde patiënten zagen we een gemiddelde afname van 8,6 (SD: 15,1) punten, wat neerkwam op 16,8% ( $p: 0,032$ ). 1 patiënt (6%) bereikte remissie, 2 patiënten (12%) bereikten respons, 5 patiënten (29%) bereikten partiële respons en 7 patiënten (41%) hadden geen respons. 3 patiënten (18%) stakten de behandeling vanwege bijwerkingen.
- CONCLUSIE** De resultaten van deze en vergelijkbare studies zijn bescheiden en geven aanleiding tot kritisch nadenken en voorschrijven van MAO-remmers, vanwege het mogelijk beperkte effect bij therapieresistente depressies.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)4, 257-265

**TREFWOORDEN** MAO-remmer, therapieresistente depressie



ARTIKEL



Sinds het antidepressieve effect van de monoamineoxidase(MAO)-remmer iproniazide in 1952 werd ontdekt, wordt regelmatig onderzoek gedaan naar dit type antidepressiva en is de effectiviteit ervan aangetoond. Met name het effect bij depressies met atypische kenmerken lijkt te zijn bewezen na een meta-analyse van Henkel e.a. (2006). In deze meta-analyse werden 8 studies geïncludeerd met een totaal van 670 patiënten met een atypische depressie.

Er werd aangetoond dat MAO-remmers, met een gemiddelde effectgrootte van 0,45, superieur zijn ten opzichte van placebo. Ook waren MAO-remmers effectiever dan tricyclische antidepressiva (TCA's), maar ze bleken niet superieur ten opzichte van SSRi's.

Toch worden MAO-remmers beperkt ingezet vanwege bijkomende moeilijkheden als het te volgen tyraminearme dieet, hinderlijke bijwerkingen en de vaak noodzakelijke

klinische opname voor het instellen. Mede hierom worden MAO-remmers pas als vierde stap ingezet bij de behandeling van depressies (Spijker e.a. 2013). Wanneer dat gebeurt, heeft de depressie vaak een therapieresistent karakter gekregen. Ook naar de effectiviteit van MAO-remmers bij therapieresistente depressies is onderzoek gedaan door te kijken naar respons (verbetering van symptomen, vaak gedefinieerd als een afname van  $\geq 50\%$  op een gevalideerde vragenlijst) en remissie (volledige genezing).

In een open cross-overstudie keken Nolen e.a. (1985) als eersten naar de effectiviteit van tranylcypromine bij 26 patiënten die niet hadden gereageerd op 3 tot 5 andere antidepressiva, waaronder in ieder geval fluvoxamine en oxaprotiline (een tetracyclisch antidepressivum). De helft van de 14 mensen die tranylcypromine gebruikten, bereikte respons, tegenover 0% van de patiënten die werden behandeld met L-5HTP, een voorloper van serotonine. De 12 mensen die niet hadden gereageerd op L-5HTP kregen daarna alsnog tranylcypromine. Hierop reageerden 8 patiënten alsnog.

Een latere fase van deze studie, waarin tranylcypromine in een cross-overstudie dubbelblind werd vergeleken met nomifensine (een noradrenaline-dopamineheropname-remmer), liet respons zien bij 5 van de 11 patiënten die tranylcypromine gebruikten. Van de 8 patiënten die niet hadden gereageerd op nomifensine, reageerden 5 patiënten alsnog op tranylcypromine. De combinatie van deze studies laat een respons zien bij 58% van de in totaal 45 patiënten die met tranylcypromine werden behandeld (Nolen e.a. 1988).

Een dubbelblinde niet-placebogecontroleerde cross-overstudie in 1992 liet respons op tranylcypromine zien bij 9 van de 12 patiënten (75%) met een bipolaire depressie die eerder niet reageerden op imipramine (Thase e.a. 1992).

Een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) in 1993 liet respons zien bij 29% van de 17 patiënten die werden behandeld met tranylcypromine, tegenover 45% van de 22 patiënten die werden behandeld met brofaromine, een irreversibele MAO-remmer. De patiënten hadden eerder niet gereageerd op maprotiline en nortriptyline (Nolen e.a. 1993).

McGrath e.a. (1993) deden een dubbelblind gecontroleerde cross-overstudie en vonden respons op fenelzine bij 31 van de 46 patiënten (67%) met een atypische depressie die eerder niet hadden gereageerd op imipramine. Deze studie was niet placebogecontroleerd. Birkenhäger e.a. (2004) zagen respons bij 46% van de 77 patiënten die werden behandeld met fenelzine of tranylcypromine en die eerder resistent waren voor fluvoxamine of een TCA.

Alle hiervoor genoemde studies definieerden respons als een afname  $\geq 50\%$  op de *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD).

## AUTEURS

**ANNE GUDDE**, ten tijde van het onderzoek arts, thans: arts in opleiding tot psychiater, Pro Persona.

**ANNEMARIE VAN DER MEIJ**, psychiater, Pro Persona Expertisecentrum Depressie, Nijmegen.

**JAN SPIJKER**, psychiater, Pro Persona Expertisecentrum Depressie, Nijmegen, en bijzonder hoogleraar Chronische Depressie, Faculteit der Sociale Wetenschappen, Radboud Universiteit Nijmegen.

## CORRESPONDENTIEADRES

A. Gudde of prof. dr. J. Spijker, Pro Persona, expertisecentrum voor Depressie, Reinier Postlaan 6, 6525 GC Nijmegen.

E-mail: a.gudde@propersona.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-10-2019.

In de de STAR\*D-studie vond men vond bij 107 patiënten, die resistent waren voor minimaal 3 verschillende antidepressiva, geen (significant) verschil tussen tranylcypromine en de combinatie van venlafaxine en mirtazapine. In deze studie bereikte 7% van de patiënten die met tranylcypromine werden behandeld remissie (gedefinieerd als een score  $\leq 7$  op de HRSD). 12% van de patiënten bereikte respons (gedefinieerd als een afname van  $\geq 50\%$  op de *Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report*). De gebruikte dosering tranylcypromine was echter laag, waardoor de effectiviteit mogelijk minder was (McGrath e.a. 2006). Adli e.a. (2008) vonden hogere succespercentages. Zij onderzochten 33 patiënten met resistentie voor gemiddeld 3 medicijnen die werden behandeld met tranylcypromine gecombineerd met verschillende andere psychofarmaca. Er was remissie bij 59% van de patiënten (score  $\leq 9$  op de HRSD of een score van 1 op de *Clinical Global Impression* (CGI)) en respons bij 22% (afname van  $\geq 50\%$  op de HRSD of een score van 2 op de CGI).

Amsterdam en Schults (2005) beschreven een slechtere respons naarmate patiënten meer therapieresistent waren: 33% van de 35 patiënten die minder dan 4 antidepressiva hadden gebruikt, bereikte respons, tegenover 12% van de 24 patiënten die resistent waren voor  $\geq 4$  antidepressiva. Daarnaast bestaan aanwijzingen voor betere respons bij hoge doseringen. Dit blijkt uit een studie waarbij 5 van de 7 patiënten met een hoge mate van therapieresistentie (resistent voor gemiddeld 8 andere behandelingen) wel reageerden op hoge doseringen tranylcypromine (90-170 mg) (Amsterdam & Berwisch 1989). Hetzelfde bleek uit onderzoek van Stewart e.a. (2014), toen 6 van de 18 patiën-

ten respons hadden op 120 mg tranylcypromine, terwijl zij eerder niet reageerden op 60 mg.

Samenvattend kunnen we stellen dat MAO-remmers werkzaam lijken bij therapieresistente depressies, maar dat de wetenschappelijke evidentie beperkt is. Er bestaan geen meta-analyses of grote RCT's en onderling verschillen de studies sterk wat betreft opzet. Bovendien is de bestaande literatuur oud. Ook de resultaten lopen uiteen: responspercentages wisselen tussen 12 en 75%; remissie wordt gezien bij 7 tot 59% van de patiënten. De definitie van therapieresistentie wisselt onderling sterk. Daarnaast wordt weinig aandacht geschonken aan de kans op 'partiële' respons, terwijl juist gedeeltelijke respons van grote klinische relevantie kan zijn bij patiënten die therapieresistent zijn. Derhalve geven de bestaande studies onvoldoende uitsluitel over de kans van slagen in de praktijk.

## DOEL

Het doel van ons onderzoek is dan ook om meer inzicht te krijgen in de effectiviteit van MAO-remmers bij therapieresistente depressies. Dit hebben wij gedaan door de resultaten van de bestaande literatuur te vergelijken met de resultaten van patiënten die we in de klinische praktijk tegenkwamen. Hierbij schonken wij, in tegenstelling tot andere studies, ook aandacht aan de kans op partiële respons.

Ook keken wij of bij onze patiënten een verband bestaat tussen de mate van therapieresistentie en de effectiviteit van MAO-remmers. De hypothese hierachter is dat een grotere mate van therapieresistentie verband houdt met een verminderde effectiviteit van MAO-remmers. Tevens onderzochten we of er een verband bestaat tussen de dosering en de effectiviteit, waarbij de hypothese is dat er een positieve lineaire correlatie bestaat tussen deze twee variabelen.

## VRAAGSTELLING

Onze hoofdvraag was:

- Wat is op basis van retrospectief dossieronderzoek het percentuele verschil in score op de *Inventory Depression Symptomatology –Self Report* (IDS-SR) na drie maanden behandeling met een MAO-remmer bij klinisch opgenomen patiënten met een therapieresistente depressie in een naturalistische setting?

Subvragen waren:

- In hoeveel procent van de gevallen zien we remissie, respons, partiële respons, geen respons of uitval?
- Is er een verband tussen de mate van therapieresistentie en het effect van de MAO-remmer?
- Is er een verband tussen de dosis en het effect van de MAO-remmer?

**TABEL 1** Ernst van de depressie en bijbehorende scores op de IDS-SR

Ernstindicatie		Score op de IDS-SR
Schaal	Ernst	
1.	Normaal, niet depressief	0-13
2.	Mogelijk / licht depressief	14-21
3.	Matig depressief	22-30
4.	Ernstig depressief	31-38
5.	Zeer ernstig depressief	39-80

## METHODE

### Onderzoekopzet

We deden een retrospectieve openlabelstudie. Op basis van dossierstudie werd de verbetering van depressieve symptomen gemeten na 3 maanden behandeling met een MAO-remmer. Deze onderzoeksperiode lijkt in de praktijk voldoende: 4 tot 8 weken voor de instelfase en 4 weken om het effect te kunnen beoordelen (Blom e.a. 2009). De gebruikte dosis was afhankelijk van het klinisch effect en het optreden van bijwerkingen.

De primaire uitkomstmaat was het verschil in score op de IDS-SR voor en na drie maanden behandeling met een MAO-remmer, dat zowel absoluut als percentueel werd berekend. De IDS-SR is een gevalideerde vragenlijst die door opgenomen patiënten in principe maandelijks wordt ingevuld en inzicht geeft in de ernst van de depressie (Nolen & Dingemans 2004). De lijst heeft 30 vragen en een bereik van 0 tot 90 punten; hoe hoger de score, hoe ernstiger de depressie. Zie **TABEL 1** voor inzicht in de afkapwaarden en ernstindicaties.

De nulmeting was de score op de IDS-SR op het moment dat werd gestart met een MAO-remmer. Indien deze score niet beschikbaar was, werd gerekend met de score op de IDS-SR één maand eerder. De patiënt werd geëxcludeerd indien ook deze score niet bekend was.

Deze nulmeting werd vergeleken met de score op de IDS-SR na 3 maanden behandeling. Bij ontbreken van deze score werd vergeleken met de score na 4 maanden of 2 maanden. De patiënt werd geëxcludeerd indien ook deze scores niet bekend waren.

Elke patiënt werd vervolgens ingedeeld in een groep:

- Remissie: een score < 14 op de IDS-SR na behandeling.
- Respons: een afname van  $\geq 50\%$  van de score op de IDS-SR ten opzichte van de nulmeting.
- Partiële respons: een afname van  $\geq 20\%$  tot < 50% van de score op de IDS-SR ten opzichte van de nulmeting. Omdat een afname van 20% op de IDS-SR in de praktijk nog enige

verbetering van symptomen lijkt te geven, werd dit als ondergrens gesteld.

- Geen respons: een toename of afname  $< 20\%$  op de IDS-SR ten opzichte van de nulmeting of patiënten die binnen 3 maanden staakten vanwege onvoldoende werking. In dat geval had de behandelend psychiater vastgesteld dat er geen respons was.
- Uitval: behandeling binnen 3 maanden gestaakt vanwege bijwerkingen.

Tevens onderzochten we of er een verband bestaat tussen de mate van therapieresistentie en het effect van de MAO-remmer. Dit deden we door voor elke patiënt de score op de DM-TRD uit te zetten tegen de percentuele afname van de score op de IDS-SR. Op dezelfde manier gingen we na of er een verband bestaat tussen de dosering en het effect van de MAO-remmer.

## Patiëntenpopulatie

De geïncludeerde patiënten waren tussen januari 2016 en mei 2018 klinisch opgenomen in het Expertisecentrum voor Depressie te Nijmegen. Zij hadden een depressie volgens de criteria van de DSM-5 en werden tijdens opname ingesteld op een MAO-remmer. De depressie kon als hoofd-diagnose of als bijkomende diagnose zijn gesteld en zowel unipolair als bipolair van aard zijn. Dit ging enerzijds ten koste van de homogeniteit binnen de patiëntengroep, maar schetste anderzijds een realistischer beeld van de praktijk. De ernst van de depressie werd niet als exclusie-criterium gebruikt. Bij de geïncludeerde patiënten was echter klinische opname noodzakelijk, waardoor men over het algemeen kon spreken van een ernstige depressie. Er was tevens sprake van therapieresistentie, die werd gedefinieerd als een score van  $\geq 13$  op de *Dutch Measure for quantification of Treatment Resistant Depression* (DM-TRD; Peeters e.a. 2016). Dit is een scoringslijst die op basis van onder andere het aantal eerder gebruikte antidepressiva, psychotherapieën en chroniciteit van de ziekte een objectieve score aan de mate van therapieresistentie tracht te geven. Deze lijst heeft 11 scoringsonderdelen en een bereik van 2 tot 27: een hogere score staat voor meer therapieresistentie. Door experts wordt een score  $\geq 13$  gezien als arbitraire grens voor een therapieresistente depressie. Voorafgaand aan het instellen op de MAO-remmer was niet bij elke patiënt een DM-TRD bepaald. Om een zekere mate van homogeniteit te bereiken, werd de DM-TRD op het moment van starten met de MAO-remmer retrospectief bepaald door dezelfde onderzoeker op basis van dossierstudie, ondanks het risico op bias.

Patiënten werden geëxcludeerd wanneer er onvoldoende gegevens beschikbaar waren over het verloop van de IDS-SR. Omdat de patiënten bij aanmelding binnen de instelling akkoord gaan met anonieme verwerking van gegevens,

hoefde voor deze studie geen aparte toestemming worden gegeven. Patiëntkenmerken zoals leeftijd, geslacht, opleidingsniveau, opnameduur, bijwerkingen en comorbiditeit werden geregistreerd. Tevens werd bijgehouden of cognitieve gedragstherapie (CGT) werd gevolgd.

## Statistische analyse

Met een gepaarde t-toets werd getoetst of het gemiddelde verschil op de IDS-SR voor en na behandeling (significant) afwijkt van nul. Verschillen tussen subgroepen werden getest met een ongepaarde t-toets. Met een (pearson)-correlatiecoëfficiënt werd onderzocht of er een lineair verband tussen de mate van therapieresistentie en het effect van de MAO-remmer bestond. Op dezelfde manier werd onderzocht of er een lineair verband bestond tussen de dosis en de effectiviteit. De analyses werden uitgevoerd met het programma SPSS versie 23.

## RESULTATEN

### Geïncludeerde patiënten

In de onderzochte periode waren 169 patiënten klinisch opgenomen van wie de dossiers werden gescreend. 22 van hen werden tijdens opname ingesteld op een MAO-remmer. Van hen werden 5 patiënten geëxcludeerd vanwege onvoldoende metingen. De gegevens van de resterende 17 patiënten werden nader geanalyseerd. Hun kenmerken staan in **TABEL 2**. De gemiddelde score op de IDS-SR voor aanvang van de behandeling was 50,7 punten (SD: 9,5; 95%-BI: 45,8-55,5). Bij alle patiënten was er een ernstige tot zeer ernstige depressie. Bij 9 patiënten waren comorbide angstklachten (inclusief PTSS) aanwezig, ook was er vaak een persoonlijkheidsstoornis ( $n = 4$ ) of een vermoeden daarvan ( $n = 6$ ). Bij 1 patiënt was er een comorbide eetstoornis en bij een andere patiënt een comorbide autismespectrumstoornis. Van de 6 patiënten met een bipolaire stoornis gebruikten er 3 tevens lithiumcarbonaat.

### Afname op de IDS-SR

De gemiddelde score na behandeling was 42,1 punten (SD: 16,4; 95%-BI: 33,6-50,5). Bij 15 patiënten was dit de meting na 3 maanden, bij de anderen werd gekeken naar de score na 2 maanden. Bij 2 patiënten werd gekozen voor fenelzine in plaats van (de volgens de richtlijn meest aangewezen MAO-remmer) tranylcypromine vanwege ernstige comorbide angstklachten. De gemiddelde afname van 8,6 punten (95%-BI: 0,8-16,4;  $p = 0,032$ ) kwam overeen met een gemiddelde afname van 16,8% (95%-BI: 2,0-31,5%;  $p = 0,028$ ). Gemiddeld gezien was er dus geen (partiële) respons. De resultaten van verschillende subgroepen staan weergegeven in **TABEL 3**.

**TABEL 2** Patiëntkenmerken van de onderzochte populatie (n = 17)

Eigenschap	n (%)*
<b>Geslacht</b>	
Man	2 (12)
Vrouw	15 (88)
Leeftijd in jaren; gem. (95%-BI)	37,5 (29,8-45,1)
<b>Opleidingsniveau<sup>A</sup></b>	
Laag	5 (29)
Middelbaar	10 (59)
Hoog	2 (12)
<b>Type depressie</b>	
Unipolaire depressie	11 (65)
Persisterende depressieve stoornis	2 (12)
Depressieve stoornis, recidiverend	7 (41)
Depressieve stoornis, eenmalig	2 (12)
Met psychotische kenmerken	1 (6)
Bipolaire depressie	6 (35)
Bipolaire 1-stoornis	3 (18)
Bipolaire 2-stoornis	3 (18)
DM-TRD; gem. (95%-BI)	17,7 (17,0-18,4)
Aantal eerdere medicatiestappen <sup>B</sup> ; gem. (95%-BI)	5,5 (4,6-6,4)
Opnameduur in dagen; gem. (95%-BI)	208,9 (135,7-282,2)
<b>Type MAO-remmer</b>	
Tranylcypromine	15 (88)
Fenelzine	2 (12)
<b>Dosis MAO-remmer in mg<sup>C</sup>; gem. (95%-BI)</b>	78,8 (67,9-89,7)
waarvan tranylcypromine; gem. (95%-BI)	81,3 (70,9-91,8)
waarvan fenelzine; gem.	60
Score IDS-SR voor behandeling <sup>D</sup> ; gem. (95%-BI)	50,7 (45,8-55,5)
<b>Persoonlijkheidsproblematiek</b>	
Aanwezig	4 (24)
Aanwijzingen	6 (35)
Afwezig	7 (41)
Angststoornis aanwezig <sup>E</sup>	9 (53)
Eerder met MAO-remmer behandeld <sup>F</sup>	3 (18)
Eerder met ECT behandeld <sup>F</sup>	3 (18)
CGT tijdens behandeling <sup>G</sup>	12 (71)

\*Tenzij anders vermeld.

<sup>A</sup> Individueel bepaald op basis van hoogst genoten opleiding óf op basis van huidige opleiding.

<sup>B</sup> Totaal aantal antidepressiva en additiestappen tijdens huidige of eerdere depressieve episoden.

<sup>C</sup> Maximale dosis tijdens behandeling.

<sup>D</sup> Score op de IDS-SR op het moment voor start MAO-remmer.

<sup>E</sup> Aantal patiënten met comorbide angststoornis volgens DSM-5.

<sup>F</sup> Gedurende huidige of eerdere depressieve episoden.

<sup>G</sup> Aantal patiënten die tijdens behandeling met een MAO-remmer ook werden behandeld met cognitieve gedragstherapie.

**TABEL 3** Afname van de IDS-SR voor verschillende subgroepen

Subgroep	N	IDS voor	IDS na	Afname IDS in punten		Afname IDS in %	
		Gemiddeld (SD)	Gemiddeld (SD)	Gemiddeld (SD)	p	Gemiddelde (SD)	p
Unipolaire depressie	11	51,5 (10,8)	46,1 (15,2)	5,4 (15,1)	0,267	9,3 (26,7)	0,274
Bipolaire depressie	6	49,2 (7,2)	34,7 (17,2)	14,5 (14,5)	0,058	30,4 (29,1)	0,051
MAO-remmer: tranylcypromine <sup>A</sup>	15	50,3 (9,1)	42,9 (16,3)	7,5 (11,7)	0,027	16,2 (24,5)	0,023
Met bijkomende angststoornis	9	49,6 (12,2)	40,9 (15,3)	8,7 (15,9)	0,140	16,0 (28,5)	0,131
Zonder bijkomende angststoornis	8	51,9 (5,8)	43,4 (18,5)	8,5 (15,3)	0,160	17,6 (30,7)	0,148
Met bijkomende as 2-problematiek <sup>B</sup>	10	55,1 (8,0)	45,2 (15,8)	9,9 (14,6)	0,060	18,2 (24,1)	0,041
Zonder bijkomende as 2-problematiek	7	44,3 (8,2)	37,6 (17,4)	6,7 (16,9)	0,333	14,7 (36,1)	0,322
Drie maanden MAO-remmer gehad <sup>C</sup>	12	48,9 (9,7)	35,3 (14,6)	13,6 (14,9)	0,009	27,0 (26,8)	0,005
Niet uitgevallen wegens bijwerkingen <sup>D</sup>	14	50,5 (9,8)	38,5 (15,7)	12 (14,4)	0,008	23,7 (26,3)	0,005
Totaal	17	50,7 (9,5)	42,1 (16,4)	8,6 (15,1)	0,032	16,8 (28,6)	0,028

<sup>A</sup>Patiënten die tranylcypromine als MAO-remmer gebruikten. Gezien het kleine aantal patiënten die fenelzine gebruikten (n = 2), werden dezen niet opgenomen in deze tabel.

<sup>B</sup>Zowel de patiënten met aanwijzingen voor as 2-problematiek als bewezen as 2-problematiek.

<sup>C</sup>Alle patiënten die gedurende de volledige drie maanden een MAO-remmer hadden ingenomen (en deze dus niet voortijdig hadden gestaakt wegens bijwerkingen óf onwerkzaamheid).

<sup>D</sup>Alle patiënten exclusief de patiënten die binnen 3 maanden staakten met de behandeling wegens bijwerkingen.

Opvallend was het verschil in afname tussen patiënten met een bipolaire depressie (afname van 30,4%; SD: 29,1) en een unipolaire depressie (afname van 9,3%; SD: 26,7), maar dit verschil was niet significant (p = 0,152). Hetzelfde gold voor het verschil in afname tussen patiënten met of zonder as 2-problematiek (p = 0,816) en het verschil in afname tussen patiënten met of zonder bijkomende angstproblematiek (p = 0,908). Er werd tevens geen verschil in effectiviteit gezien tussen tranylcypromine en fenelzine, maar er waren slechts 2 patiënten die met fenelzine werden

behandeld. Zie **TABEL 4** voor meer inzicht in verschillen tussen subgroepen. Vanwege het beperkte aantal patiënten was het niet mogelijk om te corrigeren voor andere variabelen, zoals het effect van CGT.

Voor de berekening van de afname van de IDS-SR werd gekeken naar de normaalverdeling. Er leek aan de assumpties voor een gepaarde t-toets te zijn voldaan, aangezien de verdeling een normale curve leek te volgen bij visuele inspectie. Dit konden we echter niet verder toetsen vanwege het beperkte aantal patiënten.

**TABEL 4** Verschillen tussen subgroepen

Subgroep	N	Afname IDS per subgroep (%; SD)	Verskil tussen subgroepen (%)	p
Unipolair	11	9,3 (26,7)	21,1	0,152
Bipolair	6	30,4 (29,1)		
Met bijkomende as 2-problematiek	10	18,2 (24,1)	3,5	0,816
Zonder bijkomende as 2-problematiek	7	14,7 (36,1)		
Met bijkomende angststoornis	9	16,0 (28,5)	1,6	0,908
Zonder bijkomende angststoornis	8	17,6 (30,7)		
Tranylcypromine	15	16,2 (24,5)	5,0	0,823
Fenelzine	2	21,2 (67,9)		

## Mate van respons

Van de 17 patiënten bereikte 1 patiënt remissie en tevens respons. 1 andere patiënt bereikte geen remissie, maar wel respons. 5 patiënten bereikten partiële respons en 3 patiënten hadden een afname < 20%. Bij 2 patiënten nam de score op de IDS-SR toe (met gemiddeld 5,5%; SD: 0,3). De resterende 5 patiënten staakten voortijdig de behandeling. 2 van hen stopten omdat zij niet reageerden en 3 patiënten staakten vanwege bijwerkingen (met name orthostatische hypotensie).

Dit komt neer op een remissiepercentage van 6%. Verder bereikte 12% van de patiënten respons, 29% bereikte partiële respons, 41% bereikte géén respons en 18% van de patiënten staakte de behandeling voortijdig wegens bijwerkingen.

## Verband tussen dosis/therapieresistentie en effect

De pearsoncorrelatiecoëfficiënt tussen de DM-TRD en de mate van respons was 0,135 (zeer zwakke tot geen positieve lineaire correlatie) met een p-waarde van 0,30. De bijbehorende waarde van  $R^2$  was 0,018 (de percentuele afname werd dus voor circa 2% bepaald door de DM-TRD). De regressiecoëfficiënt bleek echter niet significant af te wijken van 0 (F: 0,279; p = 0,605). Hieruit werd geconcludeerd dat in deze patiëntenpopulatie geen lineair verband bestond tussen de DM-TRD en de mate van respons.

De gemiddelde maximale dosis was 81 (SD: 21 mg) (n = 15) voor tranylcypromine en 60 (SD: 0 mg) (n = 2) voor fenelzine. Er kon geen verband worden aangetoond tussen de mate van respons en de maximale dosering tijdens het instellen (correlatiecoëfficiënt: 0,091; p = 0,36). Hetzelfde gold voor het verband tussen de mate van respons en het aantal eerder gebruikte antidepressiva (correlatiecoëfficiënt: 0,066; p = 0,40).

## Bijwerkingen

Bij 82% van de patiënten (14 van 17) werd orthostatische hypotensie gemeten. Van hen rapporteerde 64% (9 van 14) duizeligheidsklachten. Andere gerapporteerde bijwerkingen waren: slaapproblemen (n = 3), gastro-intestinale klachten (n = 3), hypertensie (n = 3), vermoeidheid (n = 2), andere anticholinerge bijwerkingen (n = 2) en gewichtsverandering (n = 1).

## DISCUSSIE

In deze studie resulteerde 3 maanden behandeling met MAO-remmers in een statistisch significante gemiddelde afname van 8,6 punten (17%) op de IDS-SR. Hiermee voldoen we niet aan onze definitie van partiële respons. Volledige remissie werd gevonden bij 6% van de patiënten en respons zagen we bij 12%. Deze resultaten vallen in de lagere categorie vergeleken met in de literatuur beschreven

resultaten. De kans op remissie van MAO-remmers bij therapieresistente depressie wordt in de literatuur vastgesteld op 7-59%; de kans op respons op 12-75%.

Het ligt voor de hand om de grote mate van therapieresistentie bij de onderzochte patiëntenpopulatie als verklaring voor de lage respons te veronderstellen, zoals ook uit eerder onderzoek is gebleken (Amsterdam & Shults 2005). Bij onze patiënten was er resistentie voor gemiddeld 5,5 (SD: 1,7) verschillende antidepressiva en een gemiddelde score van 17,7 (SD: 1,3) op de DM-TRD. We konden een dergelijke relatie echter niet vaststellen in onze studie.

Wel kan de relatief lage respons deels worden verklaard, doordat naturalistische studies (zoals de onze) in het algemeen andere, mogelijk minder goede, resultaten vinden dan klinische trials. Dit is het gevolg van onder andere een grotere homogeniteit en de vaak betere kwaliteit van zorg bij patiënten die participeren in klinische trials (Ford & Norrie 2016). De relatief lage kans op respons kan ook nog het gevolg zijn van de relatief korte onderzoeksperiode. Volgens de richtlijn wordt bij partiële respons aangeraden nog 6-10 weken te wachten alvorens het definitieve effect te kunnen beoordelen (Blom e.a. 2009). Helaas ontbraken gegevens van de IDS-SR over een langere periode, waardoor hierover geen uitspraak kan worden gedaan.

De beschreven afname van gemiddeld 17% lijkt het resultaat te zijn van behandeling met een MAO-remmer, maar kan ook door andere factoren worden verklaard. Zo was de patiëntenpopulatie opgenomen in een gespecialiseerde kliniek, waar zowel farmacologisch als psychotherapeutisch wordt behandeld. De (beperkte) afname kan derhalve ook het gevolg zijn van andere therapeutische interventies, zoals CGT, runningtherapie en individuele gesprekken. Tevens kan de afname worden verklaard door de klinische opname (met bijbehorende activering en herstructurering) of het gelijktijdig gebruik van andere psychofarmaca (zoals lithiumgebruik bij drie patiënten met een bipolaire stoornis).

Bij patiënten met een bipolaire depressie zien we een opvallend grotere verbetering dan bij patiënten met een unipolaire depressie, al is het verschil niet significant. Een grotere steekproef zou mogelijk wel leiden tot een significant verschil. Het verschil in effect valt niet geheel te verklaren. Mogelijk is de verbetering bij patiënten met een bipolaire depressie een uiting van het natuurlijk beloop van de ziekte. Bij patiënten met een unipolaire depressie is dit minder waarschijnlijk, vanwege het chronische en therapieresistente karakter van de ziekte. Het gelijktijdig gebruik van lithiumcarbonaat bij 3 van de 6 patiënten met een bipolaire stoornis heeft wellicht ook invloed op het gevonden verschil.

Daarnaast kan worden gediscussieerd over de betrouwbaarheid van een retrospectief bepaalde DM-TRD en de

betrouwbaarheid van de DM-TRD bij patiënten met een bipolaire stoornis. Hierover is geen literatuur bekend. Het lijkt echter aannemelijk dat de DM-TRD anders uitvalt bij patiënten met een bipolaire depressie, bijvoorbeeld door verschil in het aantal eerder gebruikte antidepressiva en gelijktijdig gebruik van stemmingsstabilisatoren.

## Beperkingen


Al met al wordt duidelijk dat deze studie kwalitatief gezien gebreken heeft. Als gevolg van de gekozen studieopzet is geen controlegroep, randomisatie of blinding mogelijk. Ook de heterogeniteit van de patiëntenpopulatie is een direct gevolg van de opzet van de studie. Daarnaast is de onderzochte patiëntenpopulatie erg klein, waardoor het moeilijk is om te corrigeren voor andere belangrijke variabelen.

## CONCLUSIE

Ondanks deze beperkingen geven de gevonden resultaten en de samenvatting van literatuur over dit onderwerp aanleiding voor een kritische blik op het effect van deze

antidepressiva bij de patiënten die ze in de praktijk gebruiken. Het wordt duidelijk dat de evidentie voor de effectiviteit van MAO-remmers bij patiënten met dit type depressie beperkt is en dat het effect zich vaak tot partiële respons beperkt, al moet men beseffen dat dit al een zeer gewenst effect kan zijn bij therapieresistente depressies.

Onze resultaten laten aanwijzingen zien voor een betere respons bij patiënten met een bipolaire depressie, hoewel dit ook het gevolg kan zijn geweest van het gelijktijdig gebruik van stemmingsstabilisatoren. Een grote RCT zou in de toekomst meer uitsluitsel kunnen geven, maar dit lijkt in de dagelijkse praktijk vaak lastig haalbaar. Als alternatief zal men moeten kijken naar meerdere kleine studies zoals deze. Inzicht in de resultaten hiervan zal helpen om de plaats van MAO-remmers in de behandeling van (therapieresistente) depressies beter te bepalen.

 Dr. P.F.P. van Eijndhoven, psychiater, en dr. J.N. Vrijsen, senior onderzoeker, gaven commentaar op eerdere versies van dit artikel.

## LITERATUUR

- Adli M, Pilhatsch M, Bauer M, Koberle U, Ricken R, Janssen G, e.a. Safety of high-intensity treatment with the irreversible monoamine oxidase inhibitor tranylcypromine in patients with treatment-resistant depression. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41: 252-7.
- Amsterdam JD, Berwisch NJ. High dose tranylcypromine therapy for refractory depression. *Pharmacopsychiatry* 1989; 22: 21-5.
- Amsterdam JD, Shults J. MAOI efficacy and safety in advanced stage treatment-resistant depression--a retrospective study. *J Affect Disord* 2005; 89: 183-8.
- Blom J, Birkenhager TK, Nolen WA, van den Broek WW, Hugenholtz GWK, Kok RM, e.a. Protocol gebruik van klassieke MAO-remmers. 2009.
- Birkenhager TK, van den Broek WW, Mulder PG, Bruijn JA, Moleman P. Efficacy and tolerability of tranylcypromine versus phenelzine: a double-blind study in antidepressant-refractory depressed inpatients. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 65: 1505-10.
- Ford I, Norrie J. Pragmatic trials. *N Engl J Med* 2016; 375: 454-63.
- Henkel V, Mergl R, Allgaier AK, Kohlen R, Moller HJ, Hegerl U. Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach. *Psychiatry Res* 2006; 141: 89-101.
- McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, e.a. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1531-41.
- McGrath PJ, Stewart JW, Nunes EV, Ocepek-Welikson K, Rabkin JG, Quitkin FM, e.a. A double-blind crossover trial of imipramine and phenelzine for outpatients with treatment-refractory depression. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 118-23.
- Nolen WA, Dingemans PMAJ. Meetinstrumenten bij stemmingsstoornissen. *Tijdschr Psychiatr* 2004; 46: 6.
- Nolen WA, Haffmans PM, Bouvy PF, Duivenvoorden HJ. Monoamine oxidase inhibitors in resistant major depression. A double-blind comparison of brofaromine and tranylcypromine in patients resistant to tricyclic antidepressants. *J Affect Disord* 1993; 28: 189-97.
- Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, Kamp JS. L-5HTP in depression resistant to re-uptake inhibitors. An open comparative study with tranylcypromine. *Br J Psychiatry* 1985; 147: 16-22.
- Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, Kamp JS, Blansjaar BA, Kramer HJ, 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* 1988; 78: 676-83.
- Peeters FP, Ruhe HG, Wichers M, Abidi L, Kaub K, van der Lande HJ, e.a. The Dutch Measure for quantification of Treatment Resistance in Depression (DM-TRD): an extension of the Maudsley Staging Method. *J Affect Disord* 2016; 205: 365-71.



- Spijker J, Bockting CLH, Meeuwissen JAC, van Vliet IM, Emmelkamp PMG, Hermens MLM, e.a. Multidisciplinaire Richtlijn Depressie. Utrecht: Trimbos-instituut; 2013.
- Stewart JW, Deliyannides DA, McGrath PJ. How treatable is refractory depression? J Affect Disord 2014; 167: 148-52.
- Thase ME, Mallinger AG, McKnight D, Himmelhoch JM. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: A double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression. Am J Psychiatry 1992; 149: 195-8.

## SUMMARY

# The effectiveness of monoamine oxidase inhibitors in treatment-resistant depressive disorders in clinical practice; a retrospective open-label study

A. GUDDE, A. VAN DER MEIJ, J. SPIJKER

**BACKGROUND** Monoamine oxidase (MAO)-inhibitors are often prescribed in patients suffering from treatment-resistant depression, but the evidence of its effectiveness in this type of depression is limited: a restricted amount of similar studies describes response-rates of 12-75%.

**AIM** To get more insight in the effectiveness of MAO-inhibitors in treatment-resistant depression in clinical practice.

**METHOD** We investigated medical files of patients with a uni- or bipolar, treatment-resistant depression and looked at the difference in score on the Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report (IDS-SR) before and after 3 months of treatment with a MAO-inhibitor. After that, we investigated how often patients achieved remission, response, partial response, no response or drop-out due to of side-effects.

**RESULTS** The included 17 patients achieved a mean decrease of 8.6 (SD:15.1) points, which corresponded with a decrease of 16.8% ( $p = 0.032$ ). One patient (6%) achieved remission, 2 patients (12%) achieved response, 5 patients (29%) had partial response and 7 patients (41%) did not respond at all. Three patients (18%) quit because of side-effects.

**CONCLUSION** The results of this and similar studies are modest and ask for critical thinking and critical prescribing of MAO-inhibitors, because of the possibly limited effectiveness in treatment-resistant depressions.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)4, 257-265

**KEY WORDS** MAO-inhibitor, treatment-resistant depressive disorder